



**HALK ARASINDA KEYİF VERİCİ OLARAK
KULLANILAN BAZI KOZMOPOLİT BİTKİ
TÜRLERİNİN UYUŞTURUCU
ÖZELLİKLERİNİN VE GENOTOKSİSİTESİNİN
BELİRLENMESİ ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR**

Hüsnü BAYAM

Danışman: Prof. Dr. Handan UYSAL

Yüksek Lisans Tezi

Kriminalistik Ana Bilim Dalı

2021

(Her hakkı saklıdır)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KRİMİNALİSTİK ANA BİLİM DALI

**HALK ARASINDA KEYİF VERİCİ OLARAK KULLANILAN BAZI KOZMOPOLİT
BİTKİ TÜRLERİNİN UYUŞTURUCU ÖZELLİKLERİNİN VE
GENOTOKSİSİTESİNİN BELİRLENMESİ ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR**

(Investigations on the Determination of the Narcotic Properties and Genotoxicity of Some
Cosmopolitan Plant Species Used Among People as Pleasure)

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Hüsnü BAYAM

Danışman: Prof. Dr. Handan UYSAL

Erzurum

Mart, 2021

KABUL VE ONAY TUTANAĞI

Hüsnü Bayam tarafından hazırlanan “Halk Arasında Keyif Verici Olarak Kullanılan Bazı Kozmopolit Bitki Türlerinin Uyuşturucu Özelliklerinin ve Genotoksitesinin Belirlenmesi Üzerine Araştırmalar” başlıklı çalışması 25/03/2021 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından Kriminalistik Ana Bilim Dalı, Kriminalistik Bilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı ve Danışman:	Prof. Dr. Handan UYSAL <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Prof. Dr. Özkan AKSAKAL <i>Atatürk Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır
Jüri Üyesi:	Dr. Öğr. Üyesi İsmail BEZİRGANOĞLU <i>Erzurum Teknik Üniversitesi</i>	Aslı Islak İmzalıdır

Enstitü Yönetim Kurulunun
.../.../.... tarih ve sayılı
kararı.

Bu tezin Atatürk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddelerinde belirtilen şartları yerine getirdiğini onaylarım.

Prof. Dr. Mehmet KARAKAN
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU

Yüksek Lisans Tezi olarak Prof. Dr. Handan UYSAL danışmanlığında sunulan “Halk Arasında Keyif Verici Olarak Kullanılan Bazı Kozmopolit Bitki Türlerinin Uyuşturucu Özelliklerinin ve Genotoksitesinin Belirlenmesi Üzerine Araştırmalar” başlıklı çalışmanın tarafımızdan bilimsel etik ilkelere uyularak yazıldığını, yararlanılan eserlerin kaynakçada gösterildiğini, Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından belirlenmiş olan Turnitin Programı benzerlik oranlarının aşılmadığını ve aşağıdaki oranlarda olduğunu beyan ederiz.

Tez Bölümleri	Tezin Benzerlik Oranı (%)	Maksimum Oran (%)
Giriş	22	30
Kuramsal Temeller	15	30
Materyal ve Yöntem	25	35
Bulgular	8	20
Tartışma	8	20
Tezin Geneli	17	25

Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.

Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı
Hüsnü BAYAM	Prof. Dr. Handan UYSAL
25.3.2021	25.3.2021
İmza: Aslı Islak İmzalıdır	İmza: Aslı Islak İmzalıdır

* Tez ile ilgili YÖKTEZ’de yayınlamasına ilişkin bir engelleme var ise aşağıdaki alanı doldurunuz.

☐ Tezle ilgili patent başvurusu yapılması / patent alma sürecinin devam etmesi sebebiyle Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 2 (iki) yıl süreyle engellenmiştir.

☐ Enstitü Yönetim Kurulunun/.../.... tarih ve sayılı kararı ile teze erişim 6 (altı) ay süreyle engellenmiştir.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Genetik Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Başta, bu çalışmanın planlama ve gerçekleştirme aşamalarında değerli katkı, öneri ve desteklerini hiç esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, tezimin hazırlanma aşamasında büyük emeği olan ve bana öğretmiş olduğu her türlü bilgi ve beceri için çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Handan UYSAL'a,

Tez çalışmasında kullanmış olduğum bitkilerin teşhislerini yapan Biyoloji Bölümü Botanik Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Yusuf Kaya'ya, laboratuvar imkânlarından yararlanmam konusunda bana göstermiş oldukları katkı ve desteklerinden dolayı Biyoloji Bölümü Botanik Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ökkeş ATICI ve Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Bilal YILMAZ'a,

Tez çalışmam süresince bana destek ve yardımcı olan laboratuvar çalışma arkadaşlarım Dr. Halit KIZILET'e, Uzm. Hatice Çelik'e, Elif Güney'e ve Kakageldi Amandurdiev'e,

Son olarak hayatım boyunca ilgi ve desteklerini her daim arkamda hissettiğim aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Hüsnü BAYAM

Mart, 2021

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HALK ARASINDA KEYİF VERİCİ OLARAK KULLANILAN BAZI KOZMOPOLİT BİTKİ TÜRLERİNİN UYUŞTURUCU ÖZELLİKLERİNİN VE GENOTOKSİSİTESİNİN BELİRLENMESİ ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR

Hüsnü BAYAM

Danışman: Prof. Dr. Handan UYSAL

Amaç: Ülkemizde yaygın olarak bulunan Solanaceae familyasından *Datura stramonium* L., *Hyoscyamus niger* L. ve *Nicotiana rustica* L. türlerinin keyif verici özellikleri vardır. Ayrıca kolay ulaşılabilir olmaları, kullanımlarının yasal olarak suç unsuru oluşturmamasından dolayı bu bitkiler uyuşturucu olarak kullanılmaktadır. Narkotik özellikli bitki türlerinin, canlılar üzerindeki etkileri kısa sürede gözlenemeyebilir. Ayrıca beklenen etkiler vücutta bulunan çeşitli koruma mekanizmaları ile baskılanabilir. Ancak sürekli alındığında doz-süre etkileşimi ile uygun organlarda birikmeye devam da edebilir. Fakat bu durum canlıların bu bitkilerden etkilenmediği anlamına gelmemektedir. Bu durumda *in vitro* olarak farklı dozlarda, akut ya da kronik alımlara bağlı değerlendirmeler yapılmalıdır. Bu çalışma keyif verici bitkilerin insanlarda genotoksik etkili olup olmadığını belirlemek için yapılmıştır.

Yöntem: Çalışma üç aşamadan oluşmaktadır. Önce yukarıda bahsettiğimiz bitkilerin uyuşturucu etkilere sebep olan madde içerikleri GC-MS yöntemi ile belirlenmiştir. Daha sonra bu maddelerin oksidan kapasitelerini belirlemek için FRAP testi kullanılmıştır. Son olarak genotoksik etkinin belirlenebilmesi için *in vitro* MN testi uygulanmıştır.

Bulgular: Elde edilen verilere göre, kullanılan bitkilere ait su ve metanol ekstraktlarının yüksek oranda alkaloid (nikotin, atropin, skopolamin vb.) içerdikleri saptanmıştır. Ayrıca kullanılan tüm ekstraktların oksidatif etkili oldukları belirlenmiştir. Son olarak genotoksosite testinde, artan doza bağlı olarak mikronükleuslu hücre sayısının arttığı tespit edilmiştir.

Sonuç: Tez çalışmasında kullanmış olduğumuz tüm bitkisel ekstraktlara ait alkaloidlerin oksidatif etkileri genotoksositeye sebep olmuştur. *D. stramonium* L., *H. niger* L. ve *N. rustica* L. gibi keyif verici olarak kullanılan bitkilerin insanlara verdiği zararlar düşünüldüğünde, resmi kurumlar tarafından yeni düzenlemeler yapılması ve yasal tedbirlerin alınması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: genotoksosite, uyuşturucu özellik gösteren bitkiler, oksidatif stres, tropan alkaloidler

Mart 2021, 108 sayfa

ABSTRACT
MASTER'S THESIS
INVESTIGATIONS ON THE DETERMINATION OF THE NARCOTIC
PROPERTIES AND GENOTOXICITY OF SOME COSMOPOLITAN PLANT
SPECIES USED AMONG PEOPLE AS PLEASURE

Hüsnü BAYAM

Supervisor: Prof. Dr. Handan UYSAL

Purpose: *Datura stramonium* L., *Hyoscyamus niger* L. and *Nicotiana rustica* L. species, which are among the Solanaceae family, which are widely found in our country, have pleasant properties. In addition, these plants are used as narcotic substances because they are easily accessible and their use is not legally criminal. The effects of narcotic plant species on living things may not be observed in a short time. In addition, the expected effects can be suppressed by various protection mechanisms in the body. However, when taken continuously, it may continue to accumulate in appropriate organs with dose-time interaction. However, this does not mean that living things are not affected by these plants. In this case, evaluations should be made depending on acute or chronic intake in different doses *in vitro*. This study was conducted to determine whether or not pleasant herbs are genotoxic in humans.

Method: The study consists of three stages. Firstly, the substance contents of the plants mentioned above that cause narcotic effects were determined by GC-MS method. Then FRAP test was used to determine the oxidant capacities of these substances. Finally, *in vitro* MN test was applied to determine the genotoxic effect.

Findings: According to the data obtained, it was determined that the water and methanol extracts of the plants used contain high levels of alkaloids (nicotine, atropine, scopolamine etc.). In addition, it was determined that all extracts used have oxidative effects. Finally, in the genotoxicity test, it was determined that the number of cells with micronuclei increased depending on the increasing dose.

Results: The oxidative effects of alkaloids belonging to all herbal extracts that we used in this thesis study caused genotoxicity. Considering the harm caused to humans by plants used as pleasure such as *D. stramonium* L., *H. niger* L. and *N. rustica* L. new regulations and legal measures should be taken by official institutions.

Keywords: genotoxicity, plants with narcotic properties, oxidative stress, tropane alkaloids

March 2021, 108 pages

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	xi
GİRİŞ.....	1
Uyuşturucu Madde Kavramı.....	2
Uyuşturucu Maddelerin Sınıflandırılması	4
Depresanlar (Yatıştırıcılar).....	5
Stimülanlar (Uyarıcılar)	8
Halusinojenler (Hayal Gösterenler)	12
Solanaceae Familyası (Patlıcangiller)'nın Genel Özellikleri.....	19
Toksikoloji	20
Mikronükleus (MN) Testi.....	22
KURAMSAL TEMELLER.....	24
MATERYAL VE METOT	32
Materyal	32
Kullanılan Bitkiler.....	32
<i>Datura stramonium</i> L. (Boru otu)	32
<i>Hyoscyamus niger</i> L. (Kara ban otu).....	34
<i>Nicotiana rustica</i> L. (Maraş otu)	37
<i>In vitro</i> Mikronükleus (MN) Testi ve Oksidan/Antioksidan Aktivite Tayininde Kullanılan Kimyasal Maddeler, Alet ve Cihazlar	39
Metot.....	41
Bitkilerin Toplanması.....	41
Bitkilere ait Metanol Ekstraktlarının Hazırlanması	43
Bitkilere ait Su Ekstraktlarının Hazırlanması.....	43
<i>In vitro</i> Mikronükleus Testi (MN)	44
MN Testi için Donör Seçimi ve Kan Örneklerinin Alınması.....	45
MN Testi için Hücre Kültürünün Yapılması.....	45
MN Testinde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması.....	46
MN Preparatlarının Hazırlanması ve Boyanması.....	46
MN Preparatlarının Mikroskopik İncelemesi.....	46

MN Testinde Elde Edilen Sonuçların İstatistiksel Analizi.....	48
Mikrofotografi.....	48
Kromatografik Yöntem	48
Oksidan/Antioksidan Aktivite Tayin Metodları.....	50
ARAŞTIRMA BULGULARI	52
Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi (GC-MS) Analiz Bulguları.....	52
DS _{met} Ekstresine Ait GC-MS Analiz Bulguları	52
DS _{su} Ekstresine Ait GC-MS Analiz Bulguları	54
HN _{met} Ekstresine Ait GC-MS Analiz Bulguları.....	55
HN _{su} Ekstresine Ait GC-MS Analiz Bulguları	57
NR _{met} Ekstresine Ait GC-MS Analiz Bulguları.....	58
NR _{su} Ekstresine Ait GC-MS Analiz Bulguları	60
Demir III İndirgeme Kapasitesi (FRAP Testi) Bulguları	62
DS _{met} ve DS _{su} Ekstrelerine Ait FRAP Testi Bulguları	63
HN _{met} ve HN _{su} Ekstrelerine Ait FRAP Testi Bulguları	64
NR _{met} ve NR _{su} ekstrelerine Ait FRAP testi Bulguları.....	65
Mikronükleus Testi (MN) ile Elde Edilen Bulgular	66
Kontrol Gruplarına Ait MN Bulguları	66
DS _{met} Ekstresine Ait MN Bulguları	67
DS _{su} Ekstresine Ait MN Bulguları.....	68
HN _{met} Ekstresine Ait MN Bulguları	69
HN _{su} Ekstresine Ait MN Bulguları	70
NR _{met} Ekstresine Ait MN Bulguları.....	71
NR _{su} Ekstresine Ait MN Bulguları	73
TARTIŞMA ve SONUÇ	77
KAYNAKLAR.....	86
ÖZGEÇMİŞ.....	94

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Doğal ve Yapay Uyuşturucular	4
Tablo 2. Solanaceae Familyasının Sistematığı	19
Tablo 3. <i>D. stramonium</i> L. Bitkisinin Sistematığı	32
Tablo 4. <i>H. niger</i> L. Bitkisinin Sistematığı	35
Tablo 5. <i>N. rustica</i> L. Bitkisinin Sistematığı	37
Tablo 6. Kullanılan Kimyasal Maddeler	39
Tablo 7. FRAP Testinde Kullanılan Laboratuvar Malzemeleri	40
Tablo 8. Kromozom Medyumunun Her 100ml’inde Bulunan Madde ve Miktarları	40
Tablo 9. Bitki Türleri, Lokaliteleri ve Kullanılan Kısımları	41
Tablo 10. GC-MS Analizi ile Tespit Edilen DS _{met} ’e ait Bileşenler	53
Tablo 11. GC-MS Analizi ile Tespit Edilen DS _{su} ’ya ait Bileşenler	54
Tablo 12. GC-MS Analizi ile Tespit Edilen HN _{met} ’e ait Bileşenler	56
Tablo 13. GC-MS Analizi ile Tespit Edilen HN _{su} ’ya ait Bileşenler	58
Tablo 14. GC-MS Analizi ile Tespit Edilen NR _{met} ’e ait Bileşenler	59
Tablo 15. GC-MS Analizi ile Tespit Edilen NR _{su} ’ya ait Bileşenler	61
Tablo 16. Kontrol Gruplarına Ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları	67
Tablo 17. DS _{met} Uygulama Gruplarına ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları	68
Tablo 18. DS _{su} Uygulama Gruplarına ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları	69
Tablo 19. HN _{met} Uygulama Gruplarına ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları	70
Tablo 20. HN _{su} Uygulama Gruplarına ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları	71
Tablo 21. NR _{met} Uygulama Gruplarına ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları	72
Tablo 22. NR _{su} Uygulama Gruplarına ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Afyon kapsülü	5
Şekil 2. Eroin.....	6
Şekil 3. Barbitürat ilaç çeşitleri	7
Şekil 4. Trankilizan ilaç çeşitleri.....	8
Şekil 5. Koka bitkisi yaprağı (a) ve işlenmiş toz hali (b)	9
Şekil 6. Crack	10
Şekil 7. <i>Catha edulis</i> bitkisi (a) ve khat (b).....	10
Şekil 8. Ecstasy	11
Şekil 9. Captagon	12
Şekil 10. Esrar	13
Şekil 11. Meskalin kaktüs	14
Şekil 12. Sihirli mantar.....	15
Şekil 13. <i>Salvia divinorum</i> (a) ve kullanım öncesi son hali (b)	16
Şekil 14. Farklı organizmaların yeryüzünde kaplamış oldukları % alanlar	25
Şekil 15. <i>D. stramonium</i> L.'nin dünya üzerindeki yayılımı.	32
Şekil 16. <i>D. stramonium</i> L.'nin ülkemizdeki yayılımı.	33
Şekil 17. Beyaz çiçekli <i>D. stramonium</i> L. bitkisinin doğal ortamdaki görüntüsü.	33
Şekil 18. Çok tohumlu <i>D. stramonium</i> L.'nin meyvesi.	34
Şekil 19. <i>H. niger</i> L.'nin dünya üzerindeki yayılımı.	35
Şekil 20. <i>H. niger</i> L.'nin ülkemizdeki yayılımı.	35
Şekil 21. <i>H. niger</i> L.'nin doğadaki görünümü (a) ve meyve tohumları (b).	36
Şekil 22. <i>H. niger</i> L.'nin etrafı beyaz tüylerle kaplı kapsülleri.	36
Şekil 23. <i>N. rustica</i> L.'nin dünya üzerindeki yayılımı.	37

Şekil 24. <i>N. rustica</i> L.'nin ülkemizde yetiştirildiği yerler.....	38
Şekil 25. Maraş otu tarlası.....	38
Şekil 26. Ban otu (a) ve boru otu (b)'nun tohumlarının ayıklanması.....	42
Şekil 27. Bitkisel ekstraktların hazırlanma düzeneği.	43
Şekil 28. Toz haline getirilmiş bitki numunelerinin su ekstraktlarının hazırlanması.....	44
Şekil 29. Sitokinezin bloklanması yöntemiyle MN içeren binükleat hücre oluşumu	45
Şekil 30. MN preparatlarında mikroskopik inceleme sahasının genel görünümü (10x40).....	47
Şekil 31. Bitkisel ekstraktların analizlerinde kullanılan GC-MS Cihazı (a) ve enjektörler (b).....	49
Şekil 32. Spektrofotometre cihazı.	51
Şekil 33. DS _{met} 'e ait GC-MS kromatogramı.	53
Şekil 34. DS _{su} 'ya ait GC-MS kromatogramı.....	54
Şekil 35. HN _{met} 'e ait GC-MS kromatogramı.....	57
Şekil 36. HN _{su} 'ya ait GC-MS kromatogramı.	58
Şekil 37. NR _{met} 'e ait GC-MS kromatogramı.....	60
Şekil 38. NR _{su} 'ya ait GC-MS kromatogramı	61
Şekil 39. DS _{met} , DS _{su} ve askorbik asit'in Fe ⁺³ 'ü Fe ⁺² 'ye indirgeme kapasitesi.	63
Şekil 40. HN _{met} , HN _{su} ve askorbik asit'in Fe ⁺³ 'ü Fe ⁺² 'ye indirgeme kapasitesi	64
Şekil 41. NR _{met} ve NR _{su} ve askorbik asit'in Fe ⁺³ 'ü Fe ⁺² 'ye indirgeme kapasitesi.....	65
Şekil 42. Binükleat hücrelerde; a ve b) 1'li MN, c) 2'li MN, d) 3'lü MN (10x40).	75
Şekil 43. Binükleat hücrelerde; a-b) 1'li MN, c) 2'li MN, d) 3'lü MN (10x40).....	76

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ADA	: Adenosin Deaminaz Aktivitesi
AMN3	: Adenokarsinom
AMN-3	: Ahmed-Mohamed-Nahi 2003
ANOVA	: Tek Değişkenli Varyans Analizi
BEAH KAEK	: Bölge Eğitim Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
BM	: Birleşmiş Milletler
BNH	: Binükleat Hücre
CB1	: Kannabinoid Reseptörü 1
CB2	: Kannabinoid Reseptörü 2
<i>D. stramonium</i> L.	: <i>Datura stramonium</i> Linnaeus
DAYTAM	: Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DS_{su}	: <i>Datura stramonium</i> L. Su Eksresi
DS_{met}	: <i>Datura stramonium</i> L. Metanol Ekstresi
<i>E. coca</i> Lam.	: <i>Erythroxylon coca</i> Jean-Baptiste Lamarck
EGM	: Emniyet Genel Müdürlüğü
FBS	: Fetal Bovine Serum
FeCl₃	: Ferrik Klorür
FRAP	: Demir (III) İyonu İndirgeme Gücü
g	: Gram
GC	: Gaz Kromatografisi (Gas Chromatography)
GC-MS	: Gaz Kromatografisi - Kütle Spektrometresi
HCl	: Hidroklorür
Hep-2	: Larinks Karsinoma Hücresi
Hu-210:	: 1,1-Dimethylheptyl- 11-Hydroxy (Sentetik Kannabinoid)
<i>H. niger</i> L.:	: <i>Hyoscyamus niger</i> Linnaeus
HN_{su}	: <i>Hyoscyamus niger</i> L. Su Ekstresi
HN_{met}	: <i>Hyoscyamus niger</i> L. Metanol Ekstresi
IPCS	: Uluslararası Kimyasal Korunma Programı
Jwh-018	: 1-Pentil-3-[1-Naftoil]İndole (Bonzai)
KA	: Kromozom Anormallikleri
KCl	: Potasyum Klorür
KH₂PO₄	: Potasyum Hidrojen Fosfat
KKD	: Kardeş Kromatid Değişimi
KOMDB	: Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı
K₃Fe(CN)₆	: Potasyum Ferrosiyanat
LSD	: Lysergic Acid Diethylamide
m	: Metre

M	: Molar
MCF-7	: Michigan Socer Foundation-7
MDMA	: 3, 4, Methylene-Dioxymethamphetamine
MEM	: Minimum Esansiyel Medyum
Md	: Madde
mg	: Miligram
Mİ	: Mitotik İndeks
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
mM	: Milimolar
MN	: Mikronükleus
MS	: Kütle Spektrometresi (Mass Spectrometry)
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
m/z	: Kütle/Yük
M.Ö.	: Milattan Önce
Na₂HPO₄	: Sodyum Hidrojen Fosfat
NBI	: Nükleer Bölünme İndeksi
nm	: Nanometre
<i>N. rustica</i> L.	: <i>Nicotiana rustica</i> Linnaeus
NR_{su}	: <i>Nicotiana rustica</i> L. Su Ekstresi
NR_{met}	: <i>Nicotiana rustica</i> L. Metanol Ekstresi
ORAC	: Oksijen Radikalini Absorblama Kapasitesi
pH	: Power of Hydrogen
ppm	: Milyonda Bir Birim (Parts Per Million)
RD	: Rabdomiyosarkom
ROT	: Reaktif Oksidan Türleri
rpm	: Sabit Eksen Dakikada Dönüş Sayısı (Revolutions per Minute)
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TCA	: Trikloro Asetik Asit
TCK	: Türk Ceza Kanunu
TEAC	: Trolox Ekvivalenti Antioksidan Kapasite
THC	: Tetrahydrocannabinol
TRAP	: Toplam Radikal Tutma Parametresi
TSA	: Total Sialik Asit
U	: Ünite
µg	: Mikrogram
µM	: Mikromolar
µl	: Mikrolitre
%	: Yüzde
°	: Derece
°C	: Santigrat Derece
>	: Büyüktür
<	: Küçüktür
≅	: Yaklaşık Eşit
±	: Artı Eksi Değer

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından “sağlık nedenleriyle kullanımının dışında, organizmanın bir ya da birden çok işlevini etkileyebilen maddeler” olarak tanımlanan uyuşturucunun son yıllarda dünya üzerinde kullanımının yaygınlaştığı gözlenmektedir (OWD 2019). Uyuşturucu maddeler, geçmişte tıbbi amaçlarla kullanılmış olmasına rağmen günümüzde daha çok keyif verici özelliği olması nedeniyle tüketilmeye başlanmıştır. Bilim insanları, “binlerce yıl”, “insanlık tarihi kadar eski” gibi sözcüklerle de uyuşturucu ve uyarıcı maddelerin eldesi ve kullanımının çok eski bir tarihsel geçmişe sahip olduklarını ifade etmektedir (Bektaş 1991). Medeniyetlerin başlangıcından günümüze kadar geçen zaman içerisinde dünyanın farklı yerlerinde uyuşturucu maddelerin çeşitli maksatlarla kullanıldığı görülmektedir. İnsanlık tarihinin en başından itibaren uyuşturucu maddelerin ağrı kesici, iyileştirici ve keyif verici olarak kullanıldıkları bilinmektedir. İlkel topluluklarda ayin, erkekliğe geçiş ve terapi törenleri gibi çeşitli etkinliklerde normal bilinç seviyelerinden daha farklı bilinç düzeylerine ulaşabilmek için halüsinojenik (gerçekte olmayan şeyleri algılatıcı) bitkiler, koka yaprakları, afyon türevleri, esrar gibi psiko-aktif maddelerin kullanıldığı bildirilmiştir (Ögel 1997).

Mayalar ve Aztekler şaman törenlerinde *Amanita muscaria* gibi halüsinojenik maddeler içeren mantarları kullanmışlardır. Güney Amerika’da yaşayan yerliler sert iklim koşullarına, uzun yolculuklarda açlığa ve yorgunluğa karşı halen kokain kullanmaktadır. Afyon, Eski Roma ve Yunan’da, sorunların giderilmesinde örneğin sürekli ağlayan çocukların susturulmasında ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Mezopotamya’da Asur ve Sümerler ile ilgili kayıtlarda, Hint, Mısır ve Pers uygarlıklarında afyon ve kenevir ekiminden bahsedilirken M.Ö. dördüncü binyılda kurulmuş olan Neolitik köylerde haşhaş tohumları ile kapsüllerinin kalıntıları bulunmuş ve yapılan incelemelerde bunların *Papaver somniferum* L. (haşhaş)’ye ait melez bir tür olduğu bildirilmiştir (Booth 1996). Köknel (1976)’e göre, M.Ö. 2700 yıllarında yaşamış olan Çin İmparatoru Shennong’un yazdığı şifalı bitkiler kitabında 265 drog arasında kenevir (*Cannabis*) de yer almaktadır.

Tarihsel süreçte dinsel ritüellerde (marihuana, sihirli mantar, ibogain, meskalin vb), savaşlarda askerlere cesaret vermek için (metamfetamin vb.) ve en önemlisi tedavi amaçlı olmak üzere karşımıza çıkan bu maddelerin, günümüzde sağlık alanında önleyici ve iyileştirici ilaçlar olarak değil de yine rahatlamak ve ruhsal sıkıntıdan kurtulmak amacı ile kullanıldığı

görülmektedir (Erhan 1996). Son yüzyılda hızla yaygınlaşan uyuşturucu madde kullanımı, insan hayatını olumsuz olarak etkilemekte ve kişiyi esir almaktadır. İlk başta keyif vermekte ama sonrasında fiziki ve psikolojik alışkanlık yaparak her durum ve koşulda maddeyi almak için önüne geçilemeyen arzu ve istek uyandırmakta, kişinin hayatını maddi ve manevi olarak alt üst etmektedir. Uyuşturucu kullanım yaşının 8 yaşına kadar düştüğü ve önlem alınmadığı takdirde kişiyi ölüme kadar sürükleyebileceği de çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Ay 2019).

Uyuşturucu Madde Kavramı

Bu maddeler genel olarak merkezi sinir sistemi (MSS)’ne doğrudan veya dolaylı tesir ederek, bedenin doğal olan çalışma akışına etki ederler. Böylece duygu, algı ve organları önemli ölçüde etkilerler. Uyuşturuculardan bahsederken yalnızca illegal olan uyuşturucular söz konusu değildir. Bu tanımlamaya aynı zamanda kullanımı yüksek boyutlara ulaşan, alış veriş serbest olup tüketimine toplumda izin verilen sigara, nikotin, alkol ve bu potansiyele sahip çeşitli haplar da girmektedir. Bağımlılık yapabilen bu meşru maddelerin yüksek miktarlarda kullanılmasıyla meydana gelen tahripler, illegal uyuşturucuların sebep olduğu etkilere yakındır. Lakin kamuoyunda özellikle illegal uyuşturucular ve bunları kullanan genç insanlar gündemdedir. Hâlbuki illegal uyuşturucuları bir buzulun deniz üstünde görülen tepe kısmına benzetebiliriz. Denizin altındaki büyük kısım ise, günlük yaşantımızda olan birçok uyuşturucu maddeleri ve bunları kullanan her yaş grubu bireyleri kapsamaktadır. Bütün uyuşturucularda bulunan ortak özellik, uzun süreler kullanıldığında, fertlerin sağlığında, kişiliğinde ve buna bağlı olarak toplumsal ilişkilerinde olumsuz değişiklikler oluşturmalarıdır. Buna rağmen uyuşturucu kullanıcılarının, sigara ve alkollü içeceklerden de bilindiği üzere, başlangıçta kendince güzel duygulara ulaştığını ve rahatladığını unutmamak gerekir.

Tıp, biyoloji, eczacılık, kimya, psikoloji, sosyoloji ve hukuk gibi farklı alanları ilgilendiren uyuşturucu maddenin değişik tanımları yapılmaktadır. Bu tanımlardan birkaçını şöyle sıralayabiliriz; Beyin fonksiyonları üzerindeki etkileri ile ruhsal, bedensel ve davranışsal değişmelere sebep olup bağımlılığa neden olan, davranış üzerine etkili keyif verici maddelere “uyuşturucu madde” denilmektedir (Emniyet Genel Müdürlüğü, Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı [KOMDB] 2002).

Uyuşturucu kelimesi yunanca uyku manasındaki *narke* sözcüğünden İngilizceye *narkotic* olarak yansımış olup; uyuşturan, işitmez hale getiren, fiziksel ve ruhsal bağımlılığa neden olan, bireysel ve toplumsal yönden ekonomik ve sosyal gerileme oluşturan bağımlılık yapıcı maddeleri ifade etmektedir (Salmaner 2003). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ne göre de

bitkisel orijinli veya bileşimli olan, fiziksel ve ruhsal bağımlılığa neden olup, tutku oluşturan tüm maddeler uyuşturucu maddelerdir. (KOMDB 2007).

Anlam bakımından birbiriyle bütünleşen uyuşturucu madde ve bağımlılık sözcükleri halk arasında “uyuşturucu bağımlılığı” ve insanlar için de “uyuşturucu bağımlısı” olarak ifade edilmektedir. Emniyet Genel Müdürlüğü (EGM)’ne bağlı KOM Daire Başkanlığı’nca suç terimleri sözlüğü hazırlanmıştır. Burada uyuşturucu madde “bitkisel orijinli veya bileşimli olup, merkezi sinir sistemine tesir ederek fiziksel ve ruhsal bağımlılığına sebep olan, vaziyete göre tek konulu (periyodik kullanım üzerine dozajı artırma gereksiniminin duyulması) ya da çift konulu (aynı ferdin farklı uyuşturucuları kullanması) tutku oluşturan tüm maddeler” olarak ifade edilmiştir (KOMDB 2002).

Yasalarda ve yasaların verdiği yetkiye dayanarak bakanlar kurulunca yapılan kararnamelerde ve ülkemizin taraf olduğu uluslararası sözleşmelerde uyuşturucu maddeler; tıbbi ve ilmi hedefler dışında üretimi, ithali, ihracı, satın alınması, satılması, bedelsiz devralınması, bedelsiz devredilmesi, bulundurulması, sevk edilmesi, nakledilmesi, kullanılması yasaklanan veya ruhsata bağlanan, ruhsatsız veya ruhsata aykırı olarak, belirtilen fiillere konu edilmesi durumunda suç oluşturan tabii veya sentetik maddeler olarak tanımlanmıştır.

Bununla beraber EGM Eğitim Daire Başkanlığı (2010) genel tanım olarak “tıbbî gayeler dışında kullanılması sonucunda belirli dozlarda maruz kalındığında bireyin sinir sistemi üzerine etki ederek fiziki ve akli dengesini bozan, birey ve toplum içerisinde ekonomik ve sosyal krize neden olup bağımlılık yapan yasaların bulundurulmasını, kullanılmasını ve satışını men ettiği maddeler” olarak da tanımlanmaktadır.

Uyuşturucu maddeler için yapılan tüm tanımlarda üzerinde durulan ortak nokta bu maddelerin birey ve toplum sağlığına verdiği ciddi zararlardır. Suç vakalarının içerisinde ve ucu ölüme kadar gidebilecek çok zorlu bir sürecin başlangıcında bağımlılık yapan uyuşturucu maddelerin bulunması bu maddelerin ne kadar tehlikeli olduğunu göstermektedir.

Uyuşturucu maddeleri sırayla listeleyerek sınıflandırıp, isimlendirilmesi, bilinmeyip yeni ortaya çıkan, topluma zarar veren ve bağımlılık edinilen maddelerin de uyuşturucu tanımına alınmasına kolaylık sağlamaktadır. Sıradan, bilinmeyen bir maddenin uyuşturucu madde sayılarak değerlendirilebilmesi için;

- ✓ Böyle bir maddenin, uluslararası anlaşmalarla belirlenen listelerde tetkik ve ilan edilmiş olması,
- ✓ Bahse konu maddenin sağlığa zararlı etkisinin bulunması,
- ✓ Sürekli artan miktarlarda kullanılmasına meyil duyulması,

- ✓ Kullanıldığında fiziksel, ruhsal ya da her iki şekilde bağımlılık kazanılması, kesilmesi durumunda ise bazı mahrumiyet belirtilerinin meydana gelmesi gerekmektedir (İnterpol 1994).

Şenel (1973)'e göre ise bir maddenin uyuşturucu madde sınıfına girmesi için, o maddenin uyarıcı, keyif veren, hayal gösteren, sarhoş edici, insan irade ve muhakemesini ortadan kaldırması, alışkanlık meydana getirip periyodik olarak doz miktarının artırılması yani tolerans geliştirme gereklidir.

Son yüzyılda sentetik organik kimya alanındaki hızlı gelişmelerle birlikte çok eski çağlarda uyuşturucu ve uyarıcı etkisinden dolayı tıbbi kullanım amacı olan ve günümüzde de bu özellikleri ile gündemdeki bazı bitkiler değişik bir boyut kazanmıştır. Uyuşturucu özellikli bitkilerin yapay olarak üretilmeye başlanması, eski devirlerde olmayan sorunlar ile karşılaşılmasına sebep olmakta ve insanlar için önemli tehlikeler oluşturmaktadır.

Uyuşturucu Maddelerin Sınıflandırılması

Ticareti tüm ülkelerde insanlık suçu olarak kabul edilen uyuşturucu maddeler ulusal ve uluslararası hukukta yasaklanmış olup bu maddelerin kullanımlarını ve bağımlılığını daha iyi anlamak ve sorunların çözümüne ilişkin yapılması gerekenleri belirlemek için bu maddeleri tanımak önemli görülmektedir. Bu maddeler;

- ✓ Depresanlar (MSS'yi yavaşlatanlar/ yatıştırıcılar)
- ✓ Stimülanlar (MSS'yi uyarıcılar/ uyarıcılar)
- ✓ Halüsinojenler (Hayal gösteren ve duylarda hasara yol açanlar)

olmak üzere üç genel başlık altında toplanmıştır. Sınıflandırma, doğal (saf, katkısız) ve yapay (bileşimli, sentetik) olarak uyuşturucunun elde edildikleri kaynakların yanında, insan üzerindeki fiziksel ve psikolojik zararları da göz önüne alınarak yapılmıştır. Uyuşturucu ve uyarıcı madde sınıflandırmaları Tablo 1'de verilmiştir

Tablo 1. Doğal ve Yapay Uyuşturucular

Depresanlar	Stimülanlar	Halüsinojenler
Afyon	Kokain	Esrar
Morfin	Crack	Marihuana
Eroin	Khat	Meskalin
Kodein	Amfetaminler*	Psilosibin
Barbituratlar*	MDMA (Ecstasy)*	LSD*
Trankilizanlar*	Captagon*	İnhalants*
Yapay olanlar (*) simgesi ile gösterilmiştir.		

Depresanlar (Yatıştırıcılar)

MSS'yi yavaşlatıcı etki gösteren yatıştırıcılar, doğal ve yapay olarak iki bölüme ayrılmıştır (Tablo 1). Bunlar;

Afyon (Opium)

Kaçakçılık ve Organize Suç Terimleri sözlüğünde (KOMDB 2002), afyon için “haşhaş kozasının çizilmesinden sonra çıkan, süt gibi beyaz öz sudan elde edilen ve tıbbî amaçlı olarak da kullanılan uyuşturucu madde” denilmiştir. Afyon sigara ile içilebildiği gibi çiğnenerek ve yutarak da alınabilmektedir. Alım türü ne olursa olsun aynı etki görülmektedir. Kullanımın ilk dönemlerinde hissedilen ağrıları azalması ve geçici bir huzur hali oluşmaktadır. Afyon bağımlıları bu zevk durumuna ‘balayı’ demektedirler. Ancak bu zevk hali çok uzun sürmemektedir. Kısa süre sonra baş dönmesi, renk solması, mide bulantısı, solunum ve kalp yavaşlaması ile birlikte zehirlenme olgusu baş göstermektedir. Kullanıcı tarafından afyon fazla miktarda ve birden alınırsa kişide koma hali oluşmakta ve ölüm tehlikesi meydana gelmektedir. Doğal koşullarda afyon kapsülü Şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1. Afyon kapsülü

Morfin

Morfin, haşhaş (*Papaver somniferum*) bitkisinin kurutulmuş çiçeklerinin kapsüllerinden doğrudan ya da kimyevi yöntemlerle elde edilen bir alkaloiddir ve afyonun içerisinde %10 oranında bulunmaktadır. Afyon sakızının sıcak suda eritilerek doğal atıklardan ayrıştırıldıktan sonra meydana çıkan toza ise bazmorfin denilmektedir. MSS üzerinde önemli etkiler gösteren morfin, vücuda alındığında ilk olarak geçici bir uyarılmaya ancak daha sonra sinir sistemi felcine neden olmaktadır. Tüketimine devam edilmesi durumunda kolayca bağımlı hale

gelinebilmektedir. Ancak morfin geçmişten günümüze tıbbi amaçlarla kontrollü bir şekilde kullanılmaktadır.

Eroin

Bazmorfinin etanoik anhidrit maddesiyle türlü kimyevi işlemlerden geçirilmesi sonucu elde edilen uyuşturucu maddeye heroin denir. Genel olarak açık kahverengi ve ince toz halindedir (şekil 2). Kristal yapıda da görülebilmektedir. İlk kez İngiliz kimyager Wright tarafından 1874 yılında sentezlenen heroin, doğrudan MSS'yi etkileyen, okertici ve yıpratıcı olan negatif etkileri sebebiyle Birleşmiş Milletler (BM) DSÖ'nün teklifiyle dünya üzerindeki birçok yerde üretimi ve tüketimi yasaklanan bir maddedir. Eroin, ham maddesi olan morfinden 4-5 kat daha etkili olup, 6 kat fazla zehirlidir. Vcoda alınan heroin, mutluluk hormonu olarak bilinen endorfini etkilenmektedir. Endorfin, beyinde sinirler arası iletişimi sağlayan, fiziksel ve ruhsal ağrılara karşı dayanıklılığı artıran bir hormondur. Eroin vcoda alındığında hormonal denge zarar görür. Eroinin tesiri geçtikten sonra yoksunluk belirtileriyle vücuttaki ağrılar artar ve bu ağrıların geçmesi için yeniden heroin ihtiyacı ortaya çıkar. Bu durum ömür boyu kullanım ve bağımlılık durumunu ortaya çıkarmaktadır (Sevil 1998). Eroin, uyuşturucu maddeler içinde en tehlikeli ve bağımlılık düzeyi en yüksek olanlar arasındadır. Bir kere kullanımında bile bağımlılık ve alışkınlık görülebilmektedir. Başlangıçta buruna çekilmek suretiyle, alışkınlık kazanıldıktan sonra ise damara enjekte edilerek kullanılmaktadır. ldrc olduğu için halk arasında beyaz ölüm olarak da isimlendirilmektedir (Pınarcı 2005).



şekil 2. Eroin

Kodein

1800'lü yıllarda ilk olarak Babiquet tarafından afyondan ayrıştırılarak elde edilen kodein, bir metil morfin olup afyonun içinde bulunan bir alkaloiddir. Beyaz renkli ve acımsı bir tadı olan kodeinin toz veya tablet formu bulunmaktadır. Kodein aynı zamanda etken bir ağrı giderici ve öksürük kesici olarak tıp alanında da kullanılmaktadır. Ağrı kesici olarak etkisi morfinle kıyaslandığında yalnızca %10 olduğu için bağımlılık uzun süreçte ve fazla miktarda kullanıma bağlıdır. Bu sebeplerden dolayı kodein bağımlısına çok nadir rastlanmaktadır.

Barbituratlar*

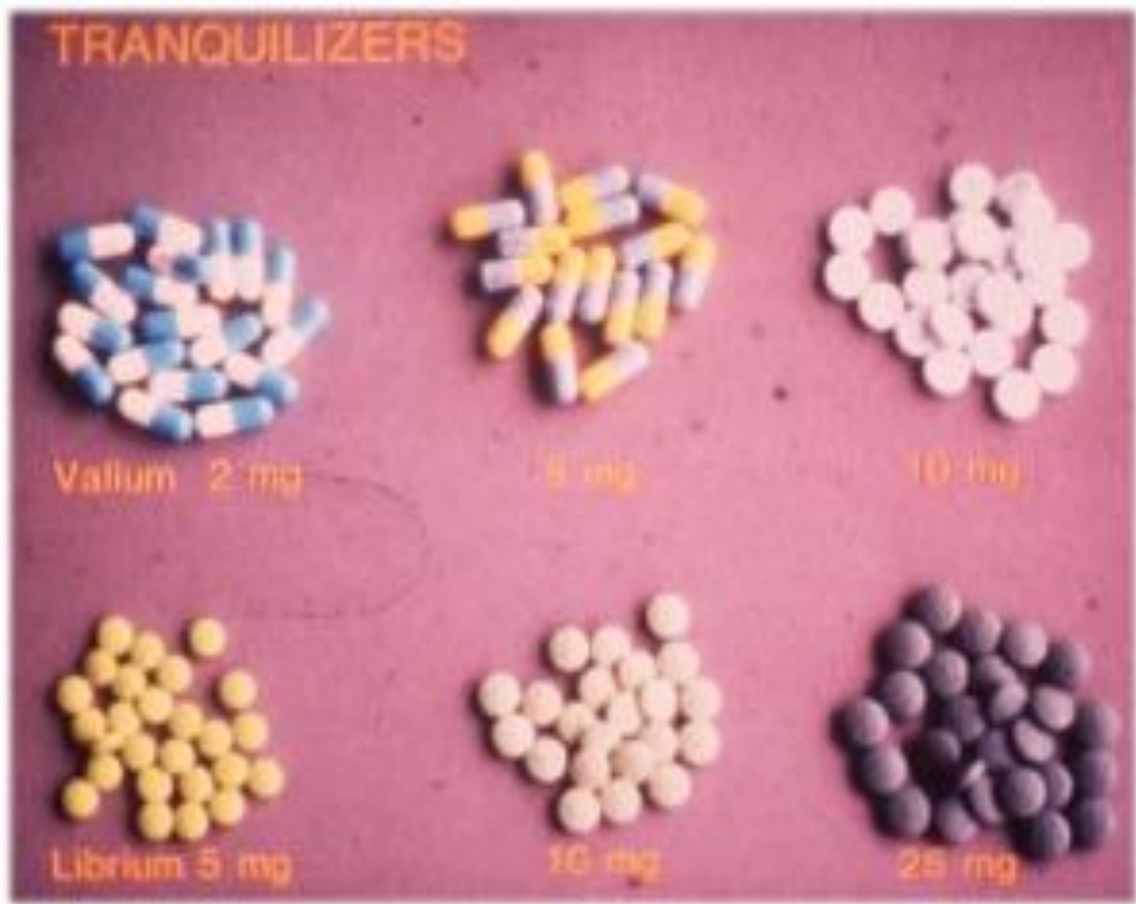
Kimyevi bir madde olup, uyku ilaçlarının üretiminde kullanılan barbitüratlar, morfin ve eroin gibi fiziki bağımlılığa sebep olabilmektedirler. Uyuşturucu bağımlısı bireyler, kullandıkları maddeye ulaşamadıklarında çoğunlukla barbitürat almaya başlarlar. Barbitüratlar genellikle tablet formunda ağızdan alınarak kullanılmaktadır (Şekil 3). Bu maddeye bağımlılık ile dalgınlık, dikkat bozukluğu, çırpınma nöbetleri ve beyin tahribatı sonucu intihar olayları görülür. Ayrıca yoksunluk sendromları da gözlenmektedir (Sevil 1998).



Şekil 3. Barbitürat ilaç çeşitleri

Trankilizanlar*

Uzun zaman diliminde ilgiyi sabitlemek ve uyanık kalabilmek, zinde kalıp saatlerce çalışabilmek için veya değişik sebeplerle kullanılan ilaçlardır (Şekil 4). Yatıştırıcı ilaçlar gibi uyuşturucu ilaçların da hekim denetimi altında ve belli başlı hastalıklarda alınmasının gerekliliği tıbbi olarak çok önemlidir. Ancak bu ilaçlara bilinçsiz olarak başvurulduğunda, beyni uyardığı ve bireyleri daha dikkatli hale getirdiği gerekçesi ile alınan uyarıcıların bağımlılığa sebep olduğunun anlaşılması üzerine 1971'den sonra, denetlenmesi gereken ilaçlar listesine alınması kabul edilmiştir (Kasatura 1998).



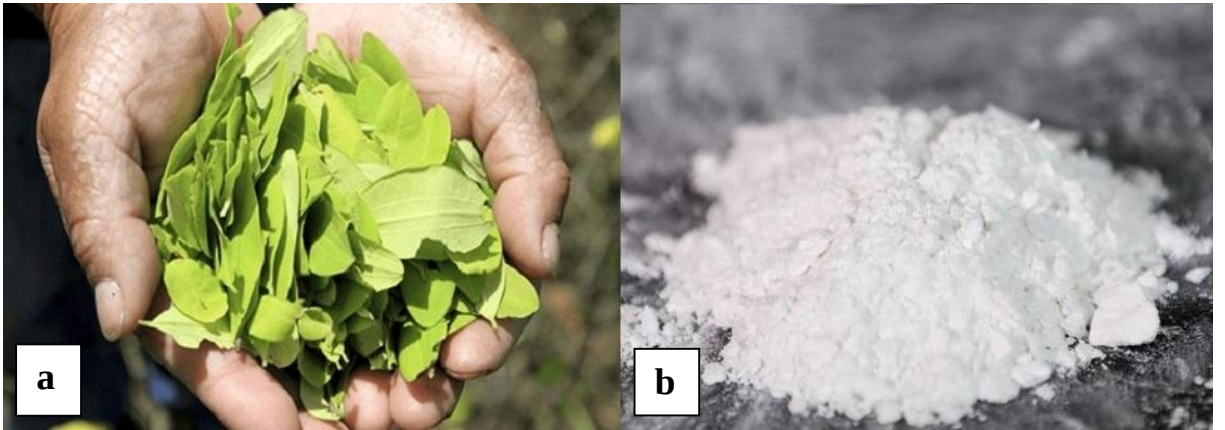
Şekil 4. Trankilizan ilaç çeşitleri

Stimülanlar (Uyarıcılar)

MSS'yi uyarıcı etki gösteren stimülanlar da tıpkı MSS'yi yavaşlatanlar (depresanlar) gibi doğal ve yapay olarak iki bölüme ayrılmaktadır. (Tablo 1). Kullanımları arttıkça yan etkileri de artar. Güçlü etkisi olan ve sık kullanılan çeşitleri özel reçete ile verilmektedir ya da yasa dışı yollarla temin edilmektedir.

Kokain

Kokain, laboratuvarlarda bazı işlemler sonucu *Erythroxylon coca* Lam. (koka ağacı) yaprağından (Şekil 5a) üretilen bir çeşit uyuşturucudur. Koka ağacı özellikle Kolombiya ve Güney Amerika da yetişmektedir. Geçmişten günümüze Güney Amerikalılar koka ağacının yapraklarını çiğneyerek ağrı kesici özelliğinden faydalanmışlardır. Beyaz renkli ve toz halinde bulunan kokain, uyuşturucu olarak üretilmektedir (Şekil 5b). Sigara gibi içilerek, burundan çekme yöntemiyle ve şırınga ile enjekte edilerek kullanılmaktadır. Kokain uyarıcı nitelikli ve bağımlılık yapıcı bir maddedir. Uyarıcı etkisi nedeniyle zindelik, konuşkanlık ve heyecan duygusu oluşturur. İlk kullanıldığında haz ve mutluluk duyguları ağır basarken daha sonradan şüphe, korku, tedirginlik, baş dönmesi, baş ağrısı, kusma ve davranış bozukluğu gözlenmektedir. Kokainin sadece bir kez kullanıldığında bile bağımlılığa neden olduğu görülmüştür (Sevil 1998) ve burundan çekerek alındıktan sonra ilk önce MSS'yi uyarır. Daha sonra solunum ve kalp atışlarında hızlanma, kan basıncında yükselme ve cinsel duygularda artma görülmektedir. Anlamsız neşeye sebep olmaktadır. Kullanan kişi derisinin altında böceklerin veya kurtların yürüdüğünü hissettiğini belirtmektedir. Aşırı alımlarda etkisi 30-60 dakikada sürdüğü için kullanıcı yeniden almak istemektedir. Kokain beyin damarlarında tıkanma ve kanamaya, epilepsi ve miyokard enfarktüsüne neden olabilir. Bunların sonucunda solunum durup ölüm meydana gelebilir (Kasatura 1998).



Şekil 5. Koka bitkisi yaprağı (a) ve işlenmiş toz hali (b)

Crack (Taş)

Kokainin sigara gibi içilebilen küçük parçalar halindeki şekline crack denilmektedir. Hidroklorür'ün (HCl) sodyum bikarbonat (NaHCO_3), amonyak (NH_3) ve suyla karıştırılıp ısıtılarak, kokain-alkaloid-baz karışım tuzunun (hidrokloroid) ortaya çıkarılması neticesinde crack elde edilir (Şekil 6). Bu karışımın yakılarak içildiğinde ortaya çıkardığı kırılma seslerinden dolayı crack olarak isimlendirilmektedir. Tütün ve nargile ile beraber de kullanılan bu madde için satıcılar ve kullanıcılar aralarında “taş” ismini de kullanmaktadırlar. Crack

bağımlılığı eroin ve kokain bağımlılığından en az üç kat daha güçlüdür. Burundan çekerek alındığında, 10 saniyeden daha kısa bir sürede beyine ulaşır. Crack tesiri bakımından kokainden en az 10 kat daha hızlı ve ölümcüldür. Devamlı kullanıldığında sinir bozukluklarına, uykusuzluğa, şizofreni ve paranoyaya hatta cinayet veya intihara kadar giden strese neden olmaktadır. Kullanıcıda ayrıca hiperaktivite, sinirli ve kızgın ruh hali de görülebilmektedir. Boğuk ses kısıklığı, bronşit gibi solunum problemlerine sebep olmakta iştahsızlığın ardından kilo kaybı gözlenebilmektedir. Beynin biyokimyasal yapısında meydana gelen bozukluklar ve nihayetinde bu maddeye diğer uyuşturucu maddelerden daha çabuk bağımlılık oluşmaktadır.



Şekil 6. Crack

Khat

Khat (Gat-Kat), çalı benzeri *Catha edulis* (yemen otu) bitkisinin (Şekil 7a) taze yapraklarına (Şekil 7b) verilen isimdir. Ekiminin yapıldığı Afrika'nın doğusu ve Arap Yarımadası'nda yüzyıllar boyunca tüketilmiştir. Bu coğrafyalarda khat çiğnemek normal görülen bir kullanım şeklidir ve kahve kullanımından önce gelmektedir. Khat çiğnemekle yorgunluk azalır ve iştah kesilir (DEA 2005). Khat taze dalları ve yaprakları işlemsiz, doğrudan çiğnendiği gibi, kaynatıldıktan sonra çay gibi suyu da içilir. Şekerli ve hafif ekşi olan bu sıvı uyandırıcı etki yapar, zevk verir ve sarhoşluğa sebep olur (Babaoğlu 1997).



Şekil 7. *Catha edulis* bitkisi (a) ve khat (b)

Captagon*

Sentetik bir uyuşturucu türü olan captagon, günümüzde etken maddesi metamfetamin ve kokain bazlı olarak yasal olmayan yollardan üretilmektedir. Genellikle açık kahverenkli olan bu hap üzerinde iç içe geçmiş “C” harfi bulunmaktadır. Bağımlılık yapıcı özelliği bulunan captagonun kaçakçılığından Türkiye hem transit hem de pazar olarak etkilenmektedir. Özellikle Suriye üzerinden Türkiye’ye girişi yapılan captagonun iç pazarda da dağıtıldığı bilinmektedir. Ortadoğu ülkelerinde de bu uyuşturucunun kullanımı oldukça yaygındır.



Şekil 9. Captagon

Halusinojenler (Hayal Gösterenler)

Duyularda hasara yol açan uyuşturucular da, diğerleri gibi doğal ve yapay olarak iki kısma ayrılmaktadır. Gerçeklik duygusunu azaltıp, aslında var olmayan ancak fert tarafından algılandığı düşünülen nesnelerin görülmesine neden olurlar.

Esrar

Hint kenevirinin (*Cannabis indica*) uç yapraklarından ve tohumundan elde edilen esrar, geçmişten günümüze antik ve modern devrin uyuşturucu maddesidir. Kenevir (*Cannabis sativa*) bitkisinin özellikle ezilmiş ve kurutulmuş yaprak, ince dal veya çiçeklerinin küçük parçalara ayrılmasıyla elde edilen (Şekil 10) esrarın etken maddesi tetrahydrocannabinol (THC)’dür. THC’nin kullanımdan hemen sonra vücut içerisinde çözündüğü ancak haftalarca vücutta kaldığı bildirilmiştir (KOMDB 2002).

Fiziksel bağımlılık yapma özelliği bulunmayan esrar, alkolden daha güçlü uyuşturucu özelliğine sahip olduğu için, diğer uyuşturucu madde alışkanlıklarına başlamada köprü görevi yaptığı öngörülmektedir. Öyle ki; esrar kullanımıyla başlayan bu serüven sentetik uyuşturucular, afyon ve türevlerine kadar uzanabilmektedir (Taşanlar 1983). Esrar maddesinin kullanımının toplumda sigara içmekten pek farkı olmadığı düşüncesi de geniş bir kitle tarafından kabul gören yanlışlıklardan birisidir. Çünkü esrarın da kullanıcılar üzerinde birçok zararlı etkisi bulunmaktadır. Esrarın olumsuz yan etkileri arasında; koordinasyon eksikliği, akciğer epiteli ile üreme organlarında hasar ve yüksek enfeksiyon riski gösterilmektedir. Ayrıca açıklanamayan davranış değişikliği, sosyal ilişkilerde tutarsızlıklar, okulda ve işte başarısızlık ile hafıza ve akıl yürütme yeteneğinin azalması da esrar kullanımı ile ortaya çıkabilecek diğer sağlık sorunlarındandır.



Şekil 10. Esrar

Marihuana

Kenevir bitkisinin yaprak ve çiçeklerinin kurutulması ile elde edilen marihuana, ABD’de kullanılan esrar olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde ve Ortadoğu ülkelerinde ince elekten geçen birinci esrara “haşış” denilmektedir. Elde edilen ikinci esrara ise Amerika ve batı ülkelerinde “marihuana” adı verilmektedir (KOMDB 2002). Kuvvetli bir uyuşturucu madde olan marihuana vücutta birçok organ tarafından depolanır ve vücuttan elimine edilmesi haftalar sürebilmektedir. Görme ve solunum bozukluğu, beyinde uzun veya kısa süreli hafıza kaybı ile akciğer kanserine yol açabilmektedir. Ayrıca esrarın daha kalitesiz ve zararlı hali olan marihuananın erkeklerde sperm sayısında ve hareketliliğinde, kadınlarda ise doğurganlık üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (Vardarlı 2006).

Meskalin

Alman kimyager James Arthur Hefner tarafından (1985) elde edilmiş feniletilamin türevi bir protoalkaloid olan meskalin ilk bilinen halüsinojenik maddedir. Özellikle Meksika'nın kuzeyinde yetişen ve eczacılık, farmakognozi gibi alanlarda sıklıkla kullanılan kaktüslerden biri olan *Lophophora williamsii*'den elde edilmektedir (Şekil 11). 1973 yılında *L. williamsii*'den 60 civarında alkaloit ve halüsinojenik özelliklere sahip %3-4 kadar protoalkaloid yapısında madde elde edilmiştir. Meskalin de bu bitkiden elde edilen başlıca aktif halüsinojenik madde olarak kabul görmektedir ancak ülkemizde kullanımı bilinmemektedir (Sütlüpinar 1997). İnsanlar üzerindeki başlıca yan etkileri; halüsinasyonlar, algı bozukluğu, uykusuzluk, ilgisizlik ve seslerin renk, renklerin ise ses olarak algılanması durumlarıdır.



Şekil 11. Meskalin kaktüs

Sihirli Mantar (*Magic Mushroom*)

Mantarlar çiğ ya da kurutularak yenebilmektedir. Sihirli mantar, sıvılaştırılarak yutulabildiği gibi doğrudan çiğ formda yiyeceklerle karıştırılarak da tüketilebilir (Şekil 12). Sihirli mantarın birkaç farklı cinsi mevcuttur. İngiltere'de çok fazla rastlanan "özgürlük mantarı" adı verilen tür, psilosibin isimli etkin maddeyi içerir. 2-4 g. arası kuru mantar tüketimi halüsinojen tesiri yakalamak için yeterlidir. Mantar tüketimi sonrası takriben yarım saat, en fazla bir saat içinde tesiri görülmeye başlar. İlk semptom gözün odaklanamamasıdır. Ardından parlak renkler, renkli hayaller görülmeye başlanır, vakit ve zaman kavramı kaybolur, birkaç dakika saatler geçmiş gibi hissedilir. Bunlar gerçekleşirken birey konuşabilir ve gördüğü hayalleri anlatabilir. Bu tesirler yaklaşık 3 saat sürer. Psilosibinin, canlılar üzerindeki etkileri detaylı olarak araştırılmış ve liserjik asit dietilamid (LSD)'in etkilerine çok yakın olduğu belirlenmiştir. Tüm maddelerde olduğu gibi ortaya çıkan tesirler, kullanıcının kişilik yapısına,

alınan doz miktarına ve ilacın alındığı ortama göre farklılık gösterir. Sihirli mantarlar, az miktar alındığında esrarla aynı olan rahatlama duygusu meydana getirir. Daha yüksek miktarlarda alındığında ise LSD'nin gerçekleştirdiği tesirlere benzer bir durum oluşturacağı düşünülmektedir. Tüketiciler, renklerin daha canlı, yoğun ve karmaşık hale geldiği, halüsinasyonlardan oluşan kötü bir tecrübe yaşarlar. Büyülü mantarlar 1960'lı yıllardan sonra yaygınlaşarak kullanılmaya başlanmıştır. Gerçekte var olan duyguları görmezden gelip, gerçeklikten uzaklaşma tesiri oluşturan mantarlar, kullanıcıların duygularında ani gelgitlere neden olur. Örneğin, dünyada en cesaretlilerden biriyken, göz açıp kapayıncaya kadar var olan her nesneden korkmaya başlayabilirler. Büyülü mantarlar tiryakilik etkisi oluşturmaktadır. Psikolojik bağımlılığı kuvvetli olduğundan tedavisi de zordur. Aşırı dozdan etkilenmemek için bol miktarda su içmek gerekir.

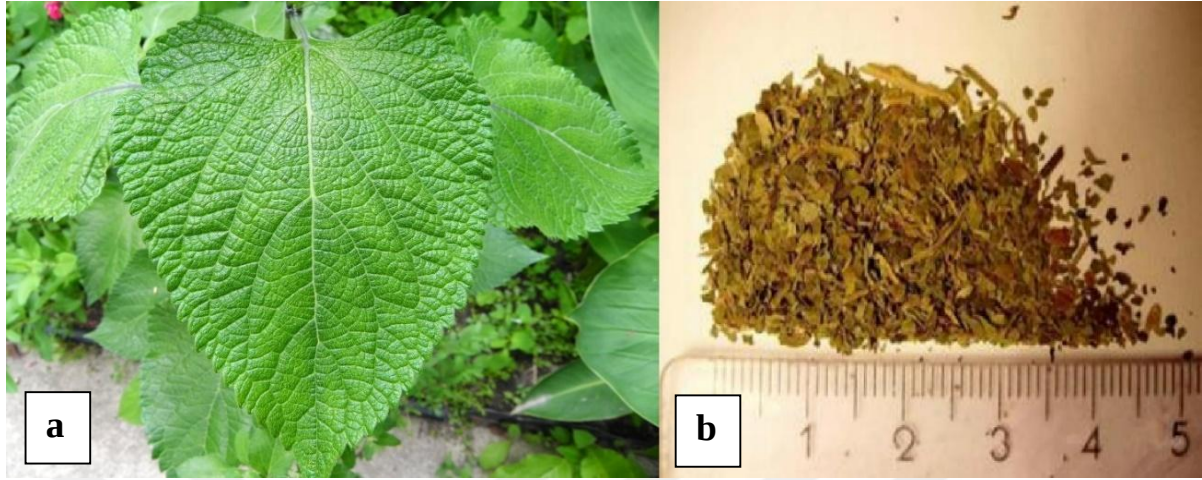


Şekil 12. Sihirli mantar

Salvia divinorum

Salvia divinorum, Lamiaceae (ballıbabagiller) familyasına ait bir bitki türüdür ve çevre koşulları bakımından soğuğa maruz kalmadığı müddetçe yıl boyu yetişip büyüebilmektedir. (Şekil 13a). *S. divinorum* 'un 0,5-1,5 m boyu ve yeşil renkli iri yaprakları, mor çanaklı beyaz çiçekleri vardır. Yeterli uzunluğa ulaştığında dalları sarkıp bükülür ve nemli toprakla bağlantı kurması halinde bu dallar kök çıkarabilmektedir. Bu bitki gün ışığı koşullarında çiçek açmasına karşın, çok az tohum verir ve bu tohumlar verimli olmamaktadır. Araştırmalar tohum ile yetişen fidanların dayanıksız olduğunu göstermiştir. Bitki genel olarak aşılama ile üretilmektedir (Siebert 2005). Bu bitkinin özellikle yaprakları çiğnenmektedir (Şekil 13b). Bir kaç ülkenin dışında *Salvia* 'nın yasal olması ve ayırt edici hiçbir özelliğinin olmaması (kokusu veya başka

özelliklerinden dolayı) ticaretini önemli derecede yükseltmektedir. Aynı zamanda bu bitki psikoaktif madde kullanan alt kültürün felsefi bir otu olduğu için ve pek fazla eğlendirici etkilere sahip olmadığından sadece bilenler tarafından kullanılmaktadır (Valdes *et al.* 1983).



Şekil 13. Salvia divinorum (a) ve kullanım öncesi son hali (b)

LSD (Lysergic Acid Diethylamide)*

1943 yılından beri kullanılmakta olan LSD, çavdar bitkisi üzerinde parazit olarak yaşayan bir çeşit mantardan elde edilmektedir. Avrupa’da sentetik halüsinojenik maddelerden en yaygın bilinen uyuşturucu çeşididir. Ancak tüketimi son yıllarda düşüş göstermiştir (EMCDDA 2009). LSD piyasaya kapsül, toz ya da tablet şeklinde sürülmektedir (Tuzcular 1999). Kullanıldıktan sonra uzun süre vücutta canlılığını korur. LSD kullanımı kişide hayaller görülmesine, bütün duyuların artmasına neden olabilmektedir. Öyle ki; bir iğne ucu kadar alımlar bile kullanıcıyı bedeninden çıkabileceğine, su üzerinde yürünebileceğine inandırır ve hatta uçacağını zannedip pencereden atlayarak hayatını kaybedenler olmaktadır. Kendisini olduğundan farklı âlemde zannederler. Ancak bu coşkulu anlar bir süre sonra kendini korkuya bırakır. Kullanıcı geçmişte yaşadığı kötü anları (flashback) yeniden anımsamaya başlar ve depresyona girer.

İnhalants (Uçucular)*

Uçucular, çözücüler ve solunum ile vücut içerisine alınan ilaçlar, inhalantları ifade etmektedir. Uçucular olarak isimlendirilen bu maddeler günümüzde neredeyse tüm evlerde, işyerlerinde veya okullarda kolayca bulunabilecek maddelerdir. Çok fazla çeşidi olan bu maddeler, yaygın olarak tüm dünyada suistimal edilmektedir. Uçucu olarak isimlendirilen maddelere örnek olarak bally ve tiner gibi yapıştırıcılar, aseton içeren kozmetik ürünler, eter vb. bayıltıcı etki gösteren pek çok madde sayılabilir.

Çeşitli alanlarda analjezik veya çözücü olarak kullanılan kloroform; vernik, yapıştırıcı ve yağ çözücü maddeler içinde yer alan benzen; yangın söndürücü, kuru temizleme ve soğutucu ara malzemesi olarak kullanılan karbontetraklorit; plastik yapımında ve dış dolgularında kullanılan stiren ve yine sağlık sektöründe anestezi olarak kullanılan vinil gibi uçucu maddeler solunum yolu ile alındıklarında kana ulaşırlar. Bu maddelere aşırı maruziyette nefes darlığı, akciğer ödemi, kusma, ışık reflekslerinde kayıp ve daha ileri safhalarda ölüm görülebilir (Kurtoglu 1992).

ABD’de yapılan bir araştırmada toplam nüfusun %15-20’sinin uçucu maddeleri suistimal ettikleri saptanmıştır. Hayat boyu kullanma alışkanlığı ise %7-11 olarak bildirilmiştir (KOMDB 2002). Tüm Dünya’da olduğu gibi bu ülkede de uçucu madde bağımlılığı önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Ülkemizde ki kesin sonuçlar bilinmemekle beraber uçucu madde kullanım yaygınlığı sürekli artmaktadır. Bu maddelerin kullanımı sadece bireysel düşünülmemelidir. Aynı zamanda sosyal olarak olumsuz neticeler oluşturması nedeniyle toplum sağlığını da tehdit eden komplike ve çok değişkenli bir sorundur. Diğer uyuşturuculara kıyasla ucuz olmaları, legal olmaları, evde, işyerinde ve marketlerde kolayca bulunabilmeleri, hızlı tesir etmeleri gibi nedenler kişilerin uçucu maddelere olan ilgisini arttırmaktadır. Uçucu madde düşkünlüğü hemen hemen her yaşta görülse de en yaygın olarak ergenlerde rastlanmaktadır.

Bonzai

Yukarıda, belirli kriterler ölçütünde uyuşturucu maddelerle ilgili çeşitli bilgiler verilmiştir. Ancak son dönemlerde gündemde çok sık yer alan ama muhtevası ve tesirleri henüz gerçek anlamda bilinmediği için kullanılan sınıflamalardaki yeri hala netleştirilemeyen bir narkotik madde daha vardır; bonzai. Dünyada K2, Scope, Spice, Jamaican, Bonzai Citrus ve Smoke gibi isimlerle bilinen, çeşitli kurutulmuş bitki yapraklarına emdirilmek suretiyle sıvı ve toz formunda paketlenip organik olduğu yanılgısı oluşturularak pazara sürülen bonzai, esrarla benzer olumsuzluklara sebep olan ve metabolizmaya komple zarar veren narkotik bir maddedir. Bonzainin doğal ve bitkisel bir madde olarak düşünülmesi, kimyevi muhtevası ve olumsuz tesirleri ile ilgili bilgi sahibi olunmayışı bağımlıların ve hiç madde kullanmayanların bonzaiyi denemelerinde etkili olmaktadır. Burundan çekilerek solunum yoluyla alındığında, akciğerler vasıtasıyla anında absorbe edilerek kana ulaşır. Sırasıyla diğer uzuvlara da yayılır ve etkileri dakikalar içinde hissedilmeye başlar. Ağızdan alındığında ise, sindirim sistemi aracılığı ile absorbe edilmekte ve karaciğerdeki metabolik etkinliğine bağlı olarak tesirleri daha sonradan görülmektedir. Bonzai kullanıldıktan sonra fiziksel etki süresi, içindeki etken maddelerin türüne ve miktarına göre değişir ve saatlerce de sürebilir. Alkol ile birlikte alındığında

kusmalar, panik ataklar şiddetli olur ve halüsinasyonlar sıklaşır. Ne yazık ki, ölüm tribi (bayılacak gibi olma, vücudundaki uyuşmalardan dolayı felç geçirecek hissine kapılma, kalp kriziyle öleceğini düşünmek gibi içinden çıkamadığı durumlarda çok yoğun bir korku ve sıkıntının yaşandığı, bir bakıma panik atak geçirme halidir) diye anılan bir tür panik atak geçiren birçok kullanıcı, illegal madde kullanımı sebebiyle hastaneye gidememekte ve bu hadiseler ölümle sonuçlanabilmektedir.

Bonzai kokainden çok daha ağır bir maddedir. Bu zamana kadar içindeki maddelerin yalnızca %25'i saptanmış olmakla beraber daha bilinmeyen binlerce maddenin olduğu da söylenmektedir. Hu-210 ve Jwh-018 adındaki maddelerle gerçekleştirilen araştırmalarda, bu maddelerin kalp atışlarında şiddetli hızlanma, kalp krizi hissi, aşırı terleme, şüphe ve paranoya seviyesinde ciddi artışa sebep olduğu anlaşılmıştır. Jwh-018 esrarla aynı tesiri göstermekte, Hu-210 ise tesiri 150-200 kat arttırmaktadır. Kuşkusuz esrar ile aynı olmasa da 100'lerce kat daha zararlıdır. Bonzai kimyedir, esrarın etkilerine biraz benzeyen sentetik bir uyuşturucudur. Etkisi ilk başlarda 30-40 saniye esrarın etkilerine benzer olmakta, sonrası zehirlenme, uyuşma, kalp atışı hızlanması ve felç riskini ortaya çıkarmaktadır. Bonzai kullanıcısı bir ferdin anlatımıyla bonzai şudur: "İlk başlarda denge kaybı, sonraları yavaşça şuur kaybı ve kısa süreli körlük olur. Daha sonra zaman ve mekân kaybı yaşarsınız, nerede olduğunuzu ne yaptığınızı unutursunuz. Gayet iyi bildiğinizi bir şeyi anımsamaya çalışırsınız ama çıkarmanız imkânsızdır. Sadece nefes almaya çalışırsınız. Cümle bile kuramazsınız. Ölüme çok yakın olursunuz. Kalbiniz şiddetli atar. Bilinç kaybı yaşarsınız. Başkalarına rahatça zarar verebilirsiniz çünkü kendinizi rüyada sanırsınız ya da kendinize ciddi zararlar verebilirsiniz. Siz esrarı andırdığı için esrar kafasını yaşamayı beklerken iki dünya arasında sıkışır kalırsınız. Bir an evvel geçsin diye dua etmeye çalışırsınız. Sürekli ölüyormuşsunuz duygusu sezersiniz. Bunu tüm zihninizle yaşarsınız. Hiçbir yerinizi hareket ettiremezsiniz. Bırakın hareket etmeyi elinizi cebinize götürüp telefonla 112'yi yardım çağırmak için bile arayamazsınız. Eğer bu yazıyı okuyanlar arasında bonzai denemeyi düşünenler varsa gidin kendinizi otobüsün altına atın daha iyi. Şaka yapmıyorum düpe düz intihar bu madde, ötesi yok. Bonzai komasına girmek istemiyorsanız denemeyin. Uyuşturucunun dönüşü yok. Az çok demeyin sakın kimse denemesin bu kimyasal maddeyi!" (Onedio 2014).

İllegal olan çok sayıda uyuşturucu madde gibi bonzai alınıp alınmadığı da, kan, tükürük, idrar, ter ve saç testleri ile anlaşılabilir. Ancak, laboratuvarlarda, daha kolay ve hızlı neticeler alındığı için, çoğunlukla pozitif ve negatif sonuç veren idrar testleri kullanılır. Daha sonra ise, bu sonuçlar değerlendirilerek çok daha hassas ve özgül testler ile doğrulama yapılır. Bonzai kullanıcılarında vücut sıcaklığı artar, ağrı duyusu azalır, hareketleri yavaşlar ve yüz ifadesi

donuklaşır. Vücut, el ve kollarını farklı bir pozisyona getirirler ve uzun süre öylece kalırlar. Bonzai, vücutta doğal olarak bulunan kannabinoidlere göre, beyinde bulunan CB1 ve bağışıklık sistemi ile ilgili CB2 reseptörlerini çok daha güçlü uyardığından tesirleri daha uzun sürer. Bundan dolayı bonzai kullanıcılarında ölüm oranları daha fazla görülmektedir.

Solanaceae Familyası (Patlıcangiller)’nin Genel Özellikleri

Solanaceae, tek veya çok yıllık, otsu, çalı veya ağaç şeklinde, tırmanıcı bitkiler içeren Solanales takımına ait bir familyadır. Bu familyanın üyeleri Antartika kıtası dışında tüm kıtalarda ve dünya çapında bir yayılışa sahiptir. Yeryüzünde özellikle tropikal bölgelerde ve subtropikal Amerika'da yayılış gösterirken 102 cins ve 2480 tür ile temsil edilmektedir. En büyük çeşitlilik ise Güney Amerika ve Orta Amerika'da görülmektedir. Farklı iklim türlerinin hakim olduğu ülkemizde ise hemen hemen tüm yurttan yetiştirme imkanı olan familyanın en çok yayılım gösterdiği yerler Akdeniz Bölgesi, Batı Karadeniz bölgesi, Ege Bölgesi ve Güney Doğu Anadolu'dur. Bu familyanın ülkemizde 12 cins ve bu cinslere ait 36 türü bilinmektedir.

Solanaceae familyası önemli tarım bitkileri, şifalı bitkiler, baharatlar, yabani otlar ve süs bitkilerini içermektedir. Örneğin; domates (*Solanum lycopersicum* L.), patates (*Solanum tuberosum* L.), patlıcan (*Solanum melongena* L.) ve biber (*Capsicum annuum* L.) gibi önemli gıda türleri; tütün (*Nicotiana* L.), banotu (*Hyoscyamus niger* L.) ve boruçiçeği (*Datura* L.) gibi farmakolojik ve tıbbi türler; dulavrat otu (*Atropa belladonna*), banotu (*H. niger* L.) ve boruçiçeği (*Datura stramonium* L.) gibi zehirli türler ile yine tütün (*Nicotiana tabacum* L.) gibi ekonomik önemi olan bitki türleri bu familyada yer almaktadır. Solanaceae familyasının sistematigi Tablo 2’de yer almaktadır.

Tablo 2. Solanaceae Familyasının Sistematigi

Alem	Plantae (Bitkiler)
Şube	Angiospermae (Kapalı tohumlular)
Sınıf	Magnoliopsida (Çift çenekliler)
Takım	Solanales (Patlıcan)
Familya	Solanaceae (Patlıcangiller)

Genel olarak Solanaceae türlerinin birçoğunun vücuda sunduğu güçlü sağlık yararları olmakla beraber halisünojenik ve uyuşturucu özellik gösteren, çoğunlukla geçici akli dengesizlik olarak da tanımlanan deliriant (Duncan and Gold 1982) veya antikolinergik olarak sınıflandırılan alkaloid bileşikler de oldukça önemlidir. Bazı türler atropin, hiyasyomin ve

skopolamin gibi tehlikeli seviyelerde tropan alkaloidleri taşıdığından insan ve hayvanlar için tehlikeli olabilmektedir.

Vanderhoff and Mosser (1992), Solanaceae familyasından *D. stramonium* L. toksinlerinin ölümcül dozaj sınırının yetişkin bireyler için 10 mg, çocuklar için ise 4 mg'ı aşan miktarlarda olduğunu ve bir yetişkinin zehirlenmesi için gereken miktarın yaklaşık 20 tohum olduğunu belirtmişlerdir. Kılınç *et al.* (2004), yine Solanaceae familyasından *N. rustica* L.'nin oksidatif stres üzerine etkisini araştırdıklarında, bu bitkinin oksidatif stresi artırdığını ve bu durumun arterioskleroz da dahil olmak üzere çeşitli sistemik hastalıklara neden olabileceğini belirtmişlerdir. Aynı familyadan *H. niger* L. ile yapılan bir başka çalışmada da, Ismeel (2011) bu bitki özlerinin, farelerde mikronukleus oluşumuna sebep olduğunu ve mitotik indeksi artırdığını gözlemiştir.

Toksikoloji

Ağız yoluyla alınma, emilme ya da enjeksiyon şeklinde vücuda dahil olan ve biyolojik sistemlerde hasar veya ölüm oluşturan maddelere zehir ya da toksin, bu maddeleri ve etki mekanizmalarını inceleyen bilim dalına da toksikoloji denilmektedir. Toksikoloji yani zehir bilim, daha geniş bir tanımlama ile kimyasal maddeler ve biyolojik sistem arasındaki etkileşimleri zararlı sonuçları yönünden inceleyen ya da kimyasal maddelerin zararsızlık limitlerini belirleyen bilim dalıdır. Uygun yöntem ve dozda alınmayan her madde zehir etkisi yapabilir. Bu etki hücre, doku, organ ya da sistemlerde lezyon meydana getirebileceği gibi biyokimyasal yollarda metabolik blokaja da sebebiyet verebilir. Ortaya çıkan etki dönüşümlü olabileceği gibi, hücre ölümü de gerçekleşebilir. Tüm bu durumların değerlendirilebilmesi için *in vivo* olarak hücreler üzerinde kimyasal maddelere bağlı önemli yapı ve fonksiyon değişikliklerinin saptanması ve yorumlanması amacıyla deneysel olarak çeşitli toksikolojik çalışmalar yapılmalıdır/yapılmaktadır (Saygı 2003).

Bir maddenin organizmada oluşturduğu hasar veya zararlı etkiye de toksisite denir. Toksisite, canlıda zararlı etkisi olan maddenin oluşturduğu zararlı etkiyle ortaya çıkar. Eğer toksikantlar organizmanın genetik yapısında değişimlere sebebiyet veriyorsa oluşan bu etki genotoksik etki olarak tanımlanır. Genetik toksikoloji veya farklı bir deyişle genotoksikoloji ise toksikantların organizmada oluşturduğu muhtemel riskleri belirler. Bu toksikantların DNA bozukluklarına sebep olabileceği (Marnett and Plastaras 2001) ve buna bağlı olarak yeni nesillerde genetik hataların tetikleneceği ve somatik hücre hasarlarının da ortaya çıkabileceği kuvvetle muhtemeldir (Hoffman 1991). Eğer toksikantlar germ hücreleri üzerinde bir değişikliğe sebep olursa, bu genotipin değişmesine yol açacak ve yavru dölde anne ve babadan

farklı bir genotip oluşacaktır. Böylece germinatif mutasyon meydana gelecektir. Bunun aksine, somatik hücrelerde herhangi bir toksikanttan dolayı oluşacak genetik değişiklik varsa bu da somatik mutasyonlar olarak genelde hücre ölümüne veya karsinojeniteye sebep olmaktadır (IPCS 1985).

Toksikolojinin alt dalı olan genetik toksikoloji, organizmanın normal biyolojik işleyişi sırasında fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlere bağlı olarak hücrelerin DNA moleküllerinde meydana gelen farklılıkları incelemektedir (Choy 2001; Young 2002; Vural 2005). İlk olarak 1927’de X ışınlarının *Drosophila*’da mutasyon oranlarında artışa yol açtığını belirleyen Müller’in çalışmaları ile başlayan genetik toksikoloji bugün, gelişen teknoloji ile artan risk ve analiz yöntemlerine bağlı olarak en önemli araştırma dallarından biri olmuştur. “Genotoksisite” ya da “genetik toksisite”; kromozom, çekirdek ve DNA yapısında meydana gelen DNA eklentileri, DNA kırıkları, kromozom yapısı anormallikleri (klastojenik), anöploidi (anojenik) ve gen mutasyonları gibi hasarları kapsayan genel bir terimdir. DNA veya genomun duplikasyonundan sorumlu enzimlerle etkileşime giren ve mutasyona neden olan genotoksik maddelerin DNA’da hasar meydana getirmesi veya bazı değişimlere yol açması ise “genotoksik etki” olarak ifade edilmektedir (Young 2002; Zeiger 2004).

Bir organizmanın genlerinde genotoksik etki oluşturan maddelere de genotoksik ajan denilmektedir. Genotoksik ajan, gonadların gamet hücrelerini etkileyerek ya gametlerin sayıca azalmasına ya da gametlerdeki genetik bilginin değişmesine neden olmaktadır. Bu şekilde meydana gelen iki ayrı cinsiyete ait gametlerin birleşmesiyle oluşan zigot, gelişimine devam edebilirse anne ve babadan farklı bir genotip taşıyacaktır. Genotipde ki bu kalıcı ve dönüşümsüz değişme "mutasyon", mutasyona neden olan etkenlere de "mutajen" denilmektedir. Bununla beraber mutasyonlar yalnızca gonadal hücrelerde değil somatik doku hücrelerinde de gözlenebilmektedir. Somatik mutasyonlar sonraki nesillere geçmez. Ancak bu değişim daha çok karsinojenik zemin hazırlaması açısından önem taşımaktadır (Vural 2005).

Bu nedenle özellikle insanlar açısından genotoksisiteye sebep olabilen/olabilecek mutajenik maddelerin belirlenebilmesi için uygulanan genotoksisite test yöntemlerinde temel olarak şu özelliklerin bulunması önemlidir;

- ✓ Uygulama yönünden basit olmalı.
- ✓ Genetik hasarları tayinde etkin olmalı.
- ✓ Hızlı netice vermeli.
- ✓ Ekonomik olarak uygun olmalı.
- ✓ Analiz için az sayıda örnek yeterli olmalı.

Genetik toksikoloji testlerinde herhangi bir model organizmadan elde edilen sonuçlar, DNA molekülündeki hasarları gösterdiği için, insan genomunda ortaya çıkabilecek problemlerin tahmininde de kullanılabilir. Bir organizmada DNA hasarı oluşturma potansiyeli olan kimyevi maddeler, farklı organizmalarda ve insanlarda da benzer etkilere sebep olabilecektir. Son yıllarda organizmalardaki genotoksik etkilerin incelenmesi amacı ile çeşitli canlılar üzerinde veya onların hücrelerinde uygulanabilecek standart kısa süreli *in vivo* ve *in vitro* mutajenite test metodları; Comet testi, ames testi, kromozom anormallikleri testi (KA), kardeş kromatit değişimi (KKD) testi ve mikronükleus testidir (MN).

Mikronükleus (MN) Testi

MN testi, kimyasal ve fiziksel ajanların, memelilerde sebep olabileceği DNA'daki klastojenik ve anojenik etkilerin belirlenebilmesi için kullanılan bir test tekniğidir (Kirsch-Volders *et al.* 1997; Cicchetti *et al.* 1999). Ayrıca ekonomik ve kısa süreli olması nedeniyle çok sıklıkla tercih edilmektedir.

Mikronükleuslar ilk kez 1886 yılında Howell tarafından anemik kedilerin kırmızı kan hücrelerinde gözlenmiştir. 1901'de de Jolly tarafından yapılan çalışmalarda mikronükleusların varlığını doğrulanmıştır. Bu nedenle mikronükleuslar hematolojide her iki araştırmacının isimlerine izafeten "Howell-Jolly cisimleri" olarak tanımlanırlar (Anwar *et al.* 1994). 1973 yılında Heddle bu yöntemi sıçan kemik iliğine, 1976 yılında da Countryman ve Heddle ise insan lenfositlerine uygulamıştır (Peace and Succop 1999). Günümüzde *in vivo* MN testi, insan ve hayvanlarda eritrosit, lenfosit, kemik iliği, dil, damak, yanak ve dudakların iç kısmı, bronş epitelyumu ve idrar kesesi gibi farklı dokulara da uygulanabilmektedir (Tucker and Preston 1996).

Fenech (2000)'e göre mikronükleuslar, hücre bölünmesi sırasında anafazda geç kalan kromozom materyalinden veya iğ ipliklerinden ayrılarak kutuplara çekilemeyen kromozomlardan veya parçalarından meydana gelmektedir. Telofazda ayrı kalmış kromozomlar veya kromozom fragmentlerinin etrafında çekirdek zarı oluşarak ana nükleustan daha küçük yapıda nükleuslar oluşmaktadır. Mikroskop altında bu yapılar incelenerek genotoksisite ve sitotoksisite çalışmalarında; kromozom kırığı, kromozom kaybı, kromozomların farklı şekillenmesi, hücre bölünmesinin inhibe edilmesinin tespiti sağlamaktadır (Fenech 2000).

MN testinde mikronükleusun tespit edilebilmesi için hücrelerin birinci mitozu geçirmiş olması ancak sitokinezi gerçekleştirememiş olmaları gerekmektedir. Sitokinezi engellemek için 1985'te Fenech ve Morley, küf mantarlarının metabolitlerinden biri olan sitokalsin-B adlı

aktin polimeraz inhibitörünü kullanarak nükleer bölünmeyi durdurmaksızın, sitoplazma bölünmesini bloke ederek binükleat hücreleri kolaylıkla tespit etmiştir (Falck *et al.* 1997). Ancak MN testi için donör olan insanların sigara-alkol kullanımı (Maffei *et al.* 2002), yaşı (Thierens *et al.* 1996), cinsiyeti (Barale *et al.* 1998), çeşitli kronik ve enfeksiyonal hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, fiziksel ve kimyasal ajanlara maruziyet (Neri *et al.* 2003; Pelevina *et al.* 2005) gibi kriterler de mikronükleus oluşumunda artıma yol açmaktadır.

Sunulan bu tez çalışmasında özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde halk arasında keyif verici olarak kullanıldığı bilinen Solanaceae familyasına ait *Nicotiana rustica* L., *Hyoscyamus niger* L. ve *Datura stramonium* L., türleri, uyuşturucu potansiyeline sahip kimyasal içerik taşıyıp taşımadıkları, genotoksik olup olmadıkları ve oksidatif etkiye sebep olup olmayacakları bakımından değerlendirilmiştir.

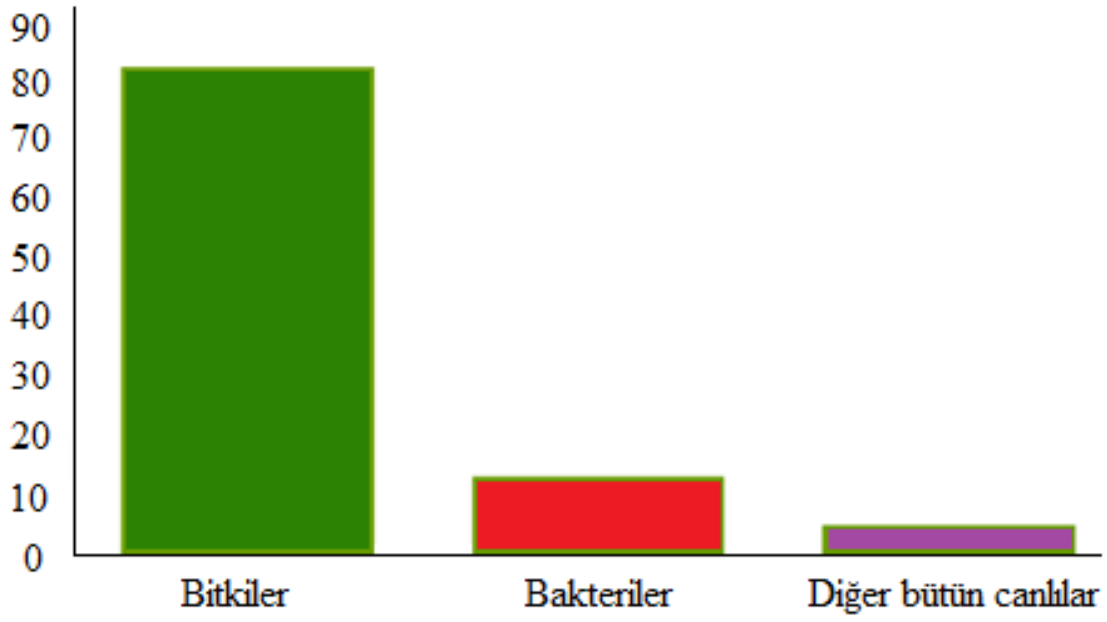


KURAMSAL TEMELLER

Bitkiler %82 oranı ile yeryüzündeki en kalabalık canlı grubunu oluştururken 7,6 milyar insan yeryüzünde yaşayan bütün canlıların yalnızca % 0,01'ini, bakteriler dünyadaki biyokütlenin %13'ünü, böcekler, mantarlar, balıklar ve diğer bütün canlılar ise yine biyokütlenin sadece % 5'ini oluşturmaktadır (Şekil 14). Yeryüzündeki kara parçalarının büyük kısmı otlardan ağaçlara ve çiçeklere kadar bitkiler ile kaplanmıştır. Dünyanın büyük kısmını kaplayan denizlerin tabanları da büyük ölçüde bitkilerle örülüdür. Bu nedenle “dünyanın neredeyse tamamı bitkilerle kaplıdır” sözü son derece doğrudur. Yeryüzünde bu kadar yoğun olarak bulunan bitkilerin insanlar ile beslenme şekilleri dikkate alınmaksızın diğer tüm canlıların hayatındaki yeri ve önemi için şu genel bilgileri verebiliriz;

Bitkiler fotosentez yaparak gerekli oksijeni üreten, doğadaki karbondioksiti tüketerek havayı daha temiz hale getiren, yağmurun oluşmasını sağlayan, suyun yeryüzünde devir daim etmesini sağlayarak kuraklığın önüne geçen, toprağı tutarak erozyon oluşumuna engel olan, toprağın verimliliğini artıran, farklı canlılar tarafından besin maddesi olarak tüketilen, vitamin, mineral ve protein deposu olarak gelişimin sağlıklı sürdürülmesine katkı sağlayan, içeriklerinde bulunan etken maddeler ile pek çok ilacın yapımına ve geliştirilmesine yardımcı olan, bazı bölgelerde inşa malzemesi olarak yaşam alanı oluşturulması için kullanılan organizmalardır. Bitkiler pek çok hayvan için besin niteliğinde olup hayvan ırkının sürekliliğini sağlaması bakımından da özel öneme sahiptir. Özellikle çiçeklerin insanlar için mutluluk kaynağı olduğunu da söylemek gerekir.

Bitkiler sayılan tüm bu özelliklerinden dolayı çok fazla kullanım alanına sahip olduğu için birçok bilim insanının dikkatini çekmiştir/çekmeye devam etmektedir. Günümüzde halk arasında keyif verici olarak nitelendirilen/kullanılan ancak uyuşturucu potansiyeline de sahip olan çeşitli bitkilerin bilinmesi ve bu bitkilere ait etken maddelerin elde edilip değerlendirilmesi hem bilim dünyası açısından hem de ekonomik bakımdan oldukça önemlidir. Daha önemlisi bu bitkilerin bilinçli ya da bilinçsiz kullanıcıları üzerindeki biyolojik aktiviteleri merak konusu olduğundan özellikle kimyasal içerikleri, genotoksik potansiyelleri ve oksidatif kapasitelerinin olup olmadığı araştırmalara ve araştırmacılara konu olmuştur.



Şekil 14. Farklı organizmaların yeryüzünde kaplamış oldukları % alanlar

Biz de bu tez çalışmasında kolay erişilebilir olan ancak sahip oldukları uyuşturucu etkileri hakkında literatürde pek fazla bilgi bulunmayan aynı familyadan üç farklı bitki türünün kimyasal bileşenlerini, bu bileşenlerden kaynaklanan hücresel düzeyde oksidatif etkilerinin olup olmadığını ve doza bağlı olarak meydana getirebilecekleri genotoksik etkileri araştırdık.

Bu konuda yapılan çalışmalardan bazıları kronolojik olarak şöyledir;

Kartal (1991) tarafından yapılan araştırmada, ticari olarak satılan Maraş otu (dumansız tütün) ile işlem görmüş *N. rustica* L. yaprakları keyif verici özellikleri bakımından karşılaştırılmıştır. Maraş otunun içeriğinde bulunan nikotin, ağız mukozası yoluyla doğrudan alınmaktadır. Bu nedenle bir kez kullanıldığında bile işlem görmüş *N. rustica* L. yapraklarına göre daha fazla nikotin alınımına sebep olmaktadır. Bu da Maraş otunun daha fazla keyif verici ve sakinleştirici etki gösterdiği şeklinde değerlendirilmektedir. Maraş otunun özellikle Gaziantep ve Kahramanmaraş'ta sigarayı bırakmak amacıyla kullanıldığı, ancak bu otun kullanımı ile sigaradan daha farklı bir bağımlılık yarattığı da bildirilmektedir.

Vanderhoff and Mosser (1992), *D. stramonium* L. toksinlerinin ölümcül dozaj sınırının yetişkin bireyler için 10 mg, çocuklar için ise 4 mg'ı geçen miktarlarda olduğunu ve bir yetişkinin zehirlenmesi için gereken miktarın yaklaşık 20 *D. stramonium* L. tohumuna karşılık geldiğini belirlemiştir.

Yapılan bir başka çalışmada, *D. stramonium* L.'nin bu kez yaprak ekstraktları kullanılmıştır. Bu ekstrakt, soğan kök ucu meristematik hücrelerine farklı dozlarda ve farklı uygulama süreleri ile uygulandığı zaman, kök ucu hücrelerinde Mİ'nin azaldığı ve toplam KA yüzdesinin artış gösterdiği belirlenmiştir (Bal 1995). *D. stramonium* L. ekstraktları, bu sitotoksik etkilerinden dolayı yüksek derecede turbogenik (iğ zehri) olarak değerlendirilmektedir.

Özkul *et al.* (1997) ise Maraş otu kullanan kişilerin yanak içi (bukkal mukoza) hücrelerinde MN düzeyini araştırmışlardır. Bu amaçla Maraş otu kullanan bireylerin yanak içi mukoza örnekleri ile kontrol grubu örnekleri karşılaştırıldığı zaman, Maraş otu kullanan bireylerde MN frekansının oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir.

Benzer bir araştırma Burgaz *et al.* (2000) tarafından yapılmış ve Maraş otu kullanan kişilerin bu kez alt dudak mukozası ve yanak içi mukoza örnekleri MN frekansı bakımından değerlendirilmiştir. Her iki hücre grubu için MN frekansı bakımından istatistiki olarak fark gözlenmezken bu değer kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir.

Miraldi *et al.* (2001) tarafından yapılan çalışmada, *D. stramonium* L. bitkisinin yaşlı ve genç sürgünlerine ait ekstraktlar kullanılarak GC/MS analizi yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda elde edilen verilere göre, genç sürgünlerdeki skopolamin ve atropin alkaloidlerinin miktarının yaşlı sürgünlere daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Maraş otu ve sigara kullanımının serum TSA (total sialik asit) düzeyine etkisini araştırmak için Paçacı (2003) tarafından yapılan bir çalışma da, Maraş otu kullanan ve sigara içenler ile sağlıklı denekler karşılaştırılmıştır. Serum TSA düzeyi, Maraş otu ve sigara içen kişilerde, sağlıklı kişilere nazaran yüksek bulunmuştur. Maraş otu kullanan kişilerin serum TSA düzeyleri de sigara içen kişilerin serum TSA düzeylerinden daha yüksektir. Ancak iki denek grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir ($p>0,05$). Bu çalışmadan elde edilen bir diğer veri ise içilen sigara sayısının artışı ile serum TSA düzeyinin artışı arasında pozitif korelasyon olmasıdır. Sonuç olarak, ister Maraş otu ister sigara olarak kullanılsın tütün kullanımı her iki şekilde de serum TSA düzeyini artırmaktadır.

Köksal vd (2004) tarafından yapılan bir çalışmada, sigara ve Maraş otu kullananlarda serum adenosin deaminaz aktivitesi (ADA) değerlendirildiğinde, sigara içimi ve dumanlı tütün kullanımının serum ADA aktivitesini artırdığı tespit edilmiştir.

Kılınç *et al.* (2004), Maraş otunun oksidatif stres üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, Maraş otunun oksidatif stresi artırdığını, bu durumun da arterioskleroz (damar sertleşmesi) dahil olmak üzere çeşitli sistemik hastalıklara neden olabileceğini belirtmişlerdir.

Bania *et al.* (2004) tarafından yapılan çalışma ile *D. stramonium* L. tohumlarının antikolinerjik (otonom sinirlerden impuls geçişini durduran ilaçlar) özelliğe sahip olduğu ve organofosfat zehirlenmesinde mortaliteye karşı koruyucu olabileceği bildirilmiştir.

Erkal vd (2006)'nin yaptığı bir çalışmada, yaşlı erkek hastada *Hioscyamus niger* L. kullanılarak hazırlanan çayın alınmasından sonra gelişen zehirlenme tablosu sunulmuştur. *H. niger* L. hallüsinogen etkiye sahip, yaygın, kolayca bulunan ve antikolinerjik maddeler içeren bir bitki olduğundan isteyerek veya kaza sonucu alımı ile kişilerde fizyolojik durum ciddi şekilde kötüleşebilmekte, değişik santral ve periferik belirtiler gözlenebilmektedir. Örneğin; santral belirtiler, deliriant ve ajitasyon gibi eksitator (uyarıcı) semptomlardan, santral sinir sistemi depresyonu, stupor (sersemlik, uyuşukluk, baygınlık) ve komaya kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Periferik bulgular ise, sekresyon (salgı bezinin kendine has salgı meydana getirmesi) azalmasına bağlı hipertermi, ağız kuruluğu, taşikardi, aritmi, kabızlık ve idrar retansiyonu (idrar yapamama)'dur. Tanı klinik semptomlar ve hikaye ile konulur. Tedavi amacıyla mide yıkanması, aktif kömür ve spesifik antidot olarak fizostigmin (oldukça toksik bir parasempatomimetik alkaloid olarak kolinesteraz inhibitörüdür) uygulanır. Sonuç olarak, bilinmeyen bitkilerin yenmesinin sakıncalı olabileceği hatta ölümcül sonuçlar doğurabileceği unutulmamalıdır. Toplumların sosyo-ekonomik ve kültürel düzeylerinin yükselmesi ile bitki kaynaklı zehirlenme olgularının sayısının azalacağı düşünülmektedir.

Demirhan (2006), Maraş otu kullanımının insan periferik lenfositlerinde anormal hücre frekansı ve KA üzerine etkisini araştırmıştır. Elde edilen verilere göre, Maraş otu kullanan bireylerde hem KA hem de anormal hücre frekansının kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, her iki değişkenin (anormal hücre frekansı ve KA oluşumu), kullanıcıların yaşı ve kullanım süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği de gözlenmiştir.

Benzeri bir çalışma da Dönbak *et al.* (2007) tarafından yapılmıştır. Maraş otu tiryakisi ve Maraş otu kullanmamış bireylerden oluşan deneklerin lenfositlerindeki KA düzeyi ve bu toza bağlı olası indükleyici etki araştırılmıştır. Maraş otu kullanıcılarındaki ortalama KA sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hem Dönbak *et al.* (2007) hem de Demirhan (2006)'ın elde ettiği sonuçlar, Maraş otu kullanımının potansiyel bir genotoksik indükleyici olduğunu göstermektedir.

Saatçi vd (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, Maraş otu ve sigara içiminin lenfosit hücrelerinde ve yanak içi mukoza hücrelerinde metilasyon ve MN oluşumu üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Maraş otu kullanıcısı, tütün içicisi ve sağlıklı deneklerden alınan DNA örnekleri ile aynı gruplardan alınan yanak içi mukoza hücreleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak,

Maraş otu tüketicileri ve tütün içicilerinden elde edilen numunelerin hemen hepsinde genel bir genomik hipometilasyonun bulunduğu tespit edilmiştir. MN frekansı ise Maraş otu kullanıcıları ve tütün içicilerinde sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, tütün içicileri ve Maraş otu kullanıcıları arasında ise istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Bu da hem Maraş otu kullanımının hem de tütün içiciliğinin DNA hipometilasyonunu indüklediğini ve MN oluşum sıklığını arttırdığını göstermektedir.

Sardas *et al.* (2009), Maraş otu kullanımı ve sigara içmenin DNA'ya olası zarar verici etkilerini değerlendirmek için çalışma yapmıştır. Genetik toksikoloji çalışmalarında insanlar biomonitor olarak seçildiklerinde Comet testi kullanılmaktadır. Bu çalışma, “dumansız tütün ürünlerinin kullanımı, sigaradan daha az tehlikelidir” şeklindeki yaygın ve yanlış inancı cevap verebilmek için yapılmıştır. Elde edilen verilere göre, dumansız tütünün oral kullanımı, sigara içenlerde gözlenen DNA hasarından daha yüksek bir genotoksik hasara sebep olmaktadır. Bu nedenle, Maraş otu kullanım alışkanlığı hafife alınmamalı, sigara da asla güvenli bir alternatif olarak görülmemelidir.

Merza *et al.* (2010), *D. stramonium* L. tohumlarına ait aseton ekstraktları ile yaptıkları bir çalışmada, memeli adenokarsinom (AMN3) ve beyin kanseri hücrelerine bu ekstraktı *in vitro* olarak uyguladıkları zaman AMN3 ve beyin kanseri hücrelerinde canlılığın azaldığını ve uygulamanın sitotoksik etkili olduğunu göstermişlerdir.

D. stramonium L. tohumlarına ait metanol ekstraktı da insan lenfosit hücrelerinde 24. ve 48. saatlerde hücre büyümesini sonlandırmış, DNA hasarlarına yol açmış ve KKD frekansını artırmıştır (Ülker 2011).

Ismeel (2011), *H. niger* L. ekstraktlarının fareler üzerinde genotoksik etkili olup olmadığını belirlemek için yapmış olduğu çalışmada, bu bitkiye ait ekstraktın MN frekansını ve Mİ'yi artırdığını tespit etmiştir. Ayrıca *H. niger* L. ekstraktının farklı uygulama süresi ve artan konsantrasyonları Hep-2 (larinks karsinoma hücresi), AMN-3 (Ahmed-Mohamed-Nahi 2003) ve RD (rabdomiyosarkom/yumuşak doku tümörü) kanser hücre hatları üzerinde 24, 48 veya 72 saatlik inkübasyon periyodlarında sitotoksik aktivite göstermiştir.

Meselhy (2012) tarafından *D. stramonium* L. bitkisine ait taze yapraklar aseton ile ekstrakte edilmiş ve serviks, karaciğer ve meme tümör hücrelerine uygulandığı zaman sitotoksik etkili bulunmuştur.

Karadaş vd (2012), gebe bir kadın tarafından *H. niger* L. yenilmesi sonucu gelişen zehirlenme olayını vaka takdimi olarak sunmuştur. 23 yaşında ve 32 haftalık gebe kadın, adını bilmediği ve marula benzettiği bitkiyi yedikten sonra kusma, bulantı, görmede bulanıklık,

anlamsız konuşma şikâyetleriyle acil servise başvurmuştur. Yapılan fizik muayenede taşikardi, yüzde kızarıklık ve midriazis (göz bebeklerinin genişlemesi), elektrokardiografide sinüs taşikardisi tespit edilmiştir. Bitkiyi yiyen hastaya nazogastrik sonda ile mide lavajı yapıldıktan sonra, aktif kömür verilmiş ve destek tedavisi uygulanmış olup monitorize edilerek takibe alınan hasta, bulgularının düzelmesi sonucu taburcu edilmiştir. Tüm hastalıklarda olduğu gibi bitkisel zehirlenmelerde de erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır.

Acartürk (2014) yaptığı bir çalışmada, Maraş otu kullanımını alışkanlık haline getirmiş olanlar, sigara içenler ve sigara içmeyenler arasında MN'li hücrelerin ortalama yüzdesini hesaplamış ve MN frekansının dumansız tütün kullanıcıları ve sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğunu saptamıştır. Sonuç olarak, dumansız tütünün genotoksik etkisi, deliryum, halüsinasyon ve impuls iletiminin kesilmesi gibi bilinen tehlikelere ek olarak düşünülmelidir.

Willis *et al.* (2014)'da dumansız tütünün popüleritesi ve kullanım yaygınlığının dünya genelinde artmasından dolayı Maraş otu benzeri olan “*Gutkha*” üzerinde çalışmıştır. Bağımlılık yapan ve dumansız tütün şekli olan Gutkha tüketimi, öncelikle Güney Asya toplulukları arasında, daha sonra göçe bağlı olarak ABD’de oldukça yaygın hale gelmiştir. Gutkha toksisitesini belirlemeye yönelik olarak yapılan çalışmada, yetişkin erkek fareler, 3 hafta boyunca her gün, oral yolla, suda çözülmüş Gutkha çözeltisine maruz bırakılmıştır. Daha sonra yapılan ölçümlerde denek farelerin serumunda bulunan ve nikotin ana metaboliti olan “kotinin” miktarının arttığı, kalp, karaciğer gibi organlar ile vücut ağırlığı ve testosteron seviyesinin azaldığı bulunmuştur. Bu bulguların dışında Gutkha kullanımının büyümeyi de olumsuz yönde etkilediği gözlenmiştir.

Acartürk (2014) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, nikotin miktarı türler arasında ve farklı ülkeler arasında karşılaştırmıştır. Elde edilen verilere göre, *N. rustica* L.'den yapılan Maraş otundaki nikotin miktarının sigara tütünü olan *N. tabacum* L.'den 6-10 kat daha yüksek olduğu, Türk dumansız tütünü olan Maraş otunun, İsveç’in dumansız tütünü olarak bilinen *Snus*’dan daha yüksek nikotin içerdiği bulunmuştur. Tütün tüketimi ve nikotin alımının biyobelirteçi olarak kabul edilen “idrar kotinin seviyesi” incelendiği zaman da Maraş otu kullanıcılarındaki kotinin miktarının sigara içenlere göre 3 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir.

Yıldırım (2015) ise yapmış olduğu çalışmada, Maraş otu kullanımı ile kişilik özellikleri arasındaki ilişkinin belirlenmesini amaçlamıştır. Çalışma, Maraş otu kullanan ve Maraş otu ya da sigara kullanmayan deneklerle yapılmıştır. Kişilik özellikleri olarak dışa dönüklük, nörotisizm (sosyal ve psikolojik stresörlere olumsuz olarak tepki verme, öfke, nefret, bıkkınlık, suçluluk, kaygı ve asabiyet gibi pek çok itici duygu durumu) ve psikotisizm (soğuk,

mesafeli, saldırgan, güvensiz, duygusuz, tuhaf olma, empati kuramama ve diğer insanlara karşı duyarsızlık gibi daha çok sıra dışı kişilik özellikleri) değerlendirilip, çalışmadan elde edilen puanlar incelendiğinde, Maraş otu kullanıcıları ile kontrol grubunda yer alan “dışa dönüklük”, “yalan” ve “psikotizm” puanlarının benzer, “nörotisizm” bölümünden alınan puanın ise kontrol grubu bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Maraş otu kullanıcılarının nörotik kişilik özelliğine eğilim göstermesi önemli bir bulgudur ve bu tip çalışmalar Maraş otu kullanımı ile mücadelede bireyin kişilik özellikleri göz önüne alınarak oluşturulacak koruyucu sağlık politikalarına yön verici olacaktır. Ayrıca eğer Maraş otu bırakma tedavilerinde kullanıcıların kişilik özelliklerine yönelik tedavi yöntemleri seçilebilirse, kişilerin Maraş otu kullanımını bırakma başarısının artabileceği de düşünülmektedir.

Yapılan benzeri bir çalışmada Khanra *et al.* (2015), *D. stramonium* L. tohumlarının 3 yıl boyunca günde 3-4 tane (maksimum 6 tane) alınması durumunda insanlarda paranoid şizofreni başlangıcının, değişen bilinç durumunun ve saldırgan davranışların görüldüğünü rapor etmişlerdir.

Yavuz vd (2016) çalışmasında, *D. stramonium* L. alınımindan sonra gelişen ajitasyon ve deliryum ile hastaneye başvuran kişilerde zehirlenme olgusuna yönelik yaklaşımı sunmaktadır. Bu bitkinin yapısında bulunan atropin, skopolamin ve hiyosiyamin etken maddeleri (tropan alkaloidleri) bitkisel ilaç olarak astım ve ağrıların tedavisinde kullanılmakla birlikte izinsiz kullanım durumlarında kişilerde güçlü halüsinojen ve deliryant etkilere de sebep olabilmektedir.

Nalbantoğlu vd (2017) tarafından da, *D. stramonium* L. zehirlenmesine bağlı olarak ağız kuruluğu, öforik semptomlar (bipolar bozukluk belirtisi olarak yükselmiş duygu durum), halüsinasyonlar ve uyum bozukluğu gibi bulgularla acil servislere getirilen insanlar üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Bilinçli ve bilinçsiz olarak yüksek miktarda *D. stramonium* L. alımı ile tropan alkaloidlerine bağlı olarak hipertermi, taşikardi, tuhaf davranış ve birkaç gün sürebilen ağırlı fotofobi (ışık hassasiyeti) ortaya çıkabileceği, semptomların genellikle bitkinin alınmasından yaklaşık 30 ila 60 dakika sonra görüldüğü ve 24 ila 48 saat sonra sonlandığı ancak bazı vakalarda iki haftaya kadar sürebildiği de bildirilmiştir.

Iqbal *et al.* (2017) yaptıkları çalışmalar ile *D. stramonium* L. tohumlarından elde edilen metanol ekstraktlarının MCF-7 meme kanseri hücrelerinde “doza bağlı olarak” serbest radikalleri önemli ölçüde inhibe ettiğini ve sitotoksik etkili olduğunu göstermişlerdir.

Uddin *et al.* (2017), *D. stramonium* L. yapraklarının toksik etkilerini belirlemek amacıyla bu bitkinin yapraklarından hazırlanan macun ile sıçanları beslemişlerdir. İkinci haftadan itibaren deneklerde hazımsızlık, yorgunluk, kas titremesi durumları gözlemlenmiştir. Ayrıca sıçanların ortalama vücut ağırlığı ve eritrosit sayısı ile hemoglobin miktarında da azalma görülmüştür.

Şahin (2019), Solanaceae familyasına ait *D. stramonium* L.'yi morfolojik, anatomik ve genotoksikolojik yönden incelemiştir. Özellikle genotoksikolojik çalışmalar için bu bitkinin kuru yaprak etanol ve su ekstraktları hazırlanmıştır. *Allium* testi ile farklı uygulama dozları ve uygulama sürelerine bağlı olarak hücre bölünmesi ve Mİ'nin inhibe edildiği gözlenmiştir.



MATERYAL VE METOT

Materyal

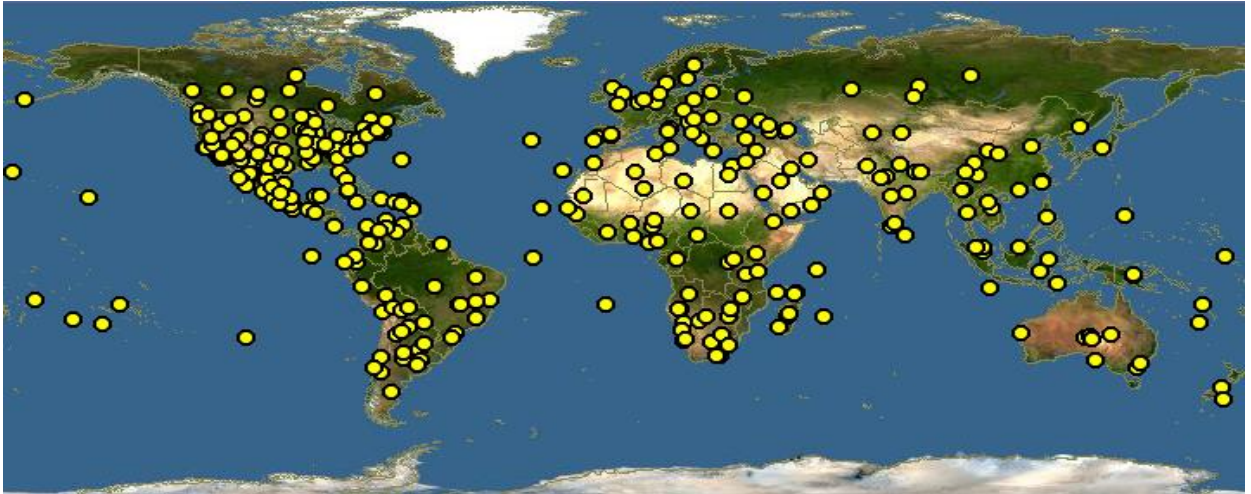
Kullanılan Bitkiler

Datura stramonium L. (Boru otu)

Halüsinojenik bir bitki olan *D. stramonium* L. (Tablo 3)'nin Batı Asya, Avrupa, Afrika, Avustralya ve Amerika kıtalarında yetiştiği (Şekil 15) ayrıca birçok ülkede kültürünün yapıldığı bilinmektedir (Montcriol *et al.* 2007; Bouziri *et al.* 2011).

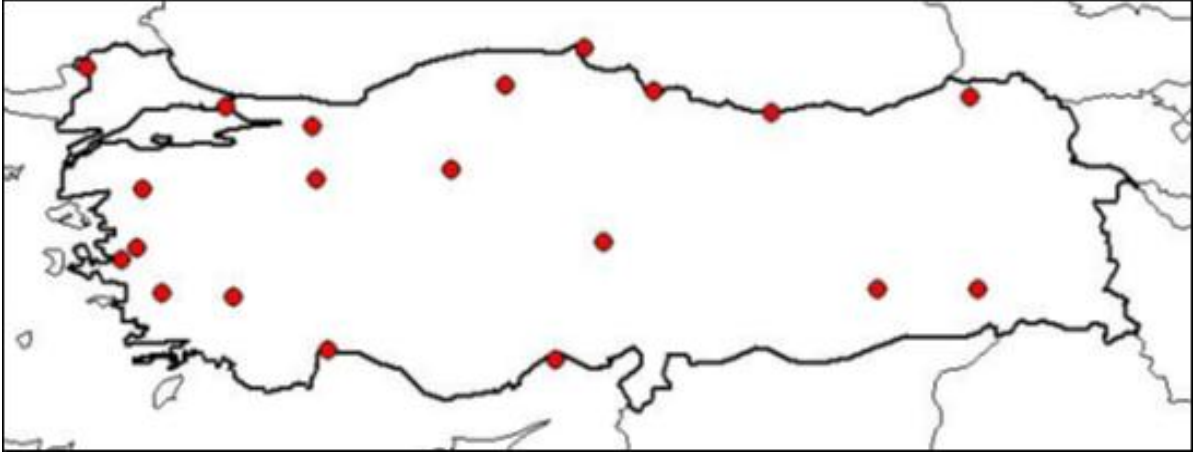
Tablo 3. *D. stramonium* L. Bitkisinin Sistematigi

Alem	Plantae (Bitkiler)
Şube	Angiospermae (Kapalı tohumlular)
Sınıf	Magnoliopsida (Çift çenekliler)
Takım	Solanales (Patlıcan)
Familiya	Solanaceae (Patlıcangiller)
Cins	<i>Solanum</i> (Ilıman iklim sebzeleri)
Tür	<i>Datura stramonium</i> L. (Boru otu)



Şekil 15. *D. stramonium* L.'nin dünya üzerindeki yayılımı.

Ilıman kuşak iklim bölgelerinin neredeyse tamamında yayılımı bulunan *Datura*'nın 3 türüne ülkemizin Marmara, İç Anadolu, Batı Karadeniz ve Ege bölgelerinde; Ankara, İzmir, İstanbul, Kayseri, Mersin, Muğla, Samsun, Şırnak gibi birçok ilinde rastlanılmaktadır (Şekil 16).



Şekil 16. *D. stramonium* L.'nin ülkemizdeki yayılımı.

Boyu 30 santimetre ile 1 metre arasında olabilen *Datura*, dik gövdeli, saplı, büyük ve oval yapraklı, az girintili, tek yıllık otsu bitkidir (Şekil 17). Çoğunlukla beyaz, nispeten pembe ve mor renkte çiçekleri olan bu bitkinin sarı ve kırmızı renkli olanları da mevcuttur.



Şekil 17. Beyaz çiçekli *D. stramonium* L. bitkisinin doğal ortamdaki görüntüsü.

7-14 dallı, kahverengi veya siyah tohumları olan, 3-4 cm'lik meyveleri bulunan bitkinin, boru şeklinde bulunan çiçekleri genellikle gece açar ve kokuludur. Trompet adı verilen çiçek (Şekil 17) uzunlamasına 10 cm genişliğinde ve 25 cm uzunluğunda olabilmektedir. Meyvesi çok tohumludur ve dikenli bir kapsül şeklindedir (Şekil 18). Organik madde bakımından zengin olan ekilmeyen tarlalar, hendek ve yol kenarlarında özellikle sulanan tarlalarda yabancı ot olarak yaygın bir şekilde yetişen bu tür, aynı zamanda süs bitkisi olarak da bahçelerde yetiştirilmektedir (Baytop 1984).



Şekil 18. Çok tohumlu *D. stramonium* L.’nin meyvesi.

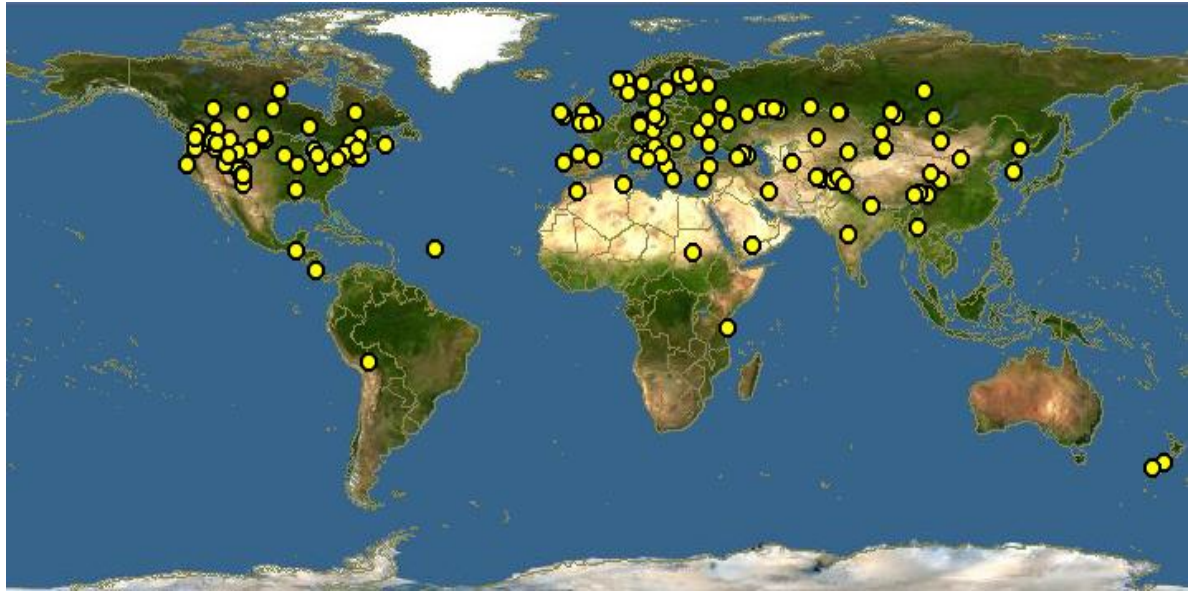
Halk arasında tatula, boru otu, sihirbaz otu, cin otu, bostan karanfili, cehennem çanları, şeytan elması, kokar otu, kahkaha çiçeği gibi adları ile bilinen *Datura*’nın Kolombiya ve Meksika kültürlerinde zehir olarak kullanıldığı ve bilinçsiz kullanıma bağlı olarak ölümlere yol açabileceği de bildirilmektedir (Urich *et al.* 1982; Boumba *et al.* 2004).

***Hyoscyamus niger* L. (Kara ban otu)**

Anavatanı kuzey yarım kürenin ılıman bölgeleri olup (Şekil 19) ülkemizde de yaygın olarak Ağrı, Amasya, Aksaray, Ankara, Aydın, Bolu, Çanakkale, Eskişehir, Erzurum, Hakkari, Isparta, İstanbul, Kahramanmaraş, Kırklareli, Kastamonu, Kocaeli, Kütahya, Muğla, Ordu, Trabzon ve Şanlıurfa’da (Şekil 20) 0-2300 m yüksekliğindeki ekili alanlar ile taşlı, kayalık, kurak yamaçlarda yayılım gösteren *H. niger* L., Solanaceae familyasına ait bir türdür (Tablo 4). Ülkemizde halk arasında güz tohumu, ban otu, bat bat otu (Erzurum), bengildek, berç, benk, gavur haşhaşı ve kara ban otu adlarıyla bilinen *H. niger* L., batı literatüründe de henbane ismiyle tanınmaktadır (Spoerke *et al.* 1987).

Tablo 4. *H. niger* L. Bitkisinin Sistematiki

Alem	Plantae (Bitkiler)
Şube	Angiospermae (Kapalı tohumlular)
Sınıf	Magnoliopsida (Çift çenekliler)
Takım	Solanales (Patlıcan)
Familiya	Solanaceae (Patlıcangiller)
Cins	<i>Hyoscyamus</i> (Ban otu)
Tür	<i>Hyoscyamus niger</i> L. (Kara ban otu)



Şekil 19. *H. niger* L.'nin dünya üzerindeki yayılımı.



Şekil 20. *H. niger* L.'nin ülkemizdeki yayılımı.

Boy 25-80 cm olup (Şekil 21a) çiçekleri sarımtırak ve kırmızımsı mor renktedir. Olgunlaştığı zaman bir kapak ile açılan meyvesinde yüzlerce tohum bulunduran (Şekil 21b) tek yıllık otsu bir bitkidir (Baytop 1984). Yaygın olarak 0-2300 m yükseklikteki ekili alanlarda ve kurak yamaçlarda yetişir. Genel görünüm olarak açık yeşil renkte olup, gövdesi ve kapsülünün etrafı beyaz ve uzun tüyler ile örtülüdür (Şekil 22).



Şekil 21. *H. niger* L.'nin doğadaki görünümü (a) ve meyve tohumları (b).



Şekil 22. *H. niger* L.'nin etrafı beyaz tüylerle kaplı kapsülleri.

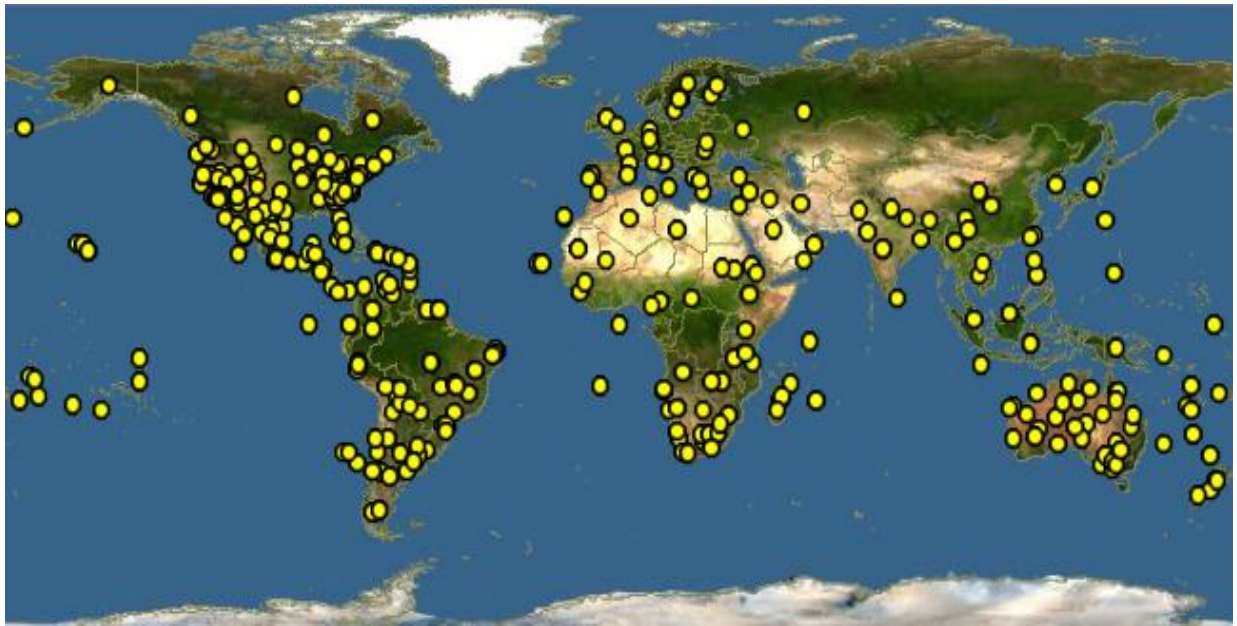
Türkiye’de altı ayrı ban otu türü yetişmekle birlikte (Baytop 1984), bu çeşitlerden sadece *H. niger* L. (kara ban otu) ve *H. muticu* (mısır ban otu) tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Anadolu’nun çeşitli yörelerinde sersemletme ve diş ağrısı tedavisinin yanında tütsü olarak da kullanılan ban otunun ayrıca alkaloit endüstrisi için oldukça önemli bir bitki türü olduğu da bilinmektedir (Kültür Bakanlığı 1988).

***Nicotiana rustica* L. (Maraş otu)**

Güney Amerika, Güney Meksika, Almanya ve Vietnam'da geniş yayılım gösteren *N. rustica* L. (Şekil 23), halk arasında aztek tütünü, Doğu Hindistan tütünü ve Türk tütünü olarak bilinmektedir. Solanaceae familyasına ait bir yağmur ormanı bitkisi olan *N. rustica* L. (Tablo 5) ülkemizde Maraş otu, deli tütün ya da Hasankeyf tütünü olarak da adlandırılmaktadır.

Tablo 5. *N. rustica* L. Bitkisinin Sistematigi

Alem	Plantae (Bitkiler)
Şube	Angiospermae (Kapalı tohumlular)
Sınıf	Magnoliopsida (Çift çenekliler)
Alt Sınıf	Asteridae (Asteridler)
Takım	Solanales (Patlıcan)
Familya	Solanaceae (Patlıcangiller)
Cins	<i>Nicotiana</i> (Tütün)
Tür	<i>Nicotiana rustica</i> L.



Şekil 23. *N. rustica* L.’nin dünya üzerindeki yayılımı.

Ülkemizde Güneydoğu Anadolu’da Adıyaman, Gaziantep ve Kahramanmaraş illerinde ekimi yapılan (Şekil 24) *N. rustica* L., takribi 150 cm boyunda tek yıllık bir bitki türüdür. Morfolojik olarak yapışkan salgı tüyleri taşıyan, yaprakları oval ve eliptik (Şekil 25), yaprak sapı stipulasız, kaliks tüpü kadeh şeklinde, kaliks parçaları eşit olmayan, üçgen şeklindeki loplara sahip bir bitkidir (Davis 1982). *N. rustica* L.’nin kurutulmuş yaprakları sigara, tömbeki ve Maraş otu olarak isimlendirilen dumansız tütün yapımında kullanılmaktadır. Maraş otu da ban otu ve boru otu gibi halk arasında keyif verici olarak kullanılmaktadır.



Şekil 24. *N. rustica* L.’nin ülkemizde yetiştirildiği yerler.



Şekil 25. Maraş otu tarlası

***İn vitro* Mikronükleus (MN) Testi ve Oksidan/Antioksidan Aktivite Tayininde Kullanılan Kimyasal Maddeler, Alet ve Cihazlar**

Tez çalışması kapsamında kullanılan üç farklı bitkinin metanol ve su ekstraktlarının oksidatif ve genotoksik etkilerini belirlemek için kullanılan kimyasal maddeler (Tablo 6) ile çeşitli alet, cihaz ve laboratuvar malzemelerinin temin edildiği firmalar toplu olarak verilmiştir (Tablo 7).

Tablo 6. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Test Tekniği	Kimyasal Madde	Katalog Numarası	Firma Adı
Mikronükleus	Kromozom medyumu	F 5023	Biochrom
	Potasyum klorür	7447-40-7	Merck
	Metanol	67-56-1	Sigma
	Sitokalazin B	14930-96-2	Sigma
	Giemsa boyası	13010390500	A.D.R.
	Giemsa buffer	1.11374.0100	Merck
	İmmersiyon yağı	1.11355.0100	Merck
FRAP	Dimetil sülfoksit	67-68-5	Riedel-de Haën
	Fosfat tamponu	1001052500	Sigma-Aldirich
	Potasyum ferrosiyanat	1002101260	Sigma-Aldirich
	Trikloro asetik asit (TCA)	27242-1KG-R	Sigma-Aldirich
	FeCl ₃	157740	Sigma-Aldirich
	Askorbik asit	1001157538	Sigma-Aldirich

Tablo 7. FRAP Testinde Kullanılan Laboratuvar Malzemeleri

Test Tekniği	Laboratuvar Malzemeleri	Firma Adı
FRAP	Spektrofotometre cihazı	Thermo Scientific
	Su banyosu	Clifton
	Vortex	Fisons
	Ph Metre	WTW Ph 330i
	Hassas Terazı	Gec Avery
	Santrifüj	Nüvefuge CN180
	Manyetik Karıştırıcı	Chiltern HS31
	Mikroplate	Eppendorf
	Mikropipet Ucu 100µl, 500 µl, 1000 µl	Pyrex
	Beher, erlenmayer, balon joje	Approx
	Cam pipet	HBG
	Kapaklı cam tüp	Eppendorf
	Parafilm	Pyrex

MN testinde kullanılan kimyasal maddelerden birisi olan kromozom medyumun her 100 ml'sinde bulunan madde ve miktarları ise Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Kromozom Medyumunun Her 100 ml'sinde Bulunan Madde ve Miktarları

Madde	Madde Miktarı
Minimum Esansiyel Medyum (MEM)	85mL
Fetal Bovine Serum (FBS)	15mL
Heparin	2500U
Penisilin G (sodyum tuzu)	7500U
Streptomisin sülfat	5mg
Fitohemaglutinin L	0,25mg
Askorbik asit	0,50mg
Glutasyon redüktaz	0,50mg

Metot

Bitkilerin Toplanması

Deneysel çalışmalarımızda kullanılan ve Solanaceae (patlıcangiller) familyasına ait *D. stramonium* L., *H. niger* L. ve *N. rustica* L. bitkileri doğal ortamları ve çiçeklenme dönemlerinde toplanmıştır. Bu bitkilerden *D. stramonium* L., Muğla ili Menteşe ilçesinden, tarıma uzak araziden ve Haziran ayının 2. haftasında, *N. rustica* L. Kahramanmaraş ili Türkoğlu ilçesi'nden Temmuz ayının ilk haftasında, *H. niger* L. ise Erzurum ili Pasinler ilçesi Taşkaynak Köyü'nden Temmuz ayının son haftasında toplanmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Bitki Türleri, Lokaliteleri ve Kullanılan Kısımları

Bitki	Toplanan Şehir	Konum (GPS)	Kullanılan Kısım
<i>Datura stramonium</i> L.	Muğla	37,207348°Kuzey 28,368521°Doğu	Tohum
<i>Hyoscyamus niger</i> L.	Erzurum	40.023718°Kuzey 41.593414°Doğu	Tohum
<i>Nicotiana rustica</i> L.	Kahramanmaraş	37.378052°Kuzey 36.841424°Doğu	Yaprak

Temin edilen bu bitkiler Atatürk Üniversitesi Biyoloji Bölümü Botanik Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Yusuf Kaya tarafından teşhis edilmiştir. Daha sonra bu bitkiler ayrı olmak üzere güneş görmeyen gölge bir ortamda kurutma kağıtları içine konulup, oda sıcaklığında (22–24°C), her gün kurutma kâğıtları değiştirilerek ve çürüyen kısımlar ayıklanarak kurutulmuştur. Elde ettiğimiz literatür bilgilerine göre halk arasında bu bitkilerin kök, gövde, yaprak ve tohum gibi bölümleri dövülerek toz halinde kullanılmakta ya da kaynatılıp suyu içilmektedir. Bu çalışmada topladığımız ban otu (Şekil 26a) ve boru otunun (Şekil 26b) özellikle tohumları, Maraş otunun ise yaprakları kullanılmıştır (Spoerke *et al.* 1987; Kan 1998). Bu amaçla üç bitkiye ait tohum ve yapraklar porselen havanda sıvı azot ile dondurulup öğütülerek ince granül haline getirilmiştir.



Şekil 26. Ban otu (a) ve boru otu (b)'nin tohumlarının ayıklanması.

Bitkilere ait Metanol Ekstraktlarının Hazırlanması

Boru otu ve ban otunun öğütülmüş tohum kuruları ile Maraş otunun öğütülmüş yaprakları hassas terazi ile yaklaşık 25 g olacak şekilde tartılıp 200 ml metanol ile ekstrakte edilmiştir. 24 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra süzgeç kâğıdından geçirilerek süzölmüş ve bu işlem üç kez tekrarlanarak çözelti miktarı artırılmıştır. Elde edilen süzöntüler, 50°C sıcaklıkta Soxhlet ekstraktörü ile metanolden ayrıştırılarak yoğunlaştırılmış (Şekil 27) ve yoğunlaştırılan ekstreler steril boş cam şişelere aktarılıp kullanılıncaya kadar +4°C’de buzdolabında saklanmıştır. Ekstraksiyon işlemi sonucu boru otu için 1,6 g, ban otu için 2,8 g ve Maraş otu için de 3,8 g ekstre elde edilmiştir. Elde edilen bitki ekstraktları kısaca *D. stramonium* L. için DS_{met}, *H. niger* L. için HN_{met}, *N. rustica* L. için de NR_{met} olarak isimlendirilmiştir.



Şekil 27. Bitkisel ekstraktların hazırlanma düzeneği.

Bitkilere ait Su Ekstraktlarının Hazırlanması

Tez çalışmasında kullanılan boru otu, ban otu ve Maraş otu kuruları üzerine 60-80°C sıcaklıkta saf su dökülüp oda sıcaklığı (22–24°C) seviyesine düşünceye dek bekletilmiştir. Soğuyan karışım süzgeç kâğıdından geçirilerek süzölmüş ve sulu bitki çözeltisi elde edilmiştir (Şekil 28). Su ekstraktlarında yer alan suyu uzaklaştırmak amacıyla etkin kurutma yöntemlerinden biri olan ve ürünlerin temel özelliklerini kaybetmeden dehidrasyonunu (dondurularak kurutma) yapan liyofilizasyon metodu kullanılmıştır. Liyofilizasyon işlemi; Atatürk Üniversitesi, Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)’nde yer alan Christ marka Alpha 2-4 LSC plus liyofilizatör kullanılarak

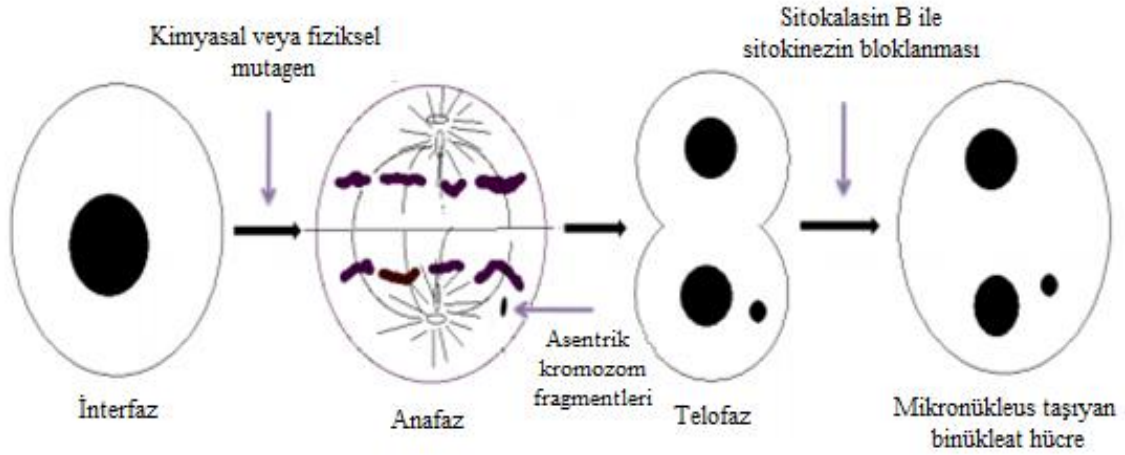
yapılmıştır. Liyofilizasyon öncesi sulu ekstratlar, plastik petri kaplarına konularak, -80°C’de 24 saat bekletilmiştir. Vakumlama esnasında örneklerden kayıp olmasını engellemek amacıyla petri kapları parafilmle kaplanmış ve hava giriş çıkışını sağlamak amacıyla da toplu iğne ile parafilm üzerinde delikler açılmıştır. Petri kapları cihazın iç kısmında yer alan tablaya yerleştirilip 48 saat boyunca 85°C’lik vakumda bekletilerek kurutulmuştur. Elde edilen su ekstraktları *D. stramonium* L. için DS_{su}, *H. niger* L. için HN_{su}, *N. rustica* L. için de NR_{su} olarak isimlendirilip, stok olarak kullanılmak üzere -18°C’de muhafaza edilmiştir.



Şekil 28. Toz haline getirilmiş bitki numunelerinin su ekstraktlarının hazırlanması

***In vitro* Mikronükleus Testi (MN)**

Mikronükleus (MN) tekniği; çeşitli kimyasal maddelerin ve fiziksel ajanların yüksek yapılı canlılarda sebep olabileceği kromozomal hataların belirlenebilmesi için kullanılan bir test tekniğidir (Volders *et al.* 1997; Cicchetti *et al.* 1999). Bu hatalar ya klastojenik (DNA’da yapısal hasar meydana gelmesi) ya da anöjenik (DNA’da sayısal hasar meydana gelmesi) olabilmektedir. Mikronükleuslar, hücre bölünmesi sırasında anafazda geç kalan kromozom materyalinden veya iğ ipliklerinden ayrılarak kutuplara göç edemeyen kromozomlardan meydana gelmektedir. Hücre bölünmesinin telofaz safhasında ayrı kalmış kromozomlar ve fragmentlerin etrafı çekirdek zarıyla kaplanmakta ve böylece ana nükleustan daha küçük yapıda olan MN’ler oluşmaktadır (Şekil 29). Bu test *in vitro* test sistemleri içinde, kısa sürede sonuç alınabilmesi ve ekonomik olması bakımından geniş kullanım alanına sahiptir.



Şekil 29. Sitokinezin bloklanması yöntemiyle MN içeren binükleat hücre oluşumu

MN Testi için Donör Seçimi ve Kan Örneklerinin Alınması

Mikronükleus çalışmaları için; sigara ve alkol kullanmayan, yakın zamanda enfeksiyon geçirmemiş, kronik hastalığı olmayan, ilaç tedavisi görmemiş ve X ışını vb. herhangi bir fiziksel ajana maruz kalmamış 24-27 yaş aralığında sağlıklı üç farklı bireyden kan örnekleri alınmıştır (Bölge Eğitim Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (BEAH KAEK), 2018/12-113).

MN Testi için Hücre Kültürünün Yapılması

Üç farklı bitki türünden hazırlanan metanol ve distile su ekstraktlarının MN test yöntemi ile insan periferik lenfosit hücrelerinde oluşturdukları mikronükleus sayıları belirlenmiştir. Bu yöntemle göre, steril kültür tüplerine 3 mL Karyotyping Medium koyulduktan sonra her tüpe sağlıklı donörlerden alınan 1/10 heparinize 0,15 mL kan eklenmiştir. Kan eklenmiş kültür tüpleri çalkalanarak $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 'lik etüvde 72 saat inkübasyona bırakılmıştır. Oluşan MN oranını saptamak amacıyla 24. saatte her bitkinin su ve metanol ekstraktları %1'lik DMSO'da çözülüp hazırlanan farklı konsantrasyonları kültür tüplerine ayrı ayrı ilave edilip iyice karıştırılmıştır. Yapılan ön denemeler ile bitkilerin uygulama konsantrasyonları 10, 20, 30 ve 40 ppm olarak belirlenmiştir. Ayrıca negatif kontrol olarak distile su ve %1 DMSO kullanılmıştır. İnkübasyonun başlangıcından 48 saat sonra ise sitokinezi engellemek için sitokalazin-B'den tüm kültür tüplerine ilave edip, karışması için hafifçe çalkalanmıştır. Tüpler tekrar etüve konarak ($37 \pm 1^\circ\text{C}$) 72 saatlik inkübasyon süresinin tamamlanması beklenmiştir.

MN Testinde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

Hipotonik çözelti; 0,5592 g KCl tartılarak 100 mL distile suda çözülmüştür. 0,075 M konsantrasyondaki KCl çözeltisi, kullanılmadan iki saat önce hazırlanarak, etüvde 37°C'ye kadar ısıtılmıştır.

Tespit (fiksatif) çözeltisi; 1 ölçek glasiyal asetik asitin üzerine 3 ölçek metanol ilave edilerek iyice karıştırılmıştır. Kullanılmadan iki saat önce hazırlanıp buzdolabında (-20°C'de) soğutulan tespit çözeltisi her kullanım için taze olarak hazırlanmıştır.

Giemsa boya çözeltisi; 5 mL giemsa boyası 95 mL PH 6,8'lik söranson tamponu içine ilave edilerek 100 mL'ye tamamlanmıştır. Karışım üzerinde biriken yağ ve köpük, kurutma kağıdı ile alınmıştır. Boya çözeltisi kullanımdan iki saat önce taze hazırlanarak oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir.

MN Preparatlarının Hazırlanması ve Boyanması

72 saatin ardından etüvden çıkarılan tüpler 1000 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra süpernatant atılıp, tüplerde kalan pellet üzerine önceden hazırlanarak 37°C sıcaklığa getirilen hipotonik çözeltiden 5-6 mL yavaş yavaş eklenmiştir. Bu tüpler 37°C'ye ayarlanmış etüvde 25 dk bekletilip, süre sonunda tüpler 1000 rpm'de tekrar 10 dk santrifüj edilip, süpernatant aynı şekilde atılmıştır. Süpernatant atıldıktan sonra tüplerde kalan pelletler üzerine, taze olarak hazırlanan ve -20°C bekletilen soğuk tespit çözeltisinden 7 mL vortekslenerek ilave edilmiş ve 1000 rpm'de 10 dk santrifüj işleminden sonra oluşan süpernatant atılmıştır. Tespit çözeltisi ile muamele işlemi 3 kez tekrarlanarak tüplerde berrak bir görünüm elde edilmiştir. Tüplerdeki süpernatant son olarak atılıp ve kalan pellet pipetaj yapılarak karıştırılmıştır.

Pipet ile çekilen pellet, -20°C'de tespit çözeltisi içerisinde bekletilen temizlenmiş lamlara takriben 20-25 cm yükseklikten damlatılmıştır. Damlaların birbirinin üzerine gelmeden lama iyice yayılmasına dikkat edilmiştir. Bu şekilde hazırlanan preparatlar protokol numarası verilerek oda sıcaklığında kurumaya bırakılmış olup, kuruyan preparatlar taze olarak hazırlanan Giemsa boya çözeltisinde 15 dk bekletilmiş, süre sonunda preparatlar musluk suyundan geçirilerek oda sıcaklığında dik şekilde kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan lamalar entellan kullanılarak lamel ile kapatılıp incelemeye hazır daimi preparatlar haline getirilmiştir.

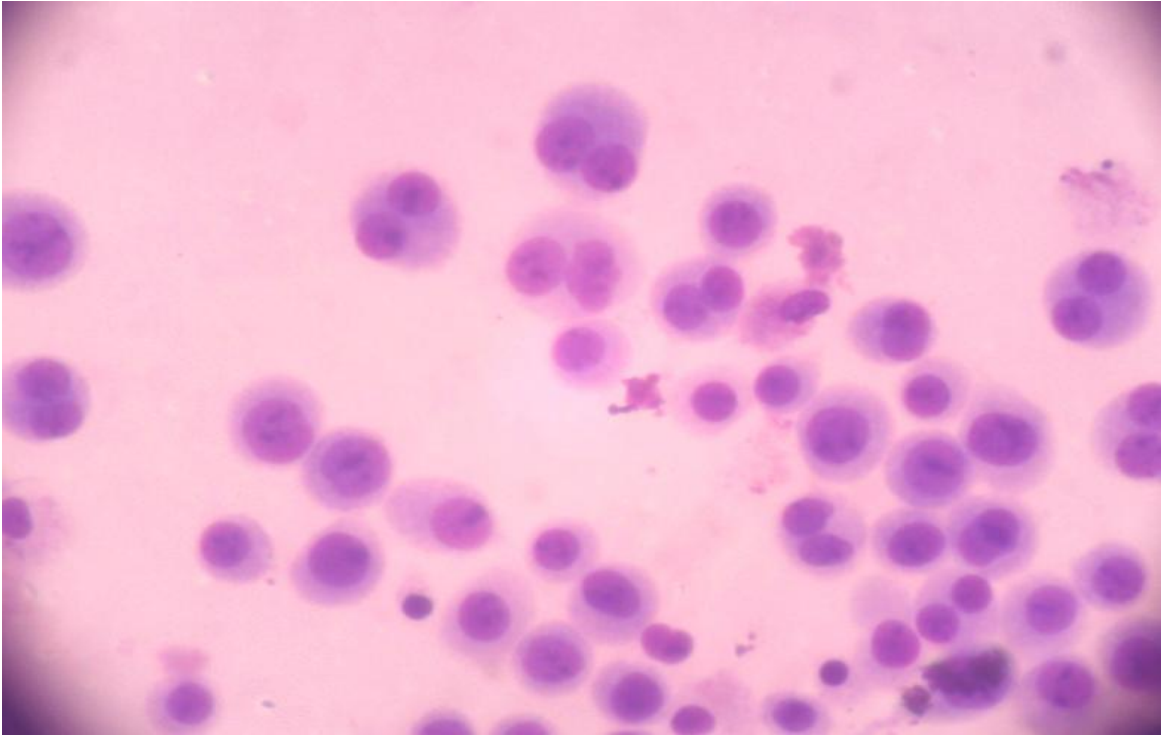
MN Preparatlarının Mikroskopik İncelemesi

Hazırlanmış olan daimi preparatlar Boeco marka binoküler ışık mikroskopunda incelenmiştir. 10'luk objektifte ilk olarak saha tespiti yapılmış, daha sonra 40'luk objektif ile hücreler tek tek sayılmıştır (Şekil 30). Bu incelemeler sırasında, her uygulama grubu için ayrı

ayrı hazırlanan preparatlarda 1000 adet iki nükleuslu (binükleer) hücre sayılmıştır. Binükleer hücreler içerisinde mikronükleuslu olanlar saptanıp kaydedilmiştir.

MN sayımı Countryman and Heddle (1976) tarafından belirlenen aşağıdaki kriterlere göre yapılmıştır;

- ✓ Boyanma kapasitesinin gerçek çekirdek ile aynı olması,
- ✓ MN'lerin gerçek çekirdeğe bitişik veya bağlı olmaması,
- ✓ MN çapının gerçek çekirdek çapından küçük olması (en fazla 1/3)
- ✓ Sadece sitokinezi bloke edilmiş binukleuslu hücrelerdeki MN'lerin sayılması, esaslarını kapsamaktadır (Fenech 2000; Demirel ve Zamani 2002).



Şekil 30. MN preparatlarında mikroskopik inceleme sahasının genel görünümü (10x40).

Ayrıca genotoksisiteye sebep olan bitkisel ekstraktların sitotoksik etkilerini de belirlemek amacıyla hazırlanan MN preparatlarından her donör için rasgele 1000 hücre sayılmış ve bu hücreler arasından bir, iki, üç ve dört nükleuslu olanların oranı saptanmıştır. Daha sonra bu orandan yola çıkılarak Nükleer Bölünme İndeksi (NBİ) Fenech (2000)'e göre, aşağıda verilen formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$NBİ = [(1 \cdot N1) + (2 \cdot N2) + (3 \cdot N3) + (4 \cdot N4)] / 1000$$

(N1: 1 nükleuslu hücre sayısı, N2: 2 nükleuslu hücre sayısı, N3: 3 nükleuslu hücre sayısı, N4: 4 nükleuslu hücre sayısı)

MN Testinde Elde Edilen Sonuçların İstatistiksel Analizi

Çalışmalardan elde edilen MN ve NBİ değerleri ile ilgili istatistiki analiz için, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 13.0 programı kullanılmıştır. Uygulama grupları ve kontrol gruplarından elde edilen verilerin karşılaştırılması için tek değişkenli varyans analizi (ANOVA) ve Tukey testi uygulanmıştır.

Mikrofotografi

MN testi ile ilgili fotoğraflar, Boeco marka (BM-180/T/SP) ışık mikroskobuna bağlı dijital fotoğraf makinesiyle (5,0 megapiksel) çekilmiştir.

Kromatografik Yöntem

Kromatografi, karışımlarda bulunup birbirine benzer özellik gösteren bileşenlerin tayini, tarifi ve ayrıştırılmasında yaygın olarak kullanılan birçok farklı yöntemi içeren bir analitik yöntemler topluluğudur (Spoerke *et al.* 1987). Diğer ayırma yöntemleri kromatografik yöntemler kadar etkili değildir. Çok geniş ve verimli bir kullanım alanına sahip olup, daha çok araştırma amacıyla kullanılmaktadır. XX. yüzyılın başında Rus botanikçi Mikhail Semyonovich Tsvet tarafından bulunmuş ve yine aynı araştırmacı tarafından isimlendirilmiştir.

Gaz Kromatografisi (Gas Chromatography, GC)

Sabit bir fazdan mobil faz olarak gaz akımı (Helyum, Azot, vb.) geçirilerek uçucu bileşiklerin adsorbsiyon ve dağılım farkına göre birbirlerinden ayrılmasını sağlayan yöntemdir. Cihaz sabit ve hareketli olmak üzere iki faz ile çalışmaktadır. Sabit faz kolonun içine bağlanır. Bileşiğin kolondan dedektör kısmına geçmesi için geçen süre referans süresidir. Hareketli faz daima bir sıvı veya gazdan oluşur. GC analizi, ortak bir doğrulama testidir. GC analizi, numunedeki tüm bileşenleri ayırarak gösterir. Numune GC cihazının enjeksiyon kısmına enjekte edilir. GC numuneyi buharlaştırır, bileşenlerine ayırır ve analizi tamamlar (Tutanç 2009).

Kütle Spektrometresi (Mass Spectrometry, MS)

Kütle spektroskopisinde bir bileşiğin molekül ağırlığı ve molekülün kütsel olarak parçalanması sonucunda meydana gelen küçük moleküllerin molekül ağırlığına ulaşabilmekte ve böylece bileşiğin teşhisi yapılabilmektedir. Bileşik, spektrometre içinde buharlaştırılmakta ve kütle/yük (m/z) oranlarına göre ayrılan iyonlar elektriksel olarak algılanmaktadırlar. İyonların hareketlenmesi büyük bir hızla olduğundan bir bilgisayara yüklenmekte ve spektrum elde edilmektedir.

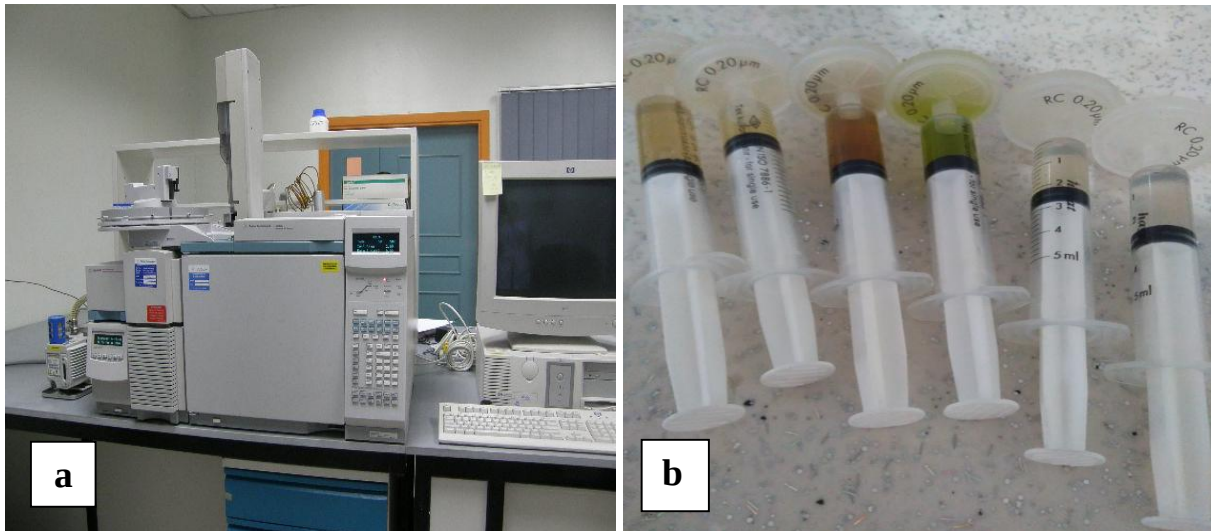
GC-MS (Gas Chromatography–Mass Spectrometry) Analizinin Yapılması

Gaz kromatografisi - kütle spektrometresi (GC-MS), organik ve biyokimyasal karışımların analizi için kullanılan bir yöntemdir. Bu uygulamada, kromatografik kolondan çıkan bileşikler için ayrı ayrı spektrumlar toplanır. Daha sonra bu spektrumlar işlenmek amacıyla bir bilgisayarda depolanır.

Yapısında birçok bileşeni barındıran ve anlaşılamayan bileşiklerin daha kolay bir şekilde tanımlanmasını sağlayan GC-MS yönteminde iki cihaz aynı anda ve bir arada çalışarak analiz yapmaktadır. Burada GC örneklerdeki bileşenleri ayırırken, MS ise her bir bileşeni ayrı ayrı tanımlamaktadır.

GC-MS'nin kütle spektrometresi (MS) etabında, GC sütunundan çıkan bileşikler elektron etkisi ile parçalanır. MS, örnek molekülleri elektrikle şarj ederek, bir manyetik alan boyunca hızlandırarak, molekülleri yüklü parçalara ayırır ve farklı yükleri tespit ederek maddeleri tanımlar. GC-MS bir çok sektörün yanında, özellikle ilaç sektöründe kalitatif ve kantitatif analizlerde kullanılmaktadır (Tutanç 2009).

Tez çalışmasında kullanılan üç bitki türüne ait bileşenlerin tanımlanması için Agilent 6890N Network GC sistem, 5977 kütle spektroskopisi dedektörü, Agilent 7693 serisi otosampler ve HP-5 MS kolon (30 m x 0,250 mm ID, film kalınlığı 0,25 Mm) kullanılarak; 1 ml/dk akış hızı, splitless enjeksiyon hacmi ve sıcaklık programı 50°C de 1 dakika, 20°C yükselterek 100°C de 1 dakika bekletilerek, dakikada 10°C yükselterek 180°C de 1 dakika bekletilerek, dakikada 5°C yükselterek 220°C de 5 dakika bekletilerek, dakikada 10°C yükselterek 300°C de 5,5 dakika bekletilerek uygulanan fırın sıcaklık programı ile analiz gerçekleştirilmiştir (Şekil 31a-b).



Şekil 31. Bitkisel ekstraktların analizlerinde kullanılan GC-MS Cihazı (a) ve enjektörler (b)

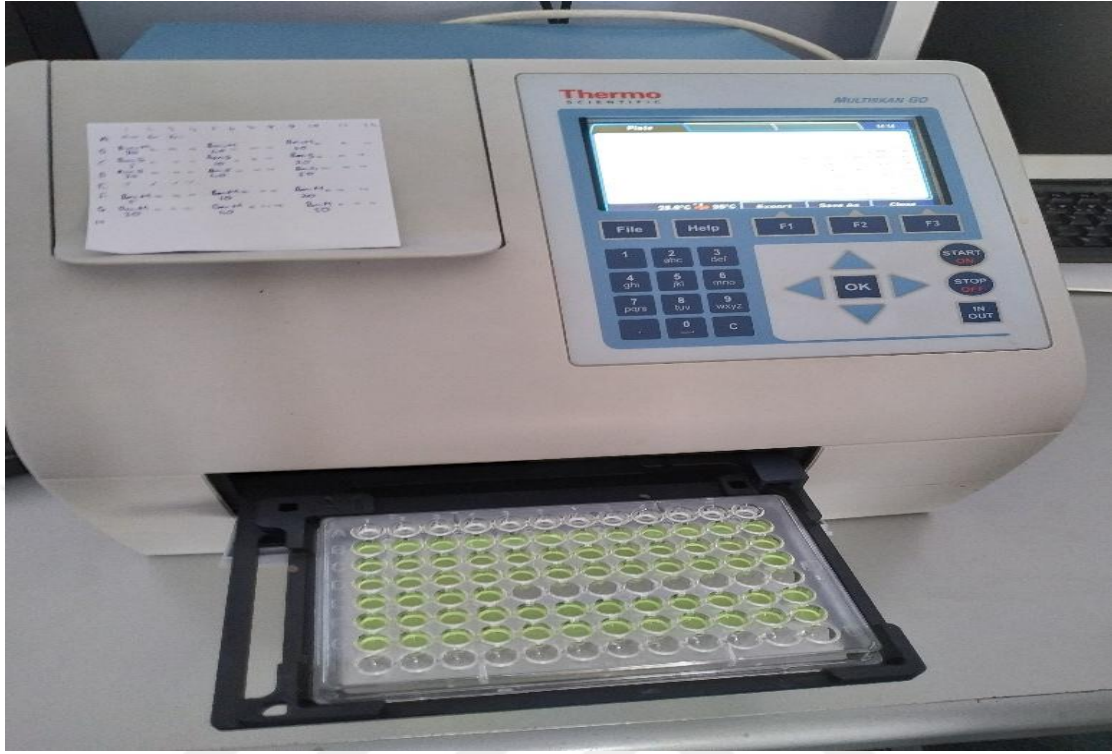
Oksidan/Antioksidan Aktivite Tayin Metodları

Oksidanların vücut içerisinde artan yoğunluğunun toksisite ve genotoksisiteye yol açarak çeşitli hasarlara neden olduğu bilinmektedir. Meydana gelebilecek bu olguların eliminasyonu ve oksidan kapasitesinin dengede tutulması için vücut içerisinde kendiliğinden bulunan antioksidan sistem ve dışarıdan alınan antioksidan maddelerin hasarların önlenmesindeki pozitif etkilerinin bilinmesinden dolayı, antioksidanlar son yıllarda artan bir ilgi konusu haline gelmiştir. Bu ilgiden dolayı, tüketilen çeşitli bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan/oksidan kapasitelerini ve sahip olduğu bileşenlerini öğrenmek çeşitli metodlar geliştirilmiştir. Böylece tüketilen ürünlerin hangi dozlarda oksidan ya da antioksidan nitelikler taşıdığını belirlenebilmektedir. Geliştirilmiş ve son yıllarda sıklıkla kullanılan metotlar arasında Trolox ekivalenti antioksidan kapasite (TEAC), toplam radikal tutma parametresi (TRAP), demir (III) iyonu indirgeme gücü (FRAP) ve oksijen radikalini absorblama kapasitesi (ORAC) gösterilebilmektedir. Bu yöntemler prob, substrat, reaksiyon şartları ve antioksidan etkinin hesaplanma şekline göre birbirinden farklılık göstermektedir. Bu yüzden farklı metodlardan alınan sonuçları karşılaştırmak son derece zordur (Frankel and Meyer, 2000). Bu çalışmada olası genotoksik etkilere sahip olduğu düşünülen boru otu, ban otu ve Maraş otunun sahip oldukları oksidan/antioksidan etkinliklerini hangi dozlarda sergilediklerini belirlemek amacıyla FRAP testi kullanılmıştır.

FRAP Testi

Üç ayrı bitki ekstraktına ait indirgeme kapasitesi, Oyaizu metodu modifiye edilerek tayin edilmiştir (Oyaizu 1986). Ekstraktlardan 6 farklı konsantrasyonda (5, 10, 20, 30, 40 ve 50 ppm) hazırlanan örnekler, DMSO ile 1'er ml'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan örnekler üzerine 2,5 ml fosfat tamponu (0,2M ve Ph:6,6) ve 2,5 ml %1'lik potasyum ferrosiyanat ($[K_3 Fe(CN)_6]$) çözeltisi ilave edilmiş ve tüpler karıştırılmıştır. Tüplerdeki karışımlar 50°C'de 30 dk boyunca su banyosunda inkübe edilmiş ve ardından 2,5 ml %10'luk trikloro asetik asit (TCA) ilave edilip tekrar karıştırılmıştır. Sonra tüpler 10 dk süreyle 3000 rpm'de santrifüj edilmiş ve tüplerdeki karışımların üst kısımlarından 2,5 ml alınarak başka tüplere aktarılmıştır. Sonra bu tüplerin üzerine 2,5 ml deiyonize su ve 0,5 ml %0,1'lik $FeCl_3$ ilave edilmiştir. Ortamdaki indirgen maddenin Fe^{3+} iyonlarını Fe^{2+} iyonlarına indirgemesi esasına bağlı olarak yapılan bu testte son olarak $FeCl_3$ ilavesiyle oluşan yeşil renkli çözeltilerin numuneleri mikropatelere mikropipet yardımıyla aktararak, numunelerin absorbansları 700 nm'ye ayarlanan spektrofotometre cihazı (Şekil 32) ile okunmuştur. Yüksek absorbans değeri yüksek indirgeme kapasitesinin göstergesi olup aynı metot standart olarak kullanılan askorbik asite de

uygulanmıştır. Böylece ekstraktların absorbansları ile standardın absorbansı karşılaştırılarak oksidan/antioksidan kapasiteleri hesaplanmıştır (Apak *et al.* 2007).



Şekil 32. Spektrofotometre cihazı.

FRAP Testinde Kullanılan Kimyasal Çözeltilerin Hazırlanması

- ✓ 0,2 M fosfat tamponu (pH=6,6);
KH₂PO₄ (27,218 g/L) ve Na₂HPO₄.2H₂O (35,598 g/L) çözeltilerinin pH=6,6 olacak şekilde karıştırılması ile 100 mL olarak fosfat tamponu hazırlanmıştır.
- ✓ % 1'lik K₃Fe(CN)₆ çözeltisi;
1 g K₃Fe(CN)₆ tartılarak destile suda çözülerek ve balon jojede 100 mL'ye tamamlanmıştır.
- ✓ % 10'luk TCA çözeltisi;
10 g TCA tartılarak destile suda çözülerek ve balon jojede 100 mL'ye tamamlanmıştır.
- ✓ % 0,1'lik FeCl₃ çözeltisi;
0,02 g FeCl₃ tartılarak destile suda çözülerek 20 mL'ye tamamlanmıştır.

ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu tez kapsamında, özellikle son yıllarda halk arasında keyif verici madde olarak kullanıldıkları bilinen boru, ban ve Maraş otlarının metanol ve su ekstraktlarına ait bileşenlerin tanımlanması GC-MS analiz yöntemi ile, sahip oldukları oksidan/antioksidan kapasiteleri FRAP ve olası genotoksik aktiviteleri de *in vitro* MN yöntemi kullanılarak belirlenmiştir.

Gaz Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi (GC-MS) Analiz Bulguları

Tez çalışmasında kullanılan boru otu, ban otu ve Maraş otuna ait metanol ve su ekstraktlarına ait bileşenler GC-MS yöntemiyle belirlenmiştir. Bu amaçla; Agilent 6890N Network GC sistem, 5977 kütle spektroskopisi dedektörü, Agilent 7693 serisi otosampler ve HP-5 MS kolon (30 m x 0,250 mm ID, film kalınlığı 0,25 Mm) kullanılarak; 1 ml/dak akış hızı, splitless enjeksiyon hacmi ve sıcaklık programı 50°C’de 1 dakika, 20°C yükselterek 100°C’de 1 dakika bekletilerek, dakikada 10°C yükselterek 180°C’de 1 dakika bekletilerek, dakikada 5°C yükselterek 220°C’de 5 dakika bekletilerek, dakikada 10°C yükselterek 300°C’de 5,5 dakika bekletilerek uygulanan fırın sıcaklık programı ile analizleri gerçekleştirilip, sonuçlar cihaz bilgisayarı vasıtasıyla okunmuştur. Tüm bitkilerin hem metanol hem su ekstraktlarının çözücüsü dimetil sülfoksit (DMSO) olduğu için Tablo 10-15’de ilk pik ve ilk alıkonma zamanı bu bileşiğe aittir. Diğer bileşenler ise yine Tablo 10-15’de görüldüğü gibi her bir bitkiye ve metanol ya da su ekstraktı oluşuna bağlı olarak farklılık göstermektedir.

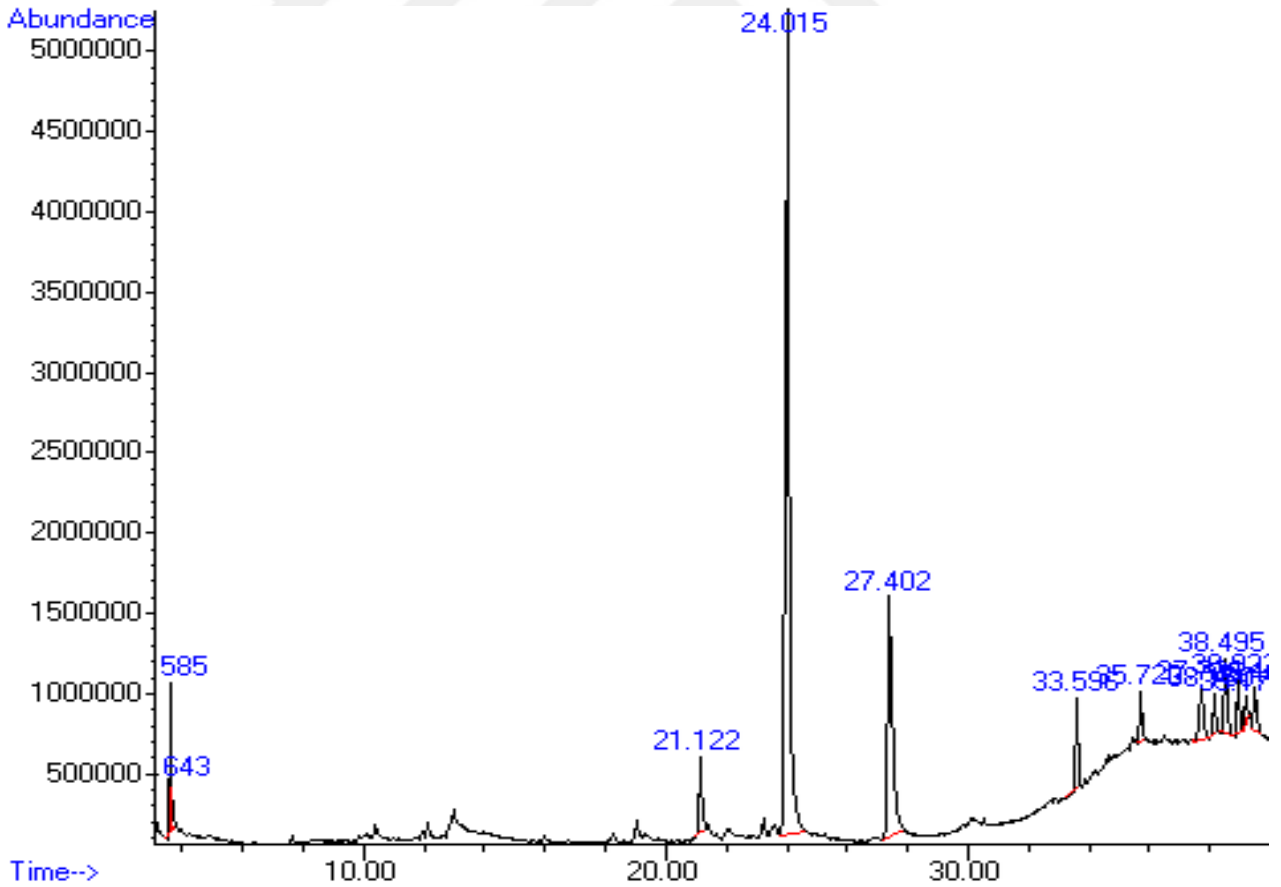
DS_{met} Ekstresine Ait GC-MS Analiz Bulguları

DS_{met} GC-MS analizinde toplamda 6 farklı bileşen tespit edilmiş olup bu kimyasal maddeler; %63,311 atropin, %23,635 scopolamin, %4,953 atropin-H₂O, %4,364 3hydroxyspirost-8- en-11-one, %2,247 skualen, %1,490 dimetil sülfoksit’dir (Tablo 10). DS_{met}’e ait GC-MS kromatogramı da Şekil 33’de görülmektedir. Bu bileşenler içinde en yüksek oranda bulunan atropin ve atropin türevi olan atropin-H₂O bir çeşit alkaloid olup uyuşturucu madde olarak kullanımı da son derece yaygındır. Bir diğer en yüksek oranda tespit edilen bileşen ise skopolamine olup bu bileşende alkaloid özelliğe sahip sekonder metabolittir. Hem atropin ve türevleri hem de skopolamin kullanıcılarında bulanık görme, ağız kuruluğu, halüsinasyon ve taşikardi gibi durumlara neden olabilen bileşenlerdir ve deneylerimizde kullanmış olduğumuz DS_{met} ekstresinde bu bileşenler en yüksek oranda tespit edilmiştir. Bu ekstrede belirlenen bir diğer bileşen terpenler içinde yer alan bitkisel sekonder metabolitlerden

skualen olup doza bağı olarak genotoksik etkiye yol açabilmektedir. GC-MS analizinde 6.pik alanında belirlenmiş olan 3-hydroxyspirost-8-en-11-one bileşeni ise Solanaceae familyasına ait bazı bitkilerde doğal olarak oluşan bir tropan alkaloid ve bitki toksini olup bu bileşen de sekonder metabolitler içinde yer almaktadır (Tablo 10).

Tablo 10. GC-MS Analizi ile Tespit Edilen DS_{met}'e Ait Bileşenler

Pik	Alıkonma Zamanı	% Oran	Bileşenler
1	3,585	1,490	Dimethyl sulfoxide
2	21,122	4,953	Atropine- H ₂ O
3	24,015	63,311	Atropine
4	27,402	23,635	Scopolamine
5	33,596	2,247	Squalene
6	38,495	4,364	3-hydroxyspirost-8-en-11-one
Toplam	-	100,00	6



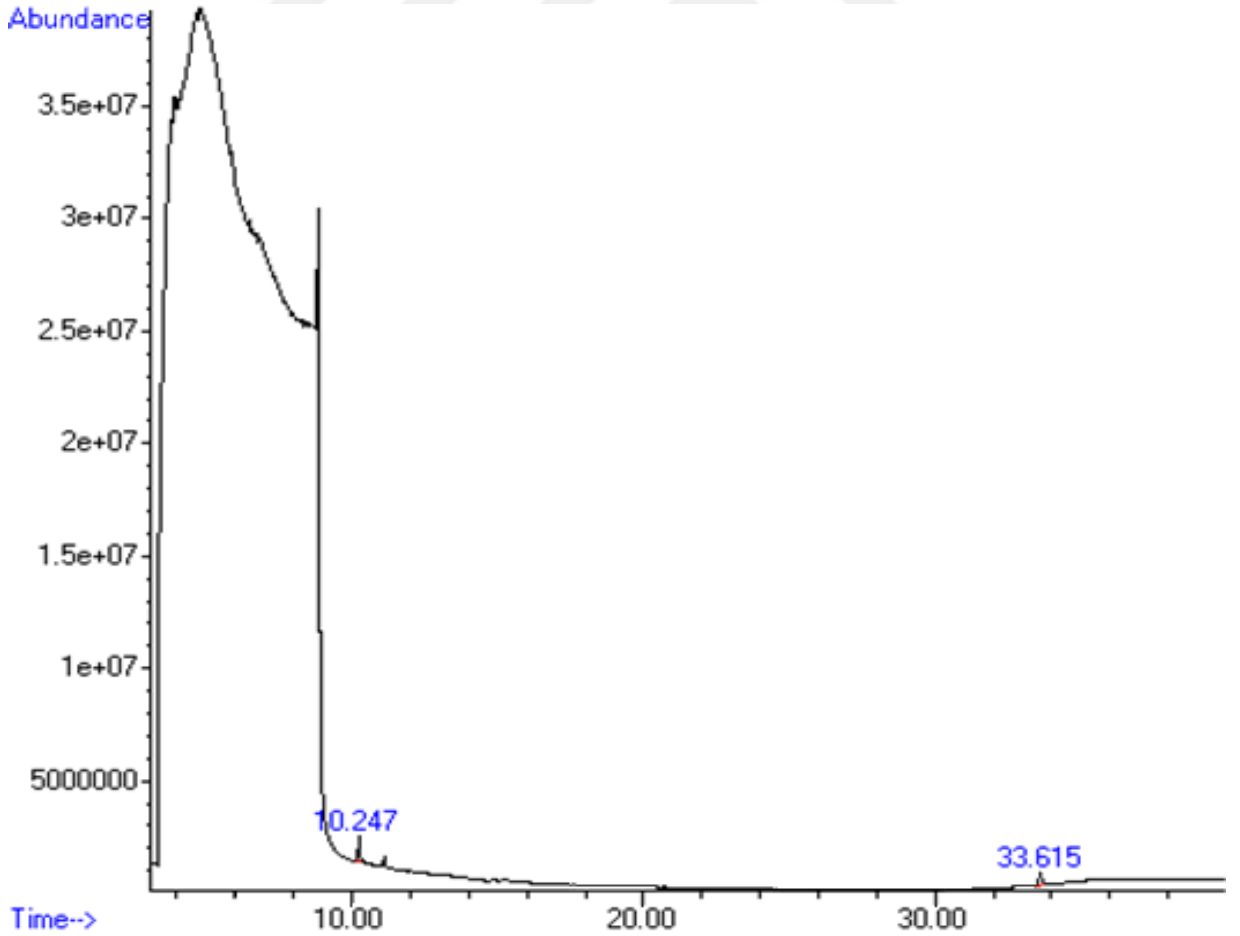
Şekil 33. DS_{met}'e ait GC-MS kromatogramı.

DS_{su} Ekstresine Ait GC-MS Analiz Bulguları

DS_{su} GC-MS analizi ile toplamda 2 farklı bileşen tespit edilmiş olup, bu kimyasal maddeler; %53,801 dimetil sülfoksit ve %46,199 trans-geranilgeraniol'dur (Tablo 11). DS_{su}'ya ait GC-MS kromatogramı da Şekil 34'de verilmiştir. Dimetil sülfoksit çözücü olarak kullanıldığı için GS-MS'de ilk pik ve ilk alıkonma zamanı bu maddeye aittir (Tablo 11 ve Şekil 34). Geranilgeraniol ise diterpen grubundan bir alkol olup sekonder metabolittir ve kullanım dozuna bağlı olarak genotoksik etkili olarak tanımlanan bu bileşen, DS_{su} ekstraktı içinde en yüksek oranda bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. GC-MS Analizi ile Tespit Edilen DS_{su}'ya Ait Bileşenler

Pik	Alıkonma Zamanı	% Oran	Bileşenler
1	10,247	53,801	Dimethyl sulfoxide
2	33,615	46,199	Trans-Geranylgeraniol
Toplam	-	100,00	2



Şekil 34. DS_{su}'ya ait GC-MS kromatogramı.

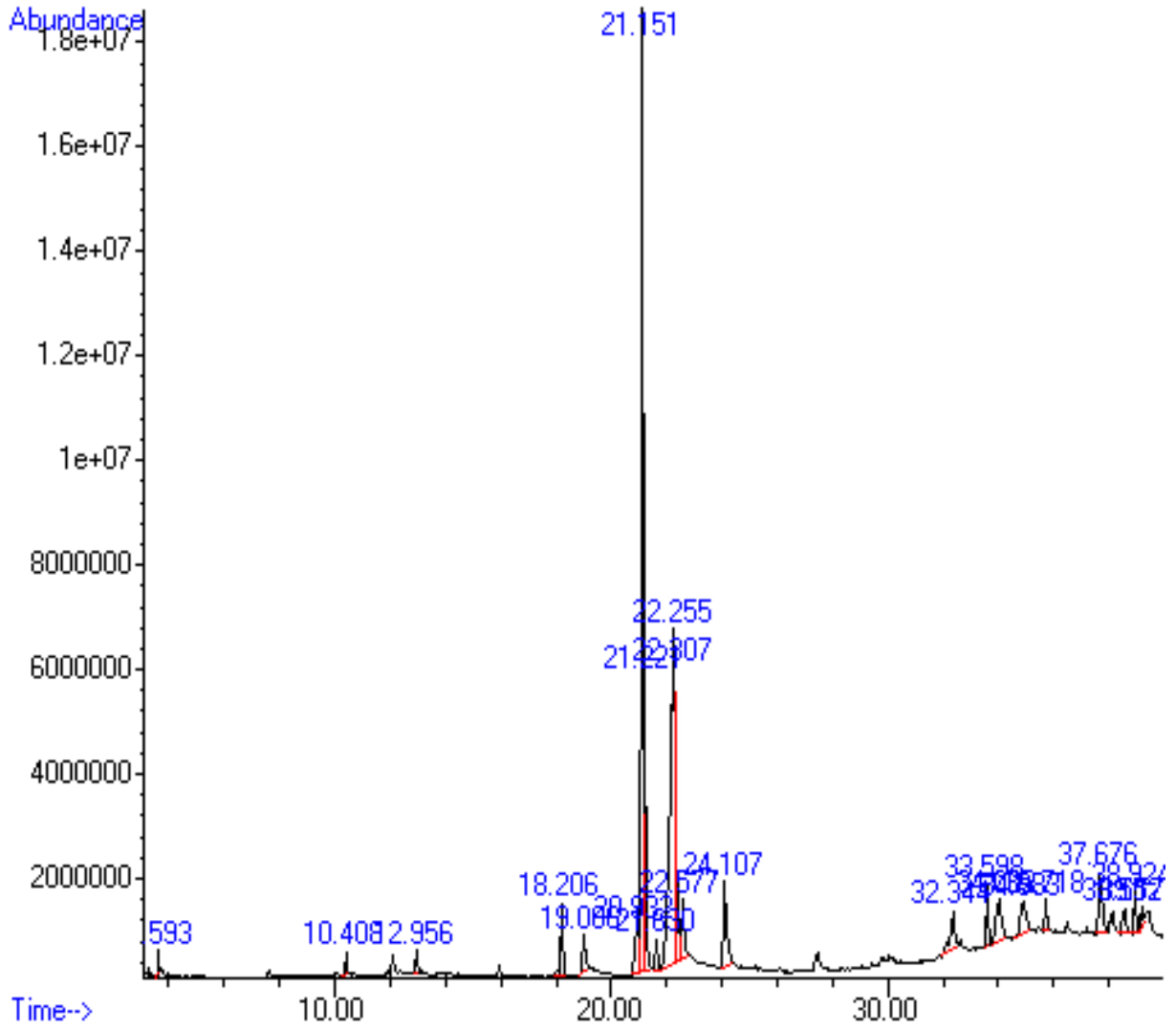
HN_{met} Ekstresine Ait GC-MS Analiz Bulguları

GC-MS analizinde HN_{met}'e ait toplamda 22 farklı bileşen tespit edilmiş olup, %1'in üstünde çıkan kimyasal madde sayısı 16'dır. En yüksek oranda tespit edilen maddeler; %26,361 linoleic acid, %23,749 linoelaidic acid, %8,367 cis-vaccenic acid, %7,095 oleic acid, %4,295 atropine, %4,164 olean-12-en-3-one, %3,533 (E)-24-propylidenecholesterol, %3,187 1-heptatriacontanol, %2,688 linoleic acid %2,657 β -monolinolein, %2,395 9-octadecenoic acid, %2,121 hexadecanoic acid %1,793 cetylic acid, %1,569 ethylisoallocholate, %1,382 3-hydroxyspirost-8-en-11-one, %1,046 squalene'dir (Tablo 12). HN_{met}'e ait GC-MS kromatogramı Şekil 35'de verilmiştir.

Tablo 12'de görüldüğü gibi HN_{met}'e ait, farklı % oranları ve farklı alıkonma zamanları ile stearik asit, linoelaidik asit, hegzadekanoik asit, (palmitik asit), oleik asit, Cis-vaccenic asit ve linolenik asit gibi bileşenler bitkisel yağ asitleridir. Cetlik asit ise bir alkoldür. Tablo 12'de 22.pikte görülen 3-hydroxyspirost-8-en-11-one isimli bileşen, bir alkaloid ve sekonder metabolitlerden bir bitki toksini olarak tanımlanmıştır. Bu bileşene Solanaceae familyasına ait bazı bitkilerde rastlanmaktadır ve GC-MS ile analizini yapmış olduğumuz DS_{met}'e ait ekstrede de belirlenmiştir (Tablo 10, Şekil 33). Uyuşturucu özelliği olan alkaloid özelliğe sahip atropin de yine bu ekstre içinde bulunan bileşenlerden biridir (Tablo 12, Pik 13) Bu bileşen DS_{met}'de de bulunmuştur (Tablo 10, Pik 3). Tablo 12'de 15.pikte gözlenen skualen, bir sekonder metabolit olarak hem HN_{met} hem de DS_{met}'de ortak bir bileşen olarak belirlenmiştir. Bu sekonder metabolit genotoksik etkili de olabilmektedir.

Tablo 12. GC-MS Analizi ile Tespit Edilen HN_{met}'e Ait Bileşenler

Pik	Altkonma Zamanı	% Oran	Bileşenler
1	3,593	0,509	Dimethyl sulfoxide
2	10,408	0,461	1-ethyldodecyl trifluoroacetate
3	12,956	0,560	3-trifluoroacetoxytetradecane
4	18,206	2,121	Hexadecanoic acid
5	19,006	1,793	Cetylic acid
6	20,932	2,688	Linoleic acid
7	21,151	26,361	Linoleic acid
8	21,221	7,095	Oleic acid
9	21,630	0,782	Stearic acid
10	22,255	23,749	Linoelaidic acid
11	22,307	8,367	Cis-vaccenic acid
12	22,577	2,395	9-octadecenoic acid
13	24,107	4,295	Atropine
14	32,344	2,657	β -monolinolein
15	33,598	1,046	Squalene
16	34,002	4,164	Olean-12-en-3-one
17	34,883	3,187	1-heptatriacontanol
18	35,718	0,747	Cedryl propylether
19	37,676	3,533	(E)-24-propylidenecholesterol
20	38,552	1,382	3-hydroxyspirost-8-en-11-one
21	38,924	1,569	Ethylisoallocholate
22	39,178	0,539	3-hydroxyspirost-8-en-11-one
Toplam	-	100,00	22



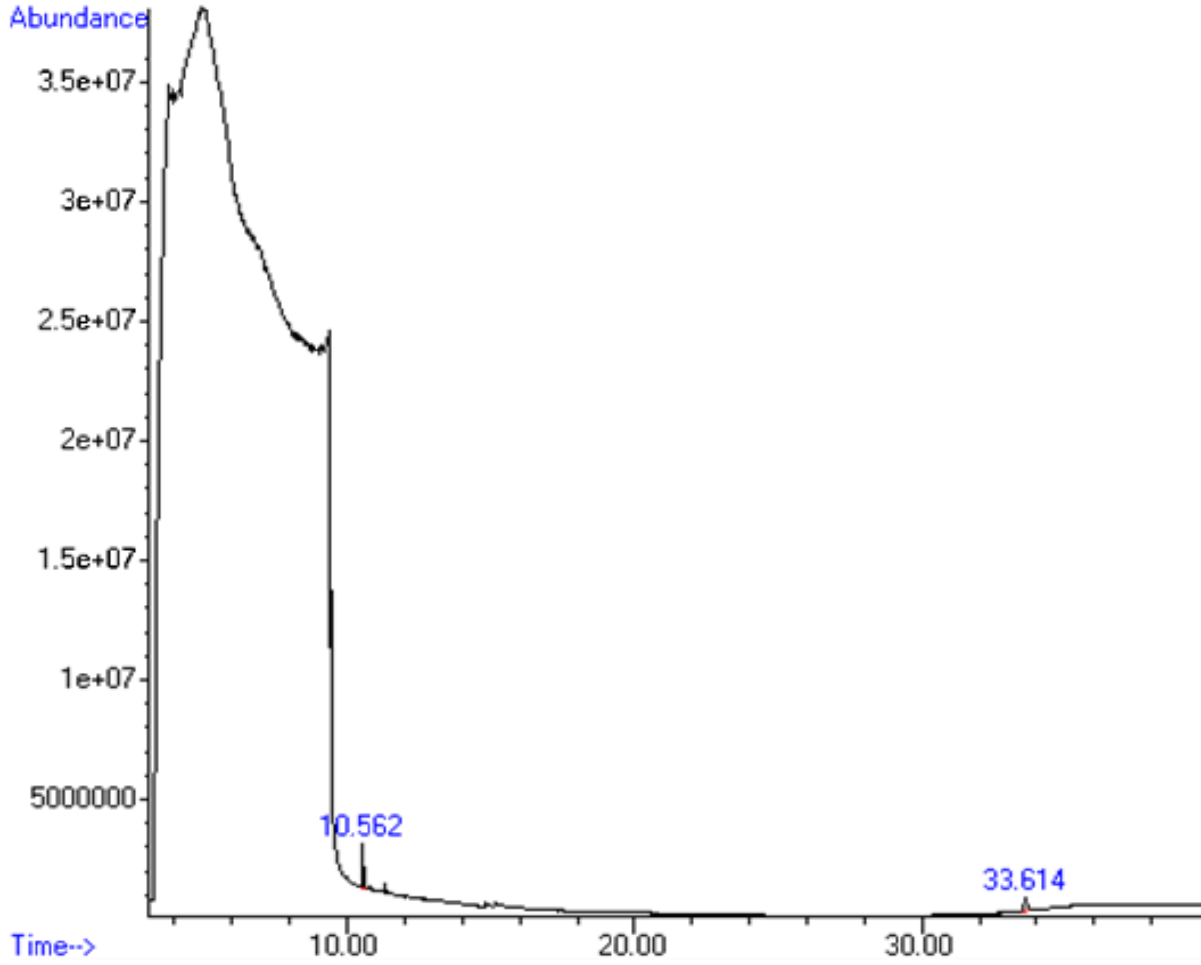
Şekil 35. HN_{met}'e ait GC-MS kromatogramı

HN_{su} Ekstresine Ait GC-MS Analiz Bulguları

HN_{su} ekstresi için GC-MS analizinde %56,849 dimethyl sulfoxide ve %43,151 trans-geranilgeraniol olmak üzere iki farklı bileşen tanımlanmıştır (Tablo 13). HN_{su}'ya ait GC-MS kromatogramı da Şekil 36'de verilmiştir. Bu ekstrakt içinde en yüksek % oranı ile tespit edilen geranilgeraniol, diterpenlerden genotoksik etkili bir sekonder metabolit olarak DS_{su} ekstraktı içinde de en yüksek oranda bulunmuştur (Tablo 11 ve Şekil 34).

Tablo 13. GC-MS Analizi ile Tespit Edilen HN_{su}'ya Ait Bileşenler

Pik	Alınma Zamanı	% Oran	Bileşenler
1	10,562	56,849	Dimethyl sulfoxide
2	33,614	43,151	Trans-Geraniolgeraniol
Toplam	-	100,00	2

**Şekil 36.** HN_{su}'ya ait GC-MS kromatogramı.

NR_{met} Ekstresine Ait GC-MS Analiz Bulguları

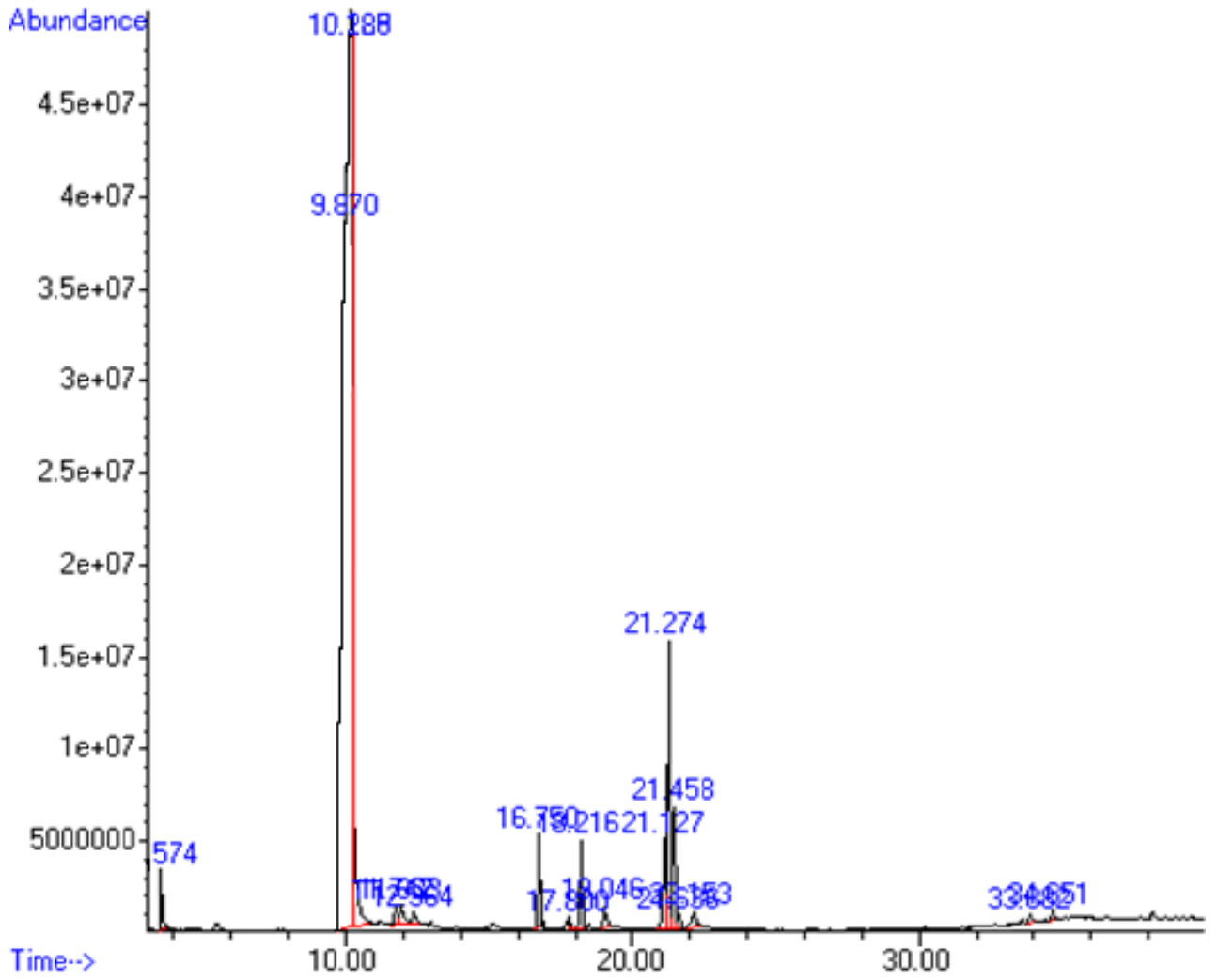
NR_{met} GC-MS analizinde toplamda 18 farklı bileşen tespit edilmiş olup, %1'in üstünde çıkan kimyasal madde sayısı 6'dır. Bu bileşenler en yüksek oranda toplam %84,068 nicotine (Pik 2-4) olmak üzere %4,977 linolenic acid, %2,109 phytol, %1,905 linoleic acid, %1,312 hexadecanoic acid ve %1,228 neophytadine'dir (Tablo 14). NR_{met}'e ait tüm bileşenlerin GC-MS kromatogramı da Şekil 37'de verilmiştir.

Tablo 14. GC-MS Analizi ile Tespit Edilen NR_{met}'e Ait Bileşenler

Pik	Alıkonma Zamanı	% Oran	Bileşenler
1	3,574	0,554	Dimethyl sulfoxide
2	9,870	17,926	Nicotine
3	10,185	54,626	Nicotine
4	10,228	11,516	Nicotine
5	11,742	0,407	2-methyl-6-(3pyridinyl)-1,2-oxazinane
6	11,933	0,916	Anabesine
7	12,364	0,560	3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-2-yl) pyridine
8	16,750	1,228	Neophytadine
9	17,800	0,177	7,10,13-hexadecatrienoic acid
10	18,216	1,312	Hexadecanoic acid
11	19,046	0,717	Cetylic acid
12	21,127	1,905	Linoleic acid
13	21,274	4,977	Linolenic acid
14	21,458	2,109	Phytol
15	21,636	0,203	Stearic acid
16	22,153	0,654	9,12,15-octadecatrienoic acid
17	33,882	0,116	Ethyl iso-allocholate
18	34,651	0,096	Ethyl 3,7,12-trihydroxicholan-24-oate
Toplam	-	100,00	18

NR_{met} ekstresinde tespit edilen bileşenlerden stearik asit, linoleik asit, hegzadekanoik asit (palmitik asit) ve linolenik asit gibi bileşenler; bitkisel yağ asitleri olup bu bileşenler HN_{met}'de de gözlenmiştir (Tablo 12). Yine NR_{met} ekstresi içinde bulunan bir diğer yağ asidi 9,12,15-octadecatrienoic asit (Tablo 14, Pik 16) F vitamini olarak da bilinen Alfa-linolenik asittir ve omega 3 yağ asitlerinin öncüsüdür. Cetlik asit ise bir alkoldür (Tablo 14, Pik 11).

NR_{met} ekstresinde %84,068 ile en yüksek oranda bulunan nicotine bileşeni ise Solanaceae familyasına ait güçlü bir uyarıcı ve alkaloiddir. %0,916 oranı ile yine bu ekstrede bulunan anabesine de nikotin yapısal bir izomeri olup bir piridin ve piperidin alkaloid olarak tanımlanmaktadır (Tablo 14, Pik 6).



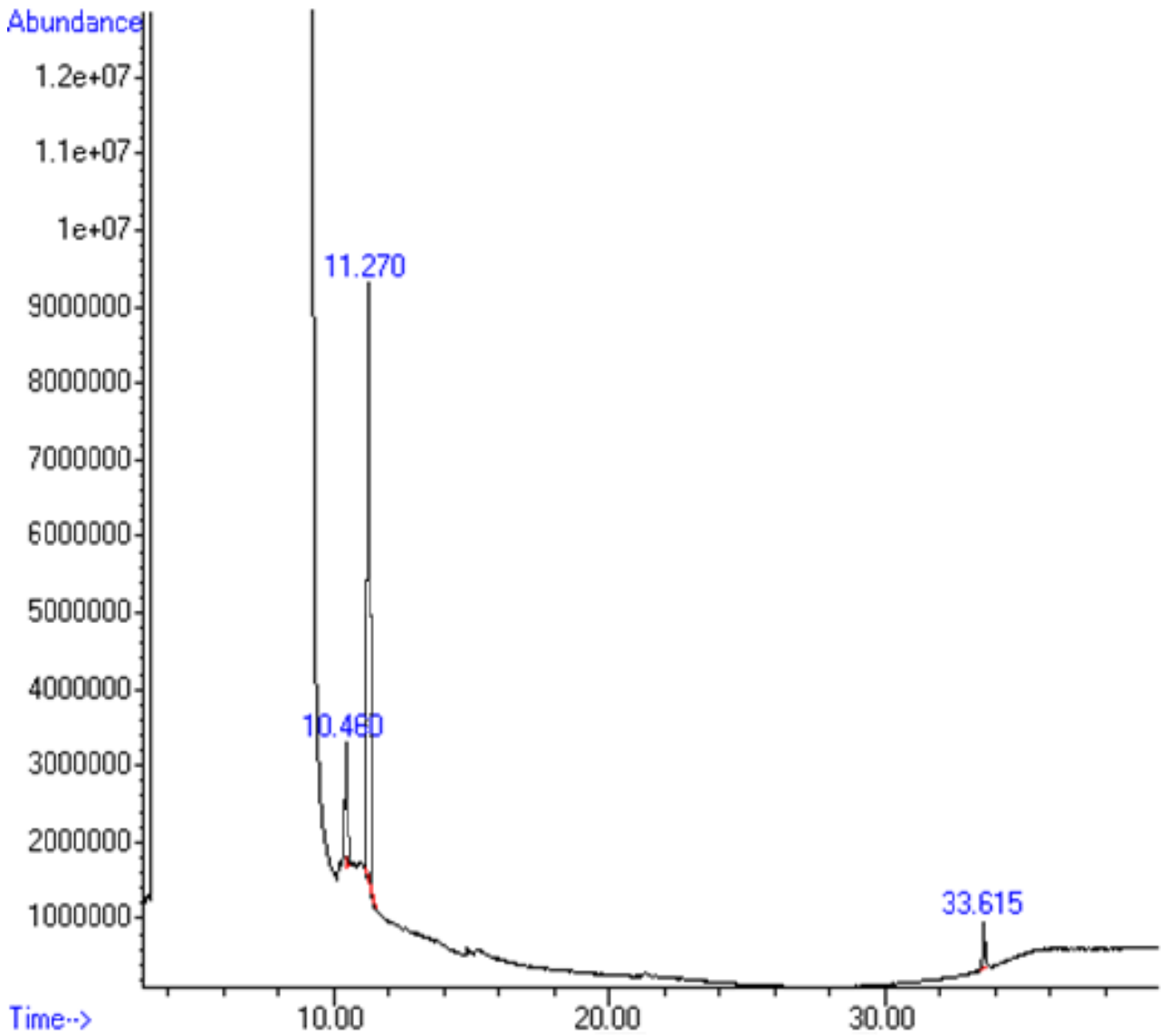
Şekil 37. NR_{met}'e ait GC-MS kromatogramı

NR_{su} Ekstresine Ait GC-MS Analiz Bulguları

NR_{su} ekstresine ait GC-MS analizinde ise %73,908 nicotine ile %9,685 trans-geranilgeraniol en yüksek oranda belirlenen bileşenlerdir (Tablo 15). Bu iki bileşene ait kromatogram da Şekil 38'de görülmektedir. NR_{su} ekstresinde en yüksek oranda belirlenen bileşen Tablo 15'de de görüldüğü gibi nikotindir. Bu bitkiye ait NR_{met} ekstresinde de en yüksek oranda (%84,068) bulunan bileşen yine nikotin olup Tablo 14'de 2, 3 ve 4. piklerde hem alıkonma zamanları hem de % oranları görülmektedir. Bu ekstreya ait diğer bileşen ise trans-geranilgeraniol olarak belirlenmiştir ve genotoksik özellik gösteren diterpen grubundan bir bileşendir. Bu bileşen NR_{su} ekstresi dışında DS_{su} (Tablo 11) ve HN_{su} (Tablo 13) ekstraktlarında da belirlenmiştir.

Tablo 15. GC-MS Analizi ile Tespit Edilen NR_{su}'ya Ait Bileşenler

Pik	Altkonma Zamanı	% Oran	Bileşenler
1	10,460	16,407	Dimethyl sulfoxide
2	11,270	73,908	Nicotine
3	33,615	9,685	Trans-Geraniolgeraniol
Toplam	-	100,00	3



Şekil 38. NR_{su}'ya ait GC-MS kromotogramı

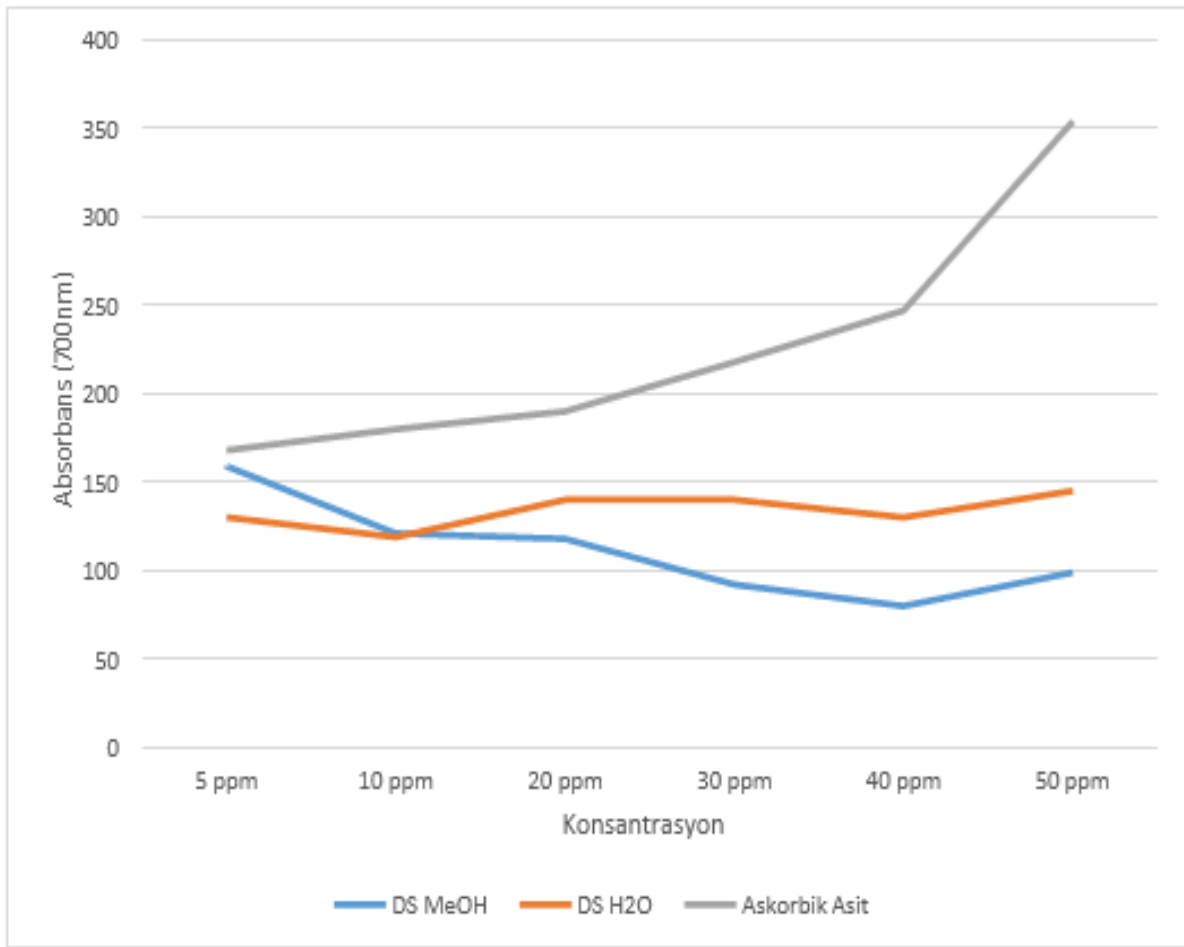
Demir III İndirgeme Kapasitesi (FRAP Testi) Bulguları

Tez çalışması kapsamında kullanılan boru otu, ban otu ve Maraş otuna ait metanol ve su ekstraktlarının antioksidan/oksidan kapasitelerinin belirlenmesi için FRAP testi kullanılmıştır. Bu test için 6 farklı uygulama grubu ile çalışılmıştır. Bu amaçla, mikronükleus testi için yapılan ön denemeler ile belirlenen 10, 20, 30 ve 40 ppm uygulama konsantrasyonlarına bir alt (5 ppm) ve bir üst (50 ppm) doz eklenerek 6 farklı uygulama grubu oluşturulmuştur. Askorbik asit (C vitamini) standart körüne göre elde edilen veriler ile deneysel numunelerden elde edilen değerler birbiriyle karşılaştırılmıştır.

Fe^{+3} iyonlarının indirgenmesi, bir bileşiğin antioksidan/oksidan aktivite gösterebilmesi için önemli bir mekanizma olan elektron verebilme kapasitesinin göstergesidir. Bitki ekstraktının ortamdaki Fe^{+3} 'ü indirgeme kapasitesini belirlemek üzere boru, ban ve Maraş otlarının su ve metanol ekstraktlarının belirlenmiş 6 farklı konsantrasyonu ile (5, 10, 20, 30, 40 ve 50 ppm) çalışılarak oluşan komplekslerin absorbansı 700 nm'de ölçülmüştür. Uygulama gruplarına ait absorbanslar, askorbik asit standardı ile karşılaştırılarak her bir bitki ekstraktı için konsantrasyon-absorbans grafikleri çizilmiştir.

DS_{met} ve DS_{su} Ekstrelerine Ait FRAP Testi Bulguları

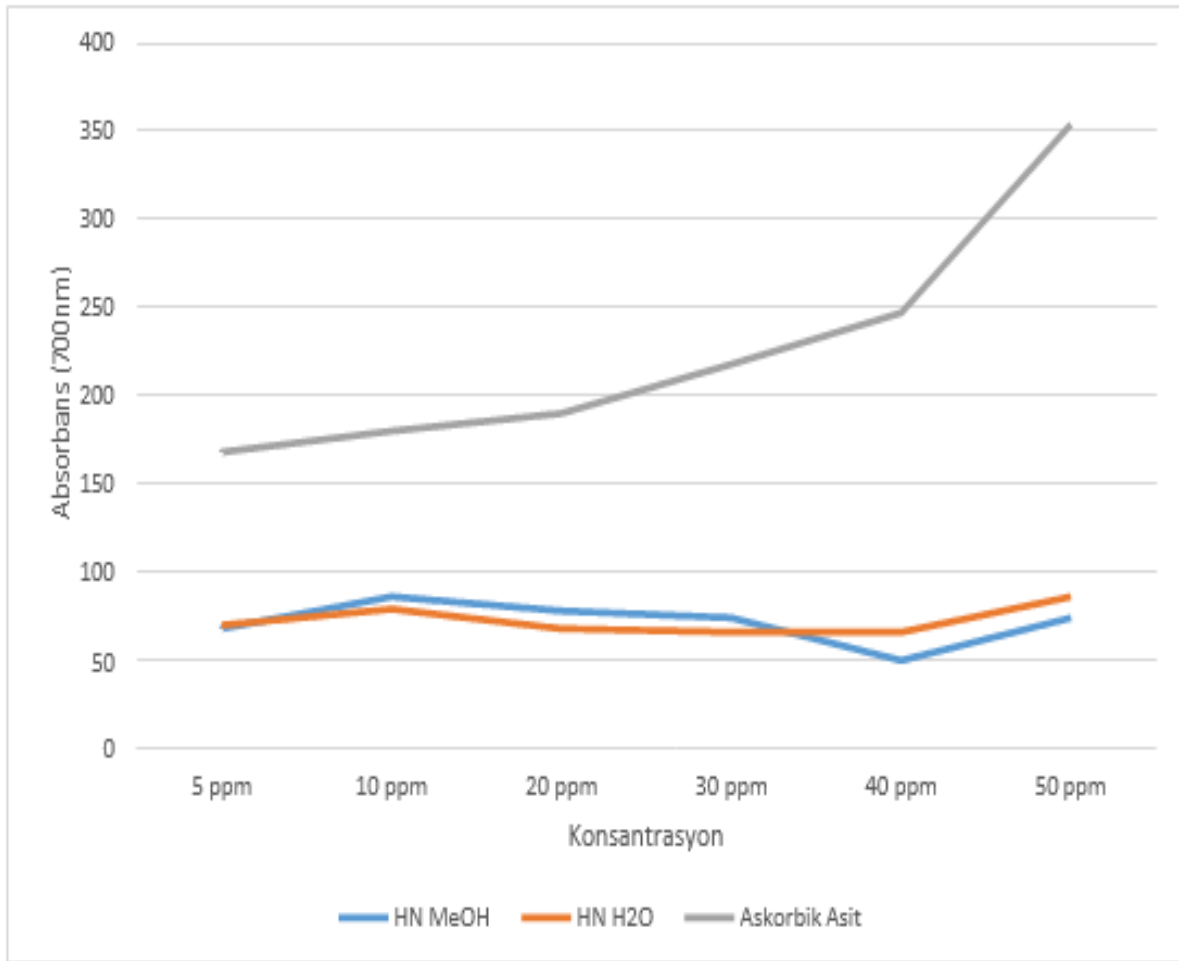
Analizi yapılan DS_{met} ve DS_{su} ekstraktlarının Fe⁺³'ü indirgeme kapasitelerinin standart askorbik asit ile karşılaştırıldığında düşük aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Numunelerin indirgeme gücü kapasiteleri Şekil 39'da da görüldüğü gibi, Askorbik asit > DS_{su} > DS_{met} şeklinde sıralanmaktadır. İndirgeme kapasitesi tayininde yüksek absorbans değerinin yüksek indirgeme kapasitesinin göstergesi olduğu kabul edilmektedir. Bu kritere göre, DS_{su} ve DS_{met} ekstraktlarının artan konsantrasyonlarında azalan indirgeyici değerler görülürken; askorbik asitin 5 ppm'den 50 ppm'e kadar sürekli artan indirgeyici değerler gösterdiği görülmektedir (Şekil 39). Bu değerler ise DS_{met} ve DS_{su} ekstrelerinin oksidan kapasitesinin yüksek olduğunu göstermektedir.



Şekil 39. DS_{met}, DS_{su} ve askorbik asit'in Fe⁺³'ü Fe⁺²'ye indirgeme kapasitesi.

HN_{met} ve HN_{su} Ekstrelerine Ait FRAP Testi Bulguları

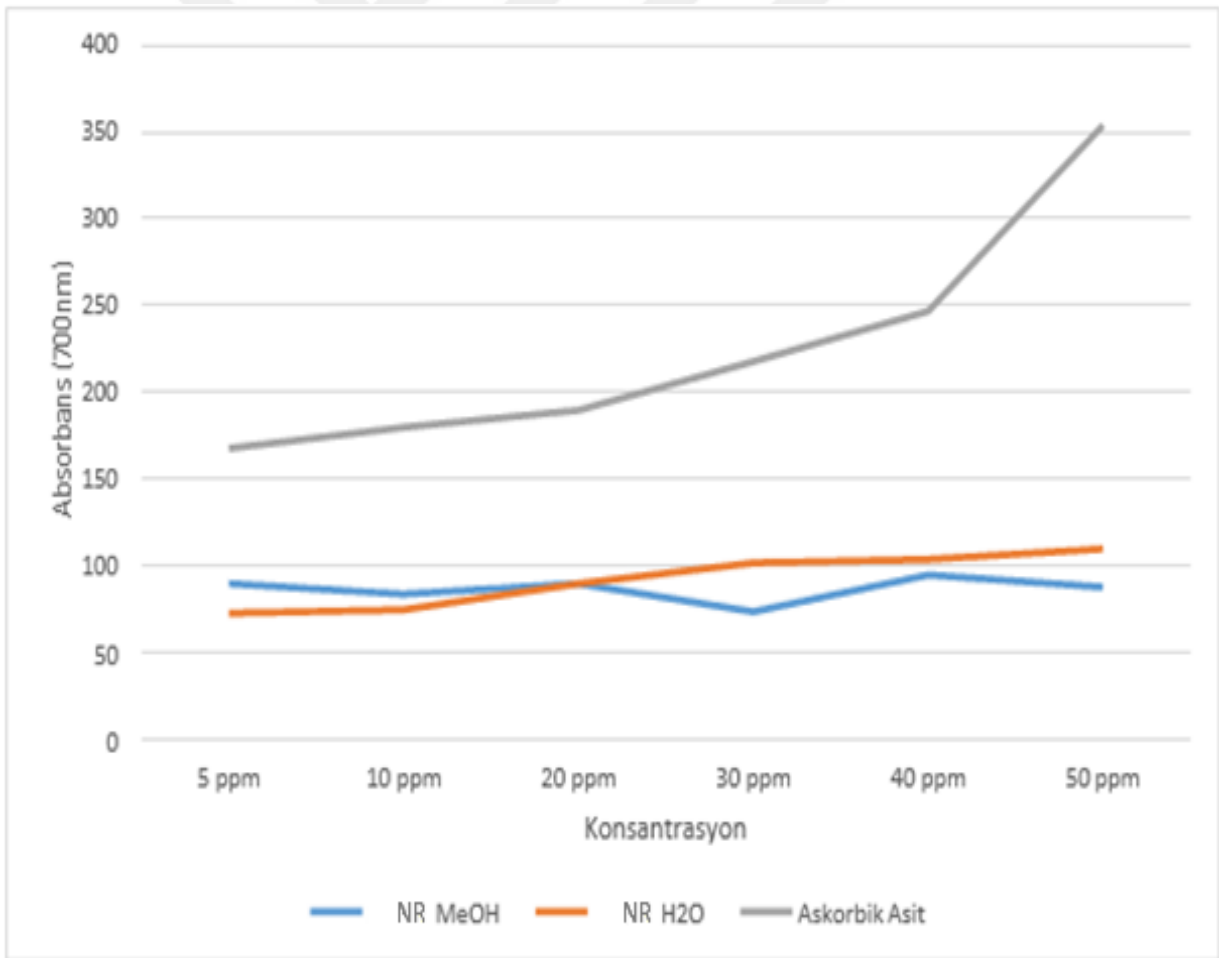
HN_{met} ve HN_{su} ekstraktlarının Fe⁺³'ü indirgeme kapasiteleri standart askorbik asit ile karşılaştırıldığında tıpkı DS_{met} ve DS_{su} ekstraktlarında olduğu gibi düşük aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir. Çalışılan numunelerin indirgeme gücü kabiliyetlerinin sıralaması ise Askorbik asit > HN_{su} $\cong$ HN_{met} şeklindedir (Şekil 40). HN_{met} ve HN_{su} ekstraktlarının artan konsantrasyona bağlı olarak standarda göre gittikçe azalan indirgeyici değerleri, Şekil 40'da çok belirgin olarak görülmektedir. Standart askorbik asit ise yine en düşük dozdan (5 ppm) en yüksek doza (50 ppm) kadar devamlı artan indirgeyici değerler göstermiştir (Şekil 40). Bu değerlere göre ban otunun hem metanol hem de su ekstraktları için yüksek oksidatif etkinin varlığını ifade edebiliriz.



Şekil 40. HN_{met}, HN_{su} ve askorbik asit'in Fe⁺³'ü Fe⁺²'ye indirgeme kapasitesi

NR_{met} ve NR_{su} ekstraktlarına Ait FRAP testi Bulguları

NR_{met} ve NR_{su} ekstraktlarının Fe⁺³'ü indirgeme kapasiteleri de, tıpkı boru otu (DS_{met} ve DS_{su}) ve ban otu (HN_{met} ve HN_{su}) ekstraktları gibi düşük aktivite göstermiştir. Elde edilen verilere göre, çalışılan numunelerin indirgeme gücü kapasiteleri diğer bitkisel ekstraktlarda olduğu gibi Askorbik asit > NR_{su} $\cong$ NR_{met} şeklinde sıralanmaktadır. NR_{met} ve NR_{su} ekstraktlarının artan konsantrasyonlarında azalan indirgeyici değerler görülürken; askorbik asitin tüm uygulamalarda (5-50 ppm) sürekli artan indirgeyici değerler gösterdiği Şekil 41'de açıkça görülmektedir. Elde edilen bu değerlere göre, boru otu ve ban otu ekstraktlarında gözlenen oksidatif etkinin Maraş otunda (NR_{met} ve NR_{su}) da bulunabileceğini söylemek mümkündür.



Şekil 41. NR_{met} ve NR_{su} ve askorbik asit'in Fe⁺³'ü Fe⁺²'ye indirgeme kapasitesi

Mikronükleus Testi (MN) ile Elde Edilen Bulgular

Kısa süreli genotoksisite testlerinden birisi olan *in vitro* mikronükleus test yöntemi (MN) için 3. Bölüm’de belirtilen şartları sağlayan donörlerden alınan kan numuneleri ile insan periferik kan kültürleri hazırlanmıştır. Hazırlanan kan kültürlerine 4 farklı konsantrasyonda (10, 20, 30 ve 40 ppm) boru otu, ban otu ve Maraş otunun su ve metanol ekstraktları ilave edilerek uygulama grupları; distile su ve tüm ekstrelerin çözücüsü olan %1’lik DMSO ile de negatif kontrol grupları oluşturulmuştur. Deneysel prosedürden sonra hazırlanan MN preparatları incelenerek iki nükleuslu (binükleus) hücreler içindeki MN sayıları kaydedilmiş ve MN yüzdeleri ile Nükleer Bölünme İndeks (NBİ)’leri hesaplanmıştır.

Uygulama gruplarına ait veriler, negatif kontrol gruplarından birisi olan DMSO verileri ile karşılaştırılmıştır. MN frekanslarının tespit edilmesi amacıyla her bitki ekstresinin uygulama grubu için hazırlanan preparatlarda 1000 adet binükleuslu hücre sayılmıştır. Binükleuslu hücreler içinde MN’li olanlar kullanılarak MN yüzdesi hesaplanmış ve bitki ekstrelerinin genotoksik etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca her donörden hazırlanan preparatlardan rastgele 1000 hücre sayılarak bir, iki ve üç nükleuslu hücreler kullanılarak NBİ hesaplanmış ve böylece bitki ekstrelerinin sitotoksik etkileri de belirlenmiştir.

Tez kapsamında kullanılan üç ayrı bitkinin hem metanol hem de su ekstrelerinde farklı sayılarda olmak üzere 1’li, 2’li ve 3’lü MN’ler gözlenmiş ve elde edilen verilere ait tüm istatistiki bilgiler Tablo 16-21’de toplu olarak verilmiştir. Ayrıca tüm ekstrele ait MN’ler için çekilen fotoğraflar yine toplu olarak Şekil 42 ve Şekil 43’de görülmektedir.

Kontrol Gruplarına Ait MN Bulguları

Tez çalışması kapsamında, MN testi için hazırlanan distile su ve DMSO kontrol gruplarına ait preparatlar incelenmiş ve binükleuslu hücrelerde sadece 1’li MN gözlenmiştir. 2’li ve 3’lü MN’ler ise bu gruplarda görülmemiştir. Şöyle ki; distile su kontrol grubunda 7, DMSO kontrol grubunda ise 8 1’li MN sayılmış (Şekil 42a ve b) ve MN yüzdeleri distile su ve DMSO için sırasıyla $0,7 \pm 0,17$ ve $0,8 \pm 0,39$ olarak belirlenmiştir. Elde edilen bu veriler kendi aralarında istatistiki olarak değerlendirilmiş ve fark $p > 0,05$ düzeyinde önemsiz bulunmuştur (Tablo 16).

Ayrıca kontrol gruplarına ait sitotoksitenin göstergesi olan NBİ değerleri de sırasıyla $1,52 \pm 0,11$ ve $1,54 \pm 0,17$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 16). NBİ değerleri bakımından her iki kontrol grubu arasındaki fark da istatistiki olarak önemsizdir ($p > 0,05$).

Tablo 16. Kontrol Gruplarına Ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Uygulama Grupları	Konsantrasyon	İncelenen BNH Sayısı	BNH İçindeki MN			MN Yüzdesi	Nükleer Bölünme İndeksi (NBİ)
			1'li	2'li	3'lü		
Distile su	-	1000	7	-	-	$0,7 \pm 0,17^a$	$1,52 \pm 0,11$
DMSO	%1	1000	8	-	-	$0,8 \pm 0,39^a$	$1,54 \pm 0,17$

BNH: Binükleuslu hücre.

DS_{met} Ekstresine Ait MN Bulguları

Ön denemeler ile belirlenen dört farklı konsantrasyonda (10, 20, 30 ve 40 ppm) DS_{met} ekstresi, insan periferik lenfosit hücrelerine ilave edilmiş ve uygulama gruplarına ait MN sayıları ve yüzdeleri hesaplanmıştır. Kontrol gruplarında 1'li MN'ler 7 ve 8 iken en düşük uygulama grubunda (10 ppm) 10 MN, en yüksek uygulama grubunda ise (40 ppm) 21 MN sayılmıştır. Kontrol gruplarında ikili ve üçlü MN gözlenmezken, tüm uygulama gruplarında 2'li (Şekil 42c) ve 3'lü (Şekil 42d) MN'ler de tespit edilmiştir (Tablo 17). Ayrıca 10, 20, 30 ve 40 ppm DS_{met} uygulamalarına ait MN yüzdeleri de sırasıyla $1,9 \pm 0,43$; $3,2 \pm 1,13$; $3,5 \pm 0,72$ ve $3,7 \pm 0,86$ olarak belirlenmiştir. Uygulama gruplarına ait bu değerler, DMSO kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve konsantrasyon artışına bağlı olarak MN sayısının ve yüzdesinin arttığı gözlenmiştir. Bu artış hem DMSO kontrol grubuna göre hem de uygulama grupları arasında istatistiki olarak önemlidir ($p < 0,05$). Tablo 17'de görüldüğü gibi 10 ppm uygulama grubu hariç 20, 30 ve 40 ppm uygulama gruplarında %MN değerleri, DMSO kontrol grubuna göre çok yüksek olup aradaki fark önemlidir ($p < 0,05$).

Bu uygulama grubuna ait NBİ değerleri de sırasıyla $1,04 \pm 0,04$; $1,05 \pm 0,07$; $1,05 \pm 0,04$ ve $1,04 \pm 0,03$ olarak hesaplanmıştır. Tablo 17'de görüldüğü gibi tüm uygulama gruplarında sitotoksik etkiye bağlı olarak nükleer bölünme kontrol gruplarına göre azalmıştır ($p < 0,05$).

Tablo 17. DS_{met} Uygulama Gruplarına Ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Uygulama Grupları	Konsantrasyon	İncelenen BNH Sayısı	BNH İçindeki MN			MN Yüzdesi	Nükleer Bölünme İndeksi (NBİ)
			1'li	2'li	3'lü		
Distile su	-	1000	7	-	-	0,7±0,17 ^c	1,52±0,11 ^a
DMSO	%1	1000	8	-	-	0,8±0,39 ^c	1,54±0,17 ^a
DS _{met}	10 ppm	1000	10	-	3	1,9±0,43 ^b	1,04±0,04 ^b
	20 ppm	1000	12	4	1	3,2±1,13 ^a	1,05±0,07 ^b
	30 ppm	1000	20	-	5	3,5±0,72 ^a	1,05±0,04 ^b
	40 ppm	1000	21	2	4	3,7±0,86 ^a	1,04±0,03 ^b

BNH: Binükleuslu hücre. (Aynı sütunda verilen farklı harfler, DMSO'ya göre 0,05 düzeyinde önemlidir.)

DS_{su} Ekstresine Ait MN Bulguları

İnsan periferik lenfosit hücrelerine farklı konsantrasyonlarda (10, 20, 30 ve 40 ppm) DS_{su} uygulaması sonucu, doz artışı ile MN sayısı arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Şöyle ki; 10 ppm uygulama grubunda yalnızca 1'li 8 MN sayılırken en yüksek uygulama grubu olan 40 ppm'de 22 tane 1'li MN (Şekil 42a ve b) ve 8 tane 2'li MN (Şekil 42c) sayılmıştır. 2'li MN 30 ppm ve 40 ppm uygulama gruplarında gözlenmişken 3'lü MN'ye uygulama gruplarının hiç birisinde rastlanmamıştır (Tablo 18).

DS_{su} uygulaması sonucu elde edilen MN yüzdeleri de 10 ppm'den 40 ppm'e doğru yine artış göstermiş ve sırasıyla 0,8±0,37; 1,0±0,61; 2,6±1,17 ve 3,8±1,02 olarak hesaplanmıştır. Bu oran DMSO negatif kontrol grubu için 0,8±0,39'dur (Tablo 18). DMSO kontrol ve uygulama grupları MN yüzdeleri bakımından karşılaştırıldığında, sonuçlar istatistiki olarak 10 ve 20 ppm için önemsiz ($p>0,05$), diğer iki uygulama grubu (30 ve 40 ppm) için ise önemlidir ($p<0,05$).

DS_{su} uygulama gruplarının sitotoksik etkiye ait NBİ değerleri de sırasıyla 1,05±0,02; 1,05±0,01; 1,06±0,02 ve 1,06±0,04 olarak hesaplanmıştır. Tablo 18 incelendiği zaman,

uygulama gruplarında sitotoksik etkinin arttığı ve nükleer bölünmenin azaldığı görülmektedir. Uygulama grupları ve DMSO kontrol grubu arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunmuştur.

Tablo 18. DS_{su} Uygulama Gruplarına Ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Uygulama Grupları	Konsantrasyon	İncelenen BNH Sayısı	BNH İçindeki MN			MN Yüzdesi	Nükleer Bölünme İndeksi (NBİ)
			1'li	2'li	3'lü		
Distile su	-	1000	7	-	-	0,7±0,17 ^b	1,52±0,11 ^a
DMSO	%1	1000	8	-	-	0,8±0,39 ^b	1,54±0,17 ^a
DS _{su}	10 ppm	1000	8	-	-	0,8±0,37 ^b	1,05±0,02 ^b
	20 ppm	1000	10	-	-	1,0±0,61 ^b	1,05±0,01 ^b
	30 ppm	1000	24	1	-	2,6±1,17 ^a	1,06±0,02 ^b
	40 ppm	1000	22	8	-	3,8±1,02 ^a	1,06±0,04 ^b

BNH: Binükleuslu hücre. (Aynı sütunda verilen farklı harfler, DMSO'ya göre 0,05 düzeyinde önemlidir.)

HN_{met} Ekstresine Ait MN Bulguları

Periferik kan kültürlerine farklı konsantrasyonlarda (10, 20, 30 ve 40 ppm) HN_{met} uygulanması ile tıpkı DS_{met} ve DS_{su} ekstrelerinde olduğu gibi konsantrasyon artışı ile MN sayısı da artmıştır. Tablo 19'da görüldüğü gibi 10 ppm HN_{met} uygulamasında yalnızca 5 MN sayılırken en yüksek uygulama grubu olan 40 ppm'de bu sayı 20 MN olarak belirlenmiştir. Ayrıca kontrol gruplarında ikili MN gözlenmezken tüm HN_{met} uygulama grubunda ikili MN'de oluşmuştur (Tablo 19). HN_{met} uygulaması sonucu elde edilen MN yüzdeleri de sırasıyla 0,7±0,48; 0,9±1,00; 1,6±0,60 ve 2,4±0,20 iken bu oran DMSO kontrol grubu için 0,8±0,39 olarak tespit edilmiştir (Tablo 19). HN_{met} uygulama gruplarına ait MN yüzdeleri DMSO kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sonuçlar 10 ve 20 ppm HN_{met} uygulaması için önemsizken ($p>0,05$), diğer iki uygulama grubunda doz artışına bağlı olarak (30 ve 40 ppm) önemli bulunmuştur ($p<0,05$).

HN_{met} uygulama grupları için NBİ değerleri de sırasıyla 1,04±0,01; 1,01±0,01; 1,01±0,03 ve 1,03±0,01 olarak hesaplanmıştır. DMSO kontrol grubu için 1,54±0,17 olan NBİ değerine göre uygulama gruplarındaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Tablo 19. HN_{met} Uygulama Gruplarına Ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Uygulama Grupları	Konsantrasyon	İncelenen BNH Sayısı	BNH İçindeki MN			MN Yüzdesi	Nükleer Bölünme İndeksi (NBİ)
			1'li	2'li	3'lü		
Distile su	-	1000	7	-	-	0,7±0,17 ^b	1,52±0,11 ^a
DMSO	%1	1000	8	-	-	0,8±0,39 ^b	1,54±0,17 ^a
HN _{met}	10 ppm	1000	5	1	-	0,7±0,48 ^b	1,04±0,01 ^b
	20 ppm	1000	7	1	-	0,9±0,10 ^b	1,01±0,01 ^b
	30 ppm	1000	12	2	-	1,6±0,60 ^a	1,01±0,03 ^b
	40 ppm	1000	20	2	-	2,4±0,20 ^a	1,03±0,01 ^b

BNH: Binükleuslu hücre. (Aynı sütunda verilen farklı harfler, DMSO'ya göre 0,05 düzeyinde önemlidir.)

HN_{su} Ekstresine Ait MN Bulguları

Genotoksik aktivitesi araştırılan diğer bir ekstre ban otunun su ekstresidir. HN_{su} ekstresi periferik kan kültürlerine yine 4 farklı konsantrasyonda (10-40 ppm) uygulanmıştır. Bu ekstreye ait uygulama gruplarında konsantrasyon artışına bağlı olarak MN sayısının arttığı ve en yüksek uygulama grubu olan 40 ppm'de 1'li (16 MN) ve 2'li (5 MN) olmak üzere toplam 21 tane MN olduğu tespit edilmiştir. En düşük HN_{su} uygulama grubunda (10 ppm) ise toplam 11 MN sayılmıştır. Bunlardan 7 tanesi 1'li MN (Şekil 43a ve b) ve 4 tanesi 2'li MN'dir (Şekil 43c). Ayrıca incelenen MN preparatlarında kontrol gruplarında 2'li MN gözlenmezken, uygulama gruplarında 2'li MN'ler 4 ve 5 tane olmak üzere her konsantrasyonda gözlenmiştir (Tablo 20). MN sayılarına göre, DMSO kontrol grubunda 0,8±0,39 olarak belirlenen %MN ise 10, 20, 30 ve 40 ppm HN_{su} uygulama gruplarında sırasıyla 1,5±0,57; 1,5±0,45; 2,0±0,49 ve 2,6±0,47 olarak hesaplanmıştır. HN_{su} uygulama gruplarına ait %MN

değerleri, DMSO kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman aradaki fark 10 ve 20 ppm uygulama grupları hariç 30 ve 40 ppm için önemli bulunmuştur ($p<0,05$).

Bu uygulama grubuna ait NBİ değerleri de 10 ppm'den 40 ppm'e doğru sırasıyla $1,03\pm0,01$; $1,03\pm0,01$; $1,03\pm0,01$ ve $1,03\pm0,02$ 'dir. Tablo 20 incelendiği zaman HN_{su} ekstresinin konsantrasyon artışına bağlı olarak nükleer bölünmenin azaldığı belirlenmiştir. HN_{su} uygulama grubuna ait NBİ değerleri DMSO kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman tüm konsantrasyonlar için aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 20. HN_{su} Uygulama Gruplarına Ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Uygulama Grupları	Konsantrasyon	İncelenen BNH Sayısı	BNH İçindeki MN			MN Yüzdesi	Nükleer Bölünme İndeksi (NBİ)
			MN				
			1'li	2'li	3'lü		
Distile su	-	1000	7	-	-	0,7±0,17 ^c	1,52±0,11 ^a
DMSO	%1	1000	8	-	-	0,8±0,39 ^{bc}	1,54±0,17 ^a
HN _{su}	10 ppm	1000	7	4	-	1,5±0,57 ^b	1,03±0,01 ^b
	20 ppm	1000	13	1	-	1,5±0,45 ^b	1,03±0,01 ^b
	30 ppm	1000	12	4	-	2,0±0,49 ^a	1,03±0,01 ^b
	40 ppm	1000	16	5	-	2,6±0,47 ^a	1,03±0,02 ^b

BNH: Binükleuslu hücre. (Aynı sütunda verilen farklı harfler, DMSO'ya göre 0,05 düzeyinde önemlidir.)

NR_{met} Ekstresine Ait MN Bulguları

Tez çalışması kapsamında genotoksik etkisini araştırdığımız Maraş otuna ait metanol (NR_{met}) ekstresi de boru ve ban otu uygulamalarında olduğu gibi periferik kan kültürlerine 4 farklı konsantrasyonda (10, 20, 30 ve 40 ppm) ilave edilmiştir. Hazırlanan preparatların incelenmesi ile 10 ppm NR_{met} uygulama grubunda yalnızca 19 tane 1'li MN, 40 ppm NR_{met} uygulama grubunda ise 16 tane 1'li (Şekil 43a ve b), 1 tane 2'li (Şekil 43c) ve 1 tane de 3'lü (Şekil 43d) olmak üzere toplam 18 MN gözlenmiştir (Tablo 21). 3'lü MN'ler 10 ppm uygulama grubu hariç 20,30 ve 40 ppm uygulama gruplarında da bulunmuştur

(Tablo 21). Bu verilere göre MN yüzdeleri de sırasıyla $1,9\pm0,77$; $1,9\pm0,76$; $2,0\pm0,57$ ve $2,1\pm0,45$ olarak hesaplanmıştır. DMSO kontrol grubu için $0,8\pm0,39$ olan % MN değeri, uygulama gruplarına ait değerler ile karşılaştırıldığı zaman aradaki fark $p<0,05$ düzeyinde önemli iken uygulama gruplarının kendi aralarındaki fark önemsizdir ($p>0,05$).

NR_{met} uygulama grupları için NBİ değerleri de sırasıyla $1,03\pm0,01$; $1,04\pm0,02$; $1,03\pm0,01$ ve $1,09\pm0,02$ olarak hesaplanmıştır. Tablo 21 incelendiği zaman konsantrasyon artışına bağlı olarak sitotoksik etkinin arttığını söyleyebiliriz. Çünkü sitotoksitenin göstergesi olan NBİ değerleri, tüm NR_{met} uygulama gruplarında azalmıştır ve DMSO kontrol grubuna göre bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Benzeri durum boru otuna ait DS_{met} ve DS_{su} ekstreleri (Tablo17, Tablo 18) ile ban otu HN_{met} ve HN_{su} ekstrelerinde de (Tablo19, Tablo 20) gözlenmiştir.

Tablo 21. NR_{met} Uygulama Gruplarına Ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Uygulama Grupları	Konsantrasyon	İncelenen BNH Sayısı	BNH İçindeki MN			MN Yüzdesi	Nükleer Bölünme İndeksi (NBİ)
			1'li	2'li	3'lü		
Distile su	-	1000	7	-	-	0,7±0,17 ^b	1,52±0,11 ^a
DMSO	%1	1000	8	-	-	0,8±0,39 ^b	1,54±0,17 ^a
NR _{met}	10 ppm	1000	19	-	-	1,9±0,77 ^a	1,03±0,01 ^b
	20 ppm	1000	13	-	2	1,9±0,76 ^a	1,04±0,02 ^b
	30 ppm	1000	14	-	2	2,0±0,57 ^a	1,03±0,01 ^b
	40 ppm	1000	16	1	1	2,1±0,45 ^a	1,09±0,02 ^b

BNH: Binükleuslu hücre. (Aynı sütunda verilen farklı harfler, DMSO'ya göre 0,05 düzeyinde önemlidir.)

NR_{su} Ekstresine Ait MN Bulguları

Bu tez çalışması kapsamında genotoksik etkisi araştırılan son ekstre, Maraş otuna ait su ekstresi (NR_{su})'dir. Boru otu ve ban otunun metanol ve su ekstraktları ile Maraş otunun metanol ekstresi tarafından uyarılan ve buna bağlı olarak periferik kan kültürü lenfosit hücrelerinde MN sayısı ve %MN oranlarındaki artış NR_{su} uygulama gruplarında da gözlemlenmiştir.

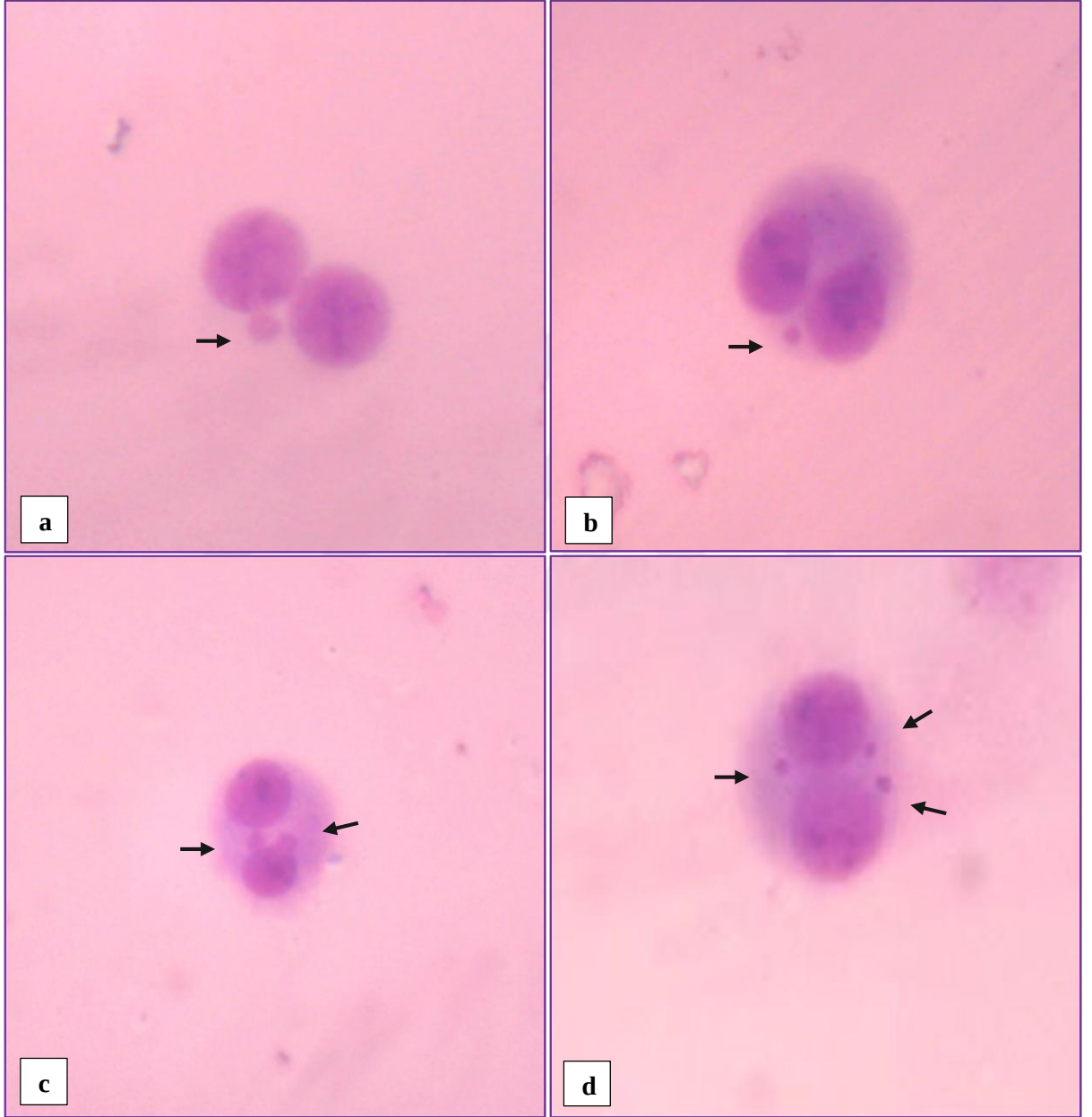
10 ppm NR_{su} uygulama grubunda 9 tane 1'li ve 1 tane 2'li MN olmak üzere toplam 10 MN; 20 ppm uygulama grubunda yalnızca 11 tane 1'li MN; 30 ppm uygulama grubunda 9 tane 1'li (Şekil 43 a ve b), 2 tane 2'li (Şekil 43 c) ve 1 tane de 3'lü (Şekil 43d) olmak üzere toplam 12 MN gözlemlenmiştir. 40 ppm uygulama grubunda ise 15 tane 1'li ve 1 tane 2'li olmak üzere toplam 17 MN gözlemlenmiştir. Distile su ve DMSO kontrol grubunda ise sırasıyla yalnızca 7 ve 8 tane 1'li MN tespit edilmiştir (Tablo 22). NR_{su} ekstresinin konsantrasyon artışı ile MN sayısının artışı arasında yine pozitif korelasyon görülmektedir. Bu verilere göre %MN değerleri de sırasıyla $1,1 \pm 0,05$; $1,1 \pm 0,17$; $1,6 \pm 0,51$ ve $1,7 \pm 0,46$ olarak bulunmuştur ve DMSO kontrol grubu ile karşılaştırıldığında zaman özellikle 20, 30 ve 40 ppm uygulama grupları ile arasındaki fark önemlidir ($p < 0,05$).

NR_{su} ekstresi genotoksik etkiyi uyarırken sitotoksisiteye de sebep olmuştur. DMSO kontrol grubunda $1,54 \pm 0,17$ olan NBİ değeri, NR_{su} uygulama grupları için sırasıyla $1,03 \pm 0,01$; $1,03 \pm 0,02$; $1,03 \pm 0,01$ ve $1,17 \pm 0,03$ olarak hesaplanmıştır. Tablo 22 incelendiğinde zaman konsantrasyon artışına bağlı olarak genotoksik etki gibi sitotoksik etkinin de arttığı ve nükleer bölünmenin azaldığı görülmektedir. NBİ bakımından DMSO kontrol ve uygulama grupları arasındaki fark 10 ppm uygulama grubu hariç istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,05$) bulunmuştur.

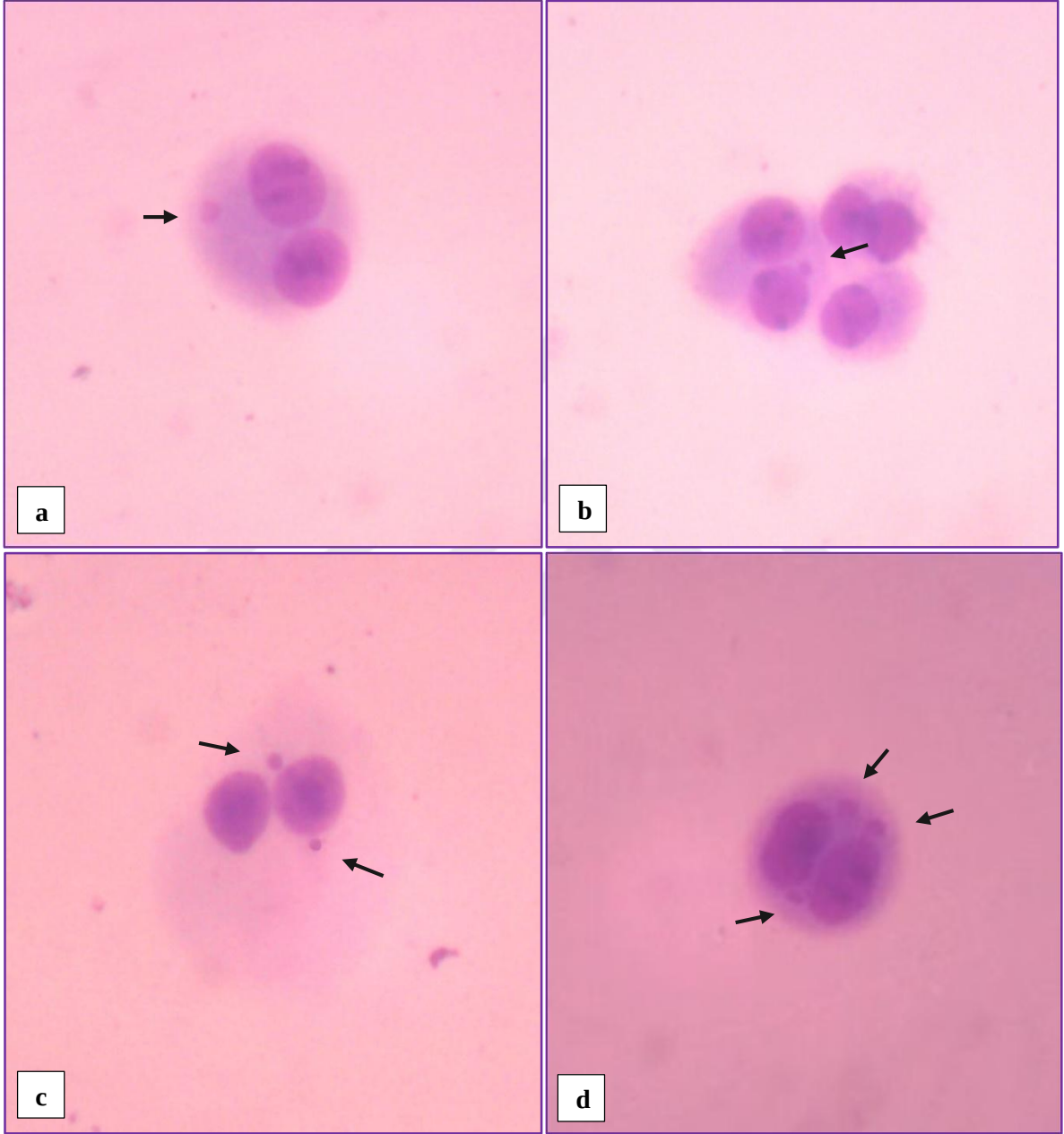
Tablo 22. NR_{SU} Uygulama Gruplarına Ait MN Yüzdeleri, NBİ ve İstatistiksel Analiz Sonuçları

Uygulama Grupları	Konsantrasyon	İncelenen BNH Sayısı	BNH İçindeki MN			MN Yüzdesi	Nükleer Bölünme İndeksi (NBİ)
			MN				
			1'li	2'li	3'lü		
Distile su	-	1000	7	-	-	0,7±0,17 ^{bc}	1,52±0,11 ^a
DMSO	%1	1000	8	-	-	0,8±0,39 ^{bc}	1,54±0,17 ^a
NR _{su}	10 ppm	1000	9	1	-	1,1±0,05 ^b	1,03±0,01 ^b
	20 ppm	1000	11	-	-	1,1±0,17 ^{ab}	1,03±0,02 ^b
	30 ppm	1000	9	2	1	1,6±0,51 ^a	1,03±0,01 ^b
	40 ppm	1000	15	1	-	1,7±0,46 ^a	1,17±0,03 ^b

BNH: Binükleuslu hücre. (Aynı sütunda verilen farklı harfler, DMSO'ya göre 0,05 düzeyinde önemlidir.)



Şekil 42. Binükleat hücrelerde; a ve b) 1’li MN, c) 2’li MN, d) 3’lü MN (10x40).



Şekil 43. Binükleat hücrelerde; a-b) 1’li MN, c) 2’li MN, d) 3’lü MN (10x40).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Yeryüzünde yaygın olarak bulunan Solanaceae familyasının üyelerinden *H. niger* L., ülkemizin her bölgesinde ve her mevsim yetişen, astım, ishal, karın ağrısı ve idrar kaçırma gibi geleneksel tedavi yöntemlerinde kullanılan zehirli bir bitkidir. (Yiğenoğlu 2007; Kaya *et al.* 2016). Bu familyanın bir başka üyesi olan *D. stramonium* L. de alternatif tıpta ağrı kesici özelliğinden dolayı bitkisel ilaç yapımında kullanılabilen toksik bitkilerden birisidir (Montcriol *et al.* 2007; Bouziri *et al.* 2011). Çalışmamızda kullandığımız son tür *N. rustica* L. ise özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesindeki birkaç ilde “*dumansız tütün*” olarak gevşetici ve rahatlatıcı amaçla kullanılmaktadır. İnsanlık tarihi boyunca sakinleştirici özelliği ile vücudu rahatlatan, ağrı duyusunu gideren/hafifleten, uyuşukluk ile kendini iyi hissetme duygusu veren, halüsinojenik olan, halk arasında kafa yapıcı olarak da tanımlanan ve fiziksel bağımlılığa neden olabilecek özellikteki bitkiler, keyif verici madde olarak toplumda kullanılmıştır. Bitkilerin bu gibi etkilerinin yanı sıra kolay ulaşılabilir olmaları ve kullanımlarının suç unsuru oluşturmaması, gençler arasında narkotik madde olarak kullanılmalarına da sebep olmaktadır. Bu bitkilerin bilinçsizce tüketilmesi durumunda zehirlenmeler (Şanlıdağ *et al.* 2014; Özkaya *et al.* 2015) ve ölümle sonuçlanan vakalara rastlanılmıştır (Pereira and Nishioka 1994). Hatta bu özellikteki bitkilerin turistlere karşı dolandırıcılık ve hırsızlık amaçlı olarak kullanıldığına dair yapılan haberler de bu tip bitkileri dikkate değer kılmakta (Hancı 2018) ve çeşitli araştırmalarda yaygın olarak kullanılmalarına sebep olmaktadır.

Bu tez çalışmasında kullanılan her üç bitkinin narkotik etkilere sebep olabilecek madde içerikleri GC-MS yöntemi ile tespit edilmiştir (Bölüm 4). GC-MS çalışması sonucu elde edilen verilere göre, çalışmada kullandığımız *D. stramonium* L. tohumunun metanol ekstraktında en yüksek oranda atropin (%68,264) ve skopolamin (%23,635) gözlenmiştir (Tablo 10). Bu bitkinin kloroform (CHCl₃) ekstraktına ait GC-MS analizinde de en yüksek oranda skopolamin ve atropin alkaloidlerinin (striknin ve morfin gibi kuvvetli ve tehlikeli maddelere verilen ad) bulunduğu Miraldi *et al.* (2001) tarafından belirlenmiştir. Yine Solanaceae familyasına dahil olan *Datura metel* (hint dikenleri), *D. inoxia* (akzambak/tüylü tatula), *Scopolia carniolica* (henbane çanı), *Atropa belladonna* (güzel avrat otu) ve *Brugmansia pittieri* (melek trompet çiçeği) gibi türlerde de atropin ve skopolamin oranı diğer bileşenlere göre yüksek bulunmuştur (Ciechomska *et al.* 2019). Bizim sonuçlarımız bu çalışmaların sonuçları ile son derece uyumludur. Atropin ve skopolaminin halüsinojenik etkisinin yanı sıra zehirleyici potansiyeli de

yüksek olduğundan Spina and Taddei (2007)'ye göre, uyuşturucu vb. maddeler kullanan insanlar, bu familyaya ait herhangi bir türün tohumlarını oral yolla alarak hayatlarını riske atmaktadırlar.

Ülkemizin her bölgesinde yaygın olarak bulunan ve çalışmalarımızda kullandığımız diğer bir bitki *H. niger* L. de içerdiği alkaloidler ile kuvvetli ağrı kesici ve uyuşturucu özellik göstermektedir. Kaya *et al.* (2016) tarafından bu bitkinin halk arasında teskin edici, titreme ve çarpıntı giderici, uyku kaçıracı olarak kullanıldığı, ayrıca müşil ve kremlerin terkininde de yer aldığı bildirilmiştir. Anadolu'nun çeşitli yörelerinde diş ağrısını gidermenin yanı sıra tütüsü olarak da kullanılan *H. niger* L. tohumları, alkaloid endüstrisi için de oldukça önemli bir bitki türü olarak bilinmektedir (Kültür Bakanlığı 1988). *D. stramonium* L. gibi halüsinojenik etkisinden dolayı insanlar tarafından suistimal edilmeye müsait olan bu bitki, bilinmeden kullanıldığında ise zehirlenmelere yol açmaktadır (Karataş vd 2012). GC-MS çalışmamız sonucu *H. niger* L.'nin tohumlarına ait su ektresinde en yüksek oranda geranilgeraniol (%43,151) bulunduğu gözlenmiştir (Tablo 13). Bu kimyasal madde, bir çeşit diterpen alkaloid olup (Isaka *et al.* 2011) sekonder metabolitlerin bir çeşidi olan terpenlerin sentezi, E ve K vitaminlerinin biyosentezi, prenilasyon (hidrofobik moleküllerin bir proteine veya kimyasal bileşiğe eklenmesi) ve proteinlerin asilasyonu gibi bazı önemli birçok biyolojik reaksiyonlarda rol oynamaktadır (Nishiyama *et al.* 2010). Yine aynı bitkinin metanol ektresinde tespit edilen atropin (%4,295) *D. stramonium* L. metanol ekstresinde de bulunmuştur (Tablo 12).

Çalışmamızda kullandığımız üçüncü bitki *N.rustica* L. ülkemizde özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde Kahramanmaraş, Gaziantep, Osmaniye ve Adıyaman illeri civarında yetiştirilmektedir. *N. rustica* L. 'nin yapraklarından elde edilen ve Maraş otu olarak bilinen toz, üst veya alt dudak ile dişler arasında bekletilmek suretiyle kullanılmaktadır. Maraş otu kullanımı, “*dumansız tütün*” olması nedeniyle kullanıcılarının sağlığını tehdit etmiyor gibi gözükse de sağlığı tehdit eden önemli unsurlardan birisi olarak kabul edilmektedir (Sardas *et al.* 2009).

Tez çalışmasında kullandığımız *D. stramonium* L., *H. niger* L. ve *N. rustica* L. türlerinin su ekstraktlarının GS-MS analizlerinde ortak olmak üzere geranilgeraniol diterpen alkaloidi ön plana çıkmaktadır. *N. rustica* L. 'nin su ekstresinde ise geranilgeraniol dışında diğer iki türde bulunmayan nikotin (%73,908) bulunmuştur (Tablo 14). Yine yapılan GC-MS analizinde *D.stramonium* L. ve *H. niger* L. türlerinin metanol ekstraktlarında atropin ve skualen triterpen alkaloidi (Heathcock *et al.* 1995; Sun *et al.* 2012; Nomura and Bishop 2006; Ohnishi *et al.*

2009) ortak olarak bulunurken *D.stramonium* L.'de %23,635 oranında skopolamin (Tablo 10), *N. rustica* L.'de ise toplam %84,068 oranında nikotin tespit edilmiştir (Tablo 14). Nikotin, sıvı, uçucu, kuvvetli alkali ve higroskopik olarak tanımlanan nem çekici bir alkaloiddir. Maraş otu kullanımını takiben absorbe edilen nikotin, tüm vücut organlarına yayılmakta ve vücuda alındıktan sonra oluşan nikotin metabolitlerinin de en az nikotin kadar zararlı etkiye sahip olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (Davis and Nielsen 1999; Cordell 2001).

D. stramonium L. alınımından sonra gelişen ajitasyon ve deliryum ile hastaneye başvuran kişilerdeki zehirlenme olgusu araştırıldığında, bu bitkinin içeriğinde bulunan ve tropan alkaloidleri olarak tanımlanan atropin, skopolamin ve hiyosiyamin etken maddelerinin kişilerde güçlü halüsinogen ve deliriyant etkilere sebep olabildiği görülmüştür (Yavuz vd 2016). Atropin antikolinergik aktiviteye sahip olduğundan vazodilatasyon (damar genişlemesi), bronşiyal düz kas gevşemesi, hızlı kalp atışı, deliryum ve bulanık görmeye sebep olmaktadır. Bu tropan alkaloidler yüksek dozlarda alındığında merkezi ve periferik sinir sistemindeki sinapslarda asetilkolin adı verilen nörotransmitterin etkisini bloke edip asetilkolinin sinir hücrelerindeki reseptörüne bağlanmasını seçici olarak engelleyerek parasempatik sinir sistemini inhibe etmektedirler (Friedman and Levin 1989). Skopolamin ise antimuskarinik bir ajan olarak düz kas gevşetici etkiye sahiptir. Ayrıca antispazmodik olarak da ameliyat öncesi ilaç tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Van Wyk *et al.* 1997; Van Wyk *et al.* 2002).

Kartal (1991) tarafından yapılan bir araştırmada, ticari olarak satılan Maraş otu ile işlem görmüş *N. rustica* L. yaprakları keyif verici özellikleri bakımından karşılaştırılmıştır. Maraş otunun içeriğinde bulunan nikotin, ağız mukozası yoluyla doğrudan alınmaktadır. Bu nedenle bir kez kullanıldığında bile işlem görmüş *N. rustica* L. yapraklarına göre daha fazla nikotin alınımına sebep olmaktadır. Bu da Kartal (1991) tarafından, Maraş otunun daha fazla keyif verici ve sakinleştirici etki gösterdiği şeklinde değerlendirilmiştir. Maraş otunun özellikle Gaziantep ve Kahramanmaraş'ta sigarayı bırakmak amacıyla kullanıldığı, ancak bu otun kullanımı ile sigaradan daha farklı bir bağımlılık yarattığı da aynı yazar tarafından bildirilmektedir.

Vücut içerisinde oksidanların artan yoğunluğunun toksisite ve genotoksisiteye yol açarak çeşitli hasarlara neden olduğu bilimsel bir gerçektir. Meydana gelebilecek bu tür vakaların önlenmesi için vücut içerisinde doğal olarak bulunan oksidan/antioksidan sistemin antioksidanlar lehine çalışması bir diğer değişle oksidan kapasitenin dengede tutulabilmesi gereklidir. Ancak vücutta oksidan maddelerin artışına dayalı olarak olası

hasarların neler olabileceği ve bunların hücre, doku ve sistemler bazındaki yansımaları son yıllarda bu konu üzerinde yapılan araştırmalara ilgiyi artırmıştır.

Serbest radikaller, genellikle bir elektronunu kaybetmiş bir oksijen atomu içeren moleküllerdir. Bir başka tanımlamayla serbest radikaller hücre metabolizması sırasında cereyan eden biyokimyasal oksidasyon tepkimeleri sonucu ortaya çıkan dış yörüngelerinde bir ya da daha çok sayıda çiftlenmemiş elektron içeren atom ya da atom gruplarıdır. Bu durum onları kararsız (reaktif) hale getirmektedir. Kararsız moleküller, komşu moleküllerin elektronlarını aldıkları ya da başka moleküller ile elektron alışverişine girdikleri andan itibaren "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri/reaktif oksijen türleri (ROT) olarak tanımlanırlar (Çavdar vd 1997). Bu radikaller hücredeki diğer moleküllerle kolayca etkileşime girerek oksidan ve antioksidan dengenin bozulmasına bir diğer ifadeyle oksidatif strese sebep olmaktadır. Normal hücresel metabolizma sırasında ya da çeşitli dış etkenler aracılığı ile oluşabilen serbest radikaller, özellikle protein, karbonhidrat, lipit, enzim ve nükleik asit gibi hücrenin temel bileşenleri olan organik moleküller/makro moleküller üzerinde etkili olabilmektedirler. Makro moleküllere dayalı hasarlar da kanser, immün yetmezlik, hipertansiyon ve hatta biyolojik yaşlanma sürecinde rol oynamaktadır (Temür 2006). Bu nedenlerle günümüzde hemen her hastalığın bir dereceye kadar oksidatif strese bağlı olduğu da kabul edilmektedir (Çakatay ve Kayalı 2006).

Çeşitli araştırmacılara göre, Solanaceae familyasına ait türlerde en fazla bulunan bileşiklerden birisi olan alkaloidler de oksidatif strese sebep olabilmektedir (Hassine *et al* 2013; Indhumathi *et al* 2014; Diaz 2015). Bu bileşikler insanlar da dahil olmak üzere memelilerde oldukça güçlü biyolojik aktivite gösterirler. Öyle ki, hem narkotik anlamda uyarıcı hem de alınan doza ve alım süresine bağlı olarak ölüme bile neden olabilirler. Alkaloidler, bir organizmaya nüfuz ettikten sonra ROT oluşumuna yol açarak membran lipidlerinin peroksidasyonu, mitokondriyal membran potansiyelinin bozulması, enzimlerin inaktivasyonu, DNA veya protein hasarı gibi süreçlerle sonuçlanan geniş kapsamlı hücresel hasarlar ile oksidatif stres oluşturabilirler (Kılınç 1985; Karla *et al.* 1991; Chowanski *et al.* 2016).

Bendich (1993)'e göre, vücuda ekzojen kaynaklı serbest radikal girişi olabilmektedir. Tez çalışmamızda kullandığımız *D. stramonium* L., *H. niger* L. ve *N. rustica* L. türlerinin içeriklerinde bulunan ve GS-MS yöntemiyle belirlemiş olduğumuz “çeşitli tropan alkaloidleri de ekzojen serbest radikal kaynaklarıdır ve bu alkaloidler örneğin atropin, skopolamin ve nikotin (Caccetta *et al.* 2001) oksidatif stres yaratabilecek faktörlerdir” diyebiliriz (Bölüm 4).

Ayrıca bu tez çalışması kapsamında kullandığımız üç bitki türüne ait su ve metanol ekstraktlarının Fe^{+3} 'ü indirgeme kapasiteleri standart askorbik asit ile karşılaştırıldığı zaman tüm ekstraktların düşük aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir (Şekil 39-41). Bu bulgularımız her üç bitkinin de yüksek oksidatif etkiye sahip olduğu şeklinde değerlendirilmiştir.

Clara *et al.* (2001)'a göre, deri ve mukozadan emilen nikotin, plazma proteinlerine % 5-20 oranında bağlanabilmekte, böylece kanın yapısında meydana gelebilecek değişikliklerle birlikte oksidatif stresi artırarak antioksidan savunma duvarını yıpratabilmektedir (Svenson 1987). Maraş otunun oksidatif stres ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada Kılınç *et al.* (2004), Maraş otunun oksidatif stresi artırdığını, bu durumun da arterioskleroz (damar sertleşmesi) dahil olmak üzere çeşitli sistemik hastalıklara neden olabileceğini belirtmiştir. Ahmad *et al.* (2009) tarafından yapılan bir çalışmada, *D. stramonium* yapraklarına ait su ekstraktının *in vitro* olarak insan kanser hücreleri üzerinde metabolik oksidatif stres yoluyla sitotoksiteyi artırdığı tespit edilmiştir. Yine yapılan bir başka çalışmada, *D. stramonium* L. ve *H. niger* L. türlerinde bulunan skopolamin alkaloidi farelere uygulanmış ve beyin dokusunda oksidatif strese bağlı hasarlar gözlenmiştir (Akkuş 2019).

İnsanlarda baş, boyun ve akciğer kanser hücre hatları 24 ve 48 saat süreyle *D. stramonium* L. yaprak ekstraktına maruz bırakıldığında, klonojenik (*in vitro* olarak hücrenin kendini yenileyebilme ve farklılaşma özelliği) hücre ölümleri önemli ölçüde artmıştır. Hücresel ölümler Ahmad *et al.* (2009)'a göre, oksidatif strese bağlıdır. Oksidatif stresin göstergesi ise hücresel glutatyon miktarındaki azalmadır. Sistin, glutamin ve glisin amino asitlerinden meydana gelen ve temel görevi bağışıklık sistemini güçlendirmek ve bağışıklık sisteminin hastalıklarla daha kolay ve etkili bir şekilde mücadelesini sağlamak olan glutatyon miktarındaki azalma hücresel işlevin bozulması ile doğrudan ilişkilidir (Schafer and Buettner 2001). Tez çalışmasında kullanmış olduğumuz ekstraktlarda bulunan alkaloidler ve onların oksidatif etkili olduklarına dair bulgularımız, daha önce yapılan çeşitli araştırmaların sonuçları ile paralellik göstermektedir.

In vitro MN testi, periferik kan kültürü kullanılarak yapılan kısa süreli test yöntemlerinden birisidir. Bu test yöntemi ile genotoksik ya da mutajenik olabileceği düşünülen kimyasal ajanların çeşitli canlı gruplarında ve özellikle insanlarda mutasyon oluşturma potansiyelleri belirlenebilmektedir. Tüm genotoksikite testlerinde olduğu gibi MN test yönteminde de temel amaç maddelerin genotoksik potansiyelini ve hangi dozlarda bu potansiyele sahip olduklarını belirlemektir.

Tez çalışmamız kapsamında *D. stramonium* L. ve *H. niger* L.'nin tohumlarına ve *N. rustica* L.'nin de yapraklarına ait metanol ve su ekstraktları insan lenfosit hücrelerine farklı dozlarda uygulanmıştır (Bölüm 3). DS_{su} ve HN_{met}'in 10 ppm uygulama grupları dışında diğer tüm uygulama gruplarında (DS_{met}, HN_{su}, NR_{met} ve NR_{su}) doz artışına bağlı olarak MN sayısındaki artış genetik materyalde meydana gelen hasarın göstergesi olarak kabul edilmiştir. Ayrıca tüm uygulama gruplarında NBI değerlerinde gözlenen düşüş de yine bu bitkilerin sitotoksositeye sebep olduğunu göstermektedir (Bölüm 4). Ülker (2011)'e göre, tropan alkaloidleri olarak tanımlanan atropin, skopolamin ve hiyosiyamin gibi etken maddeler insan lenfosit hücrelerinde oksidatif strese dayalı olarak toksik ve genotoksik etkiye sebep olmaktadır. Özellikle metanol ekstraktlarında farklı oranlarda tespit etmiş olduğumuz bu alkaloidlerden kaynaklanan genotoksik ve sitotoksik etkiler, Ülker (2011)'in bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Daha önce yapılan *in vivo* bir çalışmada, *N. rustica* L. kullanıcılarından alınan kan örneklerinde de MN oluşumu gözlenmiştir. Ayrıca yine aynı çalışmada, MN oluşumunun doz-süre etkileşimine bağlı olarak artış gösterdiği de bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımız daha önce yapılan bu çalışmadaki sonuçlarla da uyum göstermektedir (Nağas 2006; Dönbak *et al.* 2007).

Maraş otu kullanan kişilerin yanak içi mukoza hücrelerindeki MN frekansının kontrol grubuna göre oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir (Özkul vd 1997). Benzer bir araştırma Burgaz *et al.* (2000) tarafından yapılmış ve Maraş otu kullanan kişilerin bu kez alt dudak mukozası ve yanak içi mukoza örnekleri incelenmiştir. Ağız içinde Maraş otunun konulduğu iki farklı bölgedeki mukoza hücreleri, MN frekansı bakımından karşılaştırıldığında her iki hücre grubu için MN frekansı bakımından istatistiki olarak fark gözlenmezken bu değerlerin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada Saatçi vd (2008), Maraş otu kullanıcısı, tütün içicisi ve sağlıklı deneklerden alınan DNA örnekleri ile aynı gruplardan alınan yanak içi mukoza hücrelerini incelemişlerdir. Maraş otu tüketicileri ve tütün içicilerinden elde edilen numunelerin hemen hepsinde genel bir genomik hipometilasyonun bulunduğu tespit edilmiştir. MN frekansı da Maraş otu kullanıcıları ve tütün içicilerinde sağlıklı gönüllülere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, tütün içicileri ve Maraş otu kullanıcıları arasında ise istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Bu da hem Maraş otu kullanımının hem de tütün içiciliğinin DNA hipometilasyonunu indüklediğini ve MN oluşum sıklığını artırdığını göstermektedir.

Acartürk (2014) yapmış olduğu çalışmasında, Maraş otu kullanımını alışkanlık haline getirmiş olan kişiler, sigara içenler ve sigara içmeyenler arasında MN'li hücrelerin yüzdesini hesaplamış ve MN frekansının dumansız tütün kullanıcıları ve sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğunu saptamıştır. Sonuç olarak, dumansız tütün delirium, halüsinasyon ve impuls iletiminin kesilmesi gibi tehlikelerden başka genotoksik etkiyi de uyarmaktadır.

H. niger L. ekstraktlarının fareler üzerinde genotoksik etkili olup olmadığını belirlemek için yapılan farklı bir çalışmada, bu bitkiye ait ekstraktın farelerde de MN frekansını artırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca *H. niger* L. ekstraktının farklı uygulama süresi (24, 48 ve 72 saat) ve artan konsantrasyonları Hep-2 (larinks karsinoma hücresi), AMN-3 (Ahmed-Mohamed-Nahi 2003) ve RD (rabdomiyosarkom/yumuşak doku tümörü) kanser hücre hatlarında sitotoksik aktiviteye de sebep olmuştur (Ismeel 2011). Benzeri sitotoksik etkiler *D. stramonium* L. tohumlarından elde edilen metanol ekstraktlarının kullanıldığı MCF-7 meme kanseri hücrelerinde de gözlenmiştir (Iqbal *et al.* 2017).

Daha önce yapılan farklı çalışmalara ait genotoksik testlerin sonuçları da bizim elde ettiğimiz sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Şöyle ki; Maraş otu kullanımının insan periferik lenfositlerinde KA artırdığı ve bu anormalliklerin kullanıcıların yaşı ve kullanım süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (Demirhan, 2006). Dönbak *et al.* (2007) tarafından yapılan benzeri bir çalışmada da Maraş otu tiryakisi kişilerin lenfositlerindeki KA düzeyinin, Maraş otu kullanmamış kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Hem Dönbak *et al.* (2007) hem de Demirhan (2006)'ın elde ettiği sonuçlar, Maraş otu kullanımının potansiyel bir genotoksik indükleyici olduğunu göstermektedir.

Maraş otu kullanımı ve sigara içmenin DNA'ya olası zarar verici etkilerini değerlendirmek için yapılan bir çalışma ile, "*dumansız tütün ürünlerinin kullanımı sigaradan daha az tehlikelidir*" şeklindeki yaygın ve yanlış inancı cevap verilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen verilere göre, dumansız tütünün oral kullanımı sigara içenlerde gözlenen DNA hasarından daha yüksek genotoksik hasara sebep olmuştur. Bu nedenle Sardas *et al.* (2009), Maraş otu kullanım alışkanlığının hafife alınmaması ve bu otun sigaraya asla güvenli bir alternatif olarak görülmemesi gerektiğini ifade etmişlerdir. Tıpkı Maraş otu gibi, *D. stramonium* L. tohumlarına ait metanol ekstraktı da, insan lenfosit hücrelerinde 24. ve 48. saatlerde hücre büyümesini sonlandırmış, DNA hasarlarına yol açarak KKD frekansını artırmıştır (Ülker 2011). Benzeri genotoksik etkiler, *D. stramonium* L.'nin kuru yaprak etanol ve su ekstraktlarının farklı uygulama dozları ve uygulama sürelerine bağlı olarak *Allium*

testinde de gözlenmiştir. Yapılar çalışmaları ile hem Mİ'nin inhibe edildiği hem de toplam KA yüzdesinin arttığı belirlenmiştir (Bal 1995; Şahin 2019). Yine *D. stramonium* L. tohumlarına ait aseton ekstraktı ile yapılan *in vitro* bir araştırmada, bu ekstraktın memeli adenokarsinom (AMN3) ve beyin kanseri hücrelerinde (Merza *et al.* 2010), aynı bitkinin tohumları yerine taze yaprak aseton ekstraktının kullanımı ile de serviks, karaciğer ve meme tümör hücrelerinde sitotoksik etkili olduğu bulunmuştur (Meselhy 2012).

Sunulan tüm literatür bilgileri, alkaloidlere dayalı oksidatif stresin genotoksik etkileri uyardığını göstermektedir. Çeşitli araştırmalarda kullanılan bitkiler ve içerdikleri alkaloidler her ne kadar farklı olsa da tüm kimyasal bileşenler oksidatif strese dayalı olarak genotoksisiteye sebep olmaktadır. Tez çalışmasında kullanılan *D. stramonium* L., *H. niger* L. ve *N. rustica* L. bitkilerinin hem keyif verici/uyuşturucu potansiyele hem de genotoksik etkilere sahip olduğu bulguları (Bölüm 4) literatür bilgileri ile uyumludur.

Ülkemizde uyuşturucu maddelerle mücadele etmek için hazırlanan kanuni düzenlemeler birçok farklı mevzuatta yer alsa da, bu kapsamda hazırlanmış temel düzenlemelerin bazılarından bahsetmek gerekir.

5237 sayılı Türk Ceza Kanunu (TCK)'nın 188. Madde'sine göre; uyuşturucu veya uyarıcı madde imali ve ticaretinin yapılması yasaklanmıştır. TCK Md. 190 uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanılmasını kolaylaştıranlara cezai yaptırım uygulamaktadır. TCK Md. 191 ise kullanmak için olsa dahi uyuşturucu veya uyarıcı maddeyi satın almayı, kabul etmeyi veya bulundurmayı yasaklamıştır.

2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun'un 3. Madde'sine göre; Bilerek esrar yapmak için kenevirin ekilmesi ve her ne şekilde olursa olsun esrarın hazırlanması, ithali, ihracı ve satışı yasaklanmıştır. Kenevir ekimi ve yetiştiriciliği ise izne bağlıdır. Bununla beraber ülkemiz, dünyada geleneksel haşhaş üreticisi ve tıbbi amaçlı haşhaş kökenli alkaloid tedarikçisi olarak kabul edilmektedir. Haşhaş ekilecek bölgeler Bakanlar Kurulunca tayin edilmektedir. Bakanlar Kurulunca tespit edilen yerlerin dışında ne maksatla olursa olsun haşhaş ekilmesi yasaklanmıştır. İzne tabi olup ruhsatlı ekimi yapılan haşhaş, 3298 sayılı Uyuşturucu Maddelerle İlgili Kanun ve bu kanuna istinaden çıkarılan "Haşhaşın Ekimi, Kontrolü, Toplanması, Değerlendirilmesi, İmhası, Satın Alınması, Satılması, İhracı ve İthali Hakkında Yönetmelik" hükümlerine göre kontrol altına alınmakta ve denetimi Toprak Mahsulleri Ofisi ve Genel Kolluk güçlerince yapılmaktadır.

Haşhaş ve kenevir kadar uyuşturucu potansiyele sahip olmayan ancak keyif verici ve halüsinojenik etkileri bulunan çeşitli bitkilerin zararlı, tehlikeli ve öldürücü özelliklerinin de bilinmesine karşın, bunların yetiştirilmesi, taşınması, alınması, satılması ve kullanılması gibi eylemlerde adli olarak sınırlandırma, denetim, kontrol veya yasaklayıcı bir tedbir bulunmamaktadır. *D. stramonium* L., *H. niger* L. ve *N. rustica* L. gibi bitkilerin içeriklerinde bulundurdıkları etken maddeler ile oksidatif ve genotoksik potansiyelleri, çalışmalarımız kapsamında belirlenmiştir. Bu tür bitkilerin insanlara verdiği/verebileceği zararlar düşünüldüğünde, resmi kurumların harekete geçip yasal birtakım tedbirlerin almasının elzem olduğunu söyleyebiliriz.



KAYNAKLAR

- Acartürk, T.O., 2014. Mikrocerrahide perioperatif risk faktörü olarak bir dumansız tütün formu “Maraş Tozu”. El ve Mikrocerrahi Dergisi, 7(1), 146–148.
- Ahmad, I.M., Abdalla M.Y., Mustafa N.H., Qnais E.Y., and Abdullac, F.A., 2009. *Datura* aqueous leaf extract enhances cytotoxicity via metabolic oxidative stress on different human cancer cells. Jordan Journal of Biological Sciences, 2(1), 9-14.
- Akkuş, Y., 2019. Aç Farelere Skopolamin Uygulanması ve Yem Verilmesi ile Oluşan Konvülsiyonlarda Mk-801’in Beyin Dokusundaki Oksidatif Stres, İnflamasyon ve Ghrelin Düzeylerine Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Anwar, W.A., Salama, S.I., Serafy, M.M., Hemida, S.A. and Hafez, A.S., 1994. Chromosomal aberrations and micronucleus frequency in nurses occupationally exposed to cytotoxic drugs. Journal of Mutagenesis, (4), 315-317.
- Apak, R., Güçlü, K., Demirata, B., Özyürek, M., Çelik, S.E., Bektaşoğlu, K.I. and Özyurt, D., 2007. Comparative evaluation of various total antioxidant capacity assays applied to phenolic compounds with the cuprac assay. Journal of Molecules, (12), 1496-1547.
- Ay, B., 2019. Temiz Toplum Derneği: Türkiye'deki uyuşturucu kullanma yaşı 8'e düştü, İstanbul'da da 200 bin bağımlı var. <https://t24.com.tr/haber/turkiye-deki-uyusturucu-kullanma-yasi-8-e-dustu,831044>, (12.11.2019).
- Babaoğlu, A.N., 1997. Uyusturucu ve Tarihi. Kaynak Yayınları, 217, İstanbul.
- Bal, Ş., 1995. *Datura stramonim* L. ve *Urginea maritima* L. Özsularının *Allium cepa* L. Kök Ucu Mitozu Üzerinde Sitolojik Etkileri. Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Bania, T.C., Chu, J., Bailes, D. and O'Neill, M., 2004. Jimson weed extract as a protective agent in severe organophosphate toxicity. Journal of Academic Emergency Medicine, 11(4), 335-338.
- Barale, R., Chelotti, L., Davini, T., Del Ry, S., Andreassi, M.G., Ballardini, M., Bulleri, M., He, J., Baldacci, S., Di Pede, F., Gemignani, F. and Landi, S., 1998. Sister chromatid exchange and micronucleus frequency in human lymphocytes of 1,650 subjects in an Italian population: II. Contribution of sex, age, and lifestyle. Journal of Environmental Molecular Mutagenesis, 31(3), 228-242.
- Baytop, T., 1984. Türkiye’de bitkiler ile tedavi. İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, (3255), 182-183.
- Bektaş, H., 1991. Uyuşturucu Batağı. Milliyet Yayınları, 206, İstanbul.
- Bendich, A., 1993. Symposium; antioxidants, immune response, and animal function. Journal of Dairy Science, (76), 2789-2794.
- Booth, M., 1996 Haşhaşdan Eroine Uyuşturucunun 6000 Yıllık Öyküsü, Acar Matbaacılık, 312, İstanbul.

- Boumba, V.A., Mitselou, A. and Vougiouklakis, T., 2004. Fatal poisoning from ingestion of *Datura stramonium* seeds. *Journal of Veterinary and Human Toxicology*, 46(2), 81-82.
- Bouziri, A., Hamdi, A., Borgi, A., Hadj, S.B., Fitouri, Z., Menif, K. and Jaballah, N.B., 2011. *Datura stramonium* L. poisoning in a geophagus child: a case report. *International Journal of Emergency Medicine*, 4(1), 31.
- Burgaz, S., Ok, İ., Uysal, B.T. and Karakaya, A.E., 2000. Monitoring of genotoxic damage in smokeless tobacco (Maraş powder) consumers using micronucleated oral cells. *Journal of Biomarkers*, (5), 219-224.
- Caccetta, R.A., Burke, V. and Mari, T.A., 2001. Red wine polyphenols, in the absence of alcohol, reduce lipid peroxidative stress in smoking subjects. *Journal of Free Radical Biology and Medicine*, 30(6), 636-642.
- Chowanski, S., Adamski Z., Marciniak, P., Rosinski, G., Büyükgüzel, E., Büyükgüzel, K., Falabella, P., Scrano L., Ventrella, E., Lelario F., Sabino A. and Bufo A., 2016. Review of bioinsecticidal activity of Solanaceae alkaloids. *Journal of Toxins*, 8(60), 14-28.
- Choy, W.N., 2001. *Genetic Toxicology and Cancer Risk Assessment*. Marcel Dekker INC., 390, New York.
- Cicchetti, R., Bari, M. and Argentin, G., 1999. Induction of micronuclei in bone marrow by two pesticides and their differentiation with crest staining: an *in vivo* study in mice. *Journal of Elsevier Mutation Research*, 439(2), 239-248.
- Ciechomska, M., Woźniakiewicz, M., Machlowska, K., Klepacki, P. and Kościelniak, P., 2019. Differentiation of Solanaceae psychoactive plants based on GC-MS analysis supported by chemometric tools. *Microchemical Journal*, (150), 104098.
- Clara, J.G., Coelho, C., Breitenfeld, L. and Siqueira, C., 2001. Acute effects of tobacco and vascular risk modulated by genetic factors. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. (20), 103-109.
- Cordell, G.A., 2001. *The Alkaloids*. Academic Press, (57), 291, San Diego.
- Countryman, R.I. and Heddle J.A., 1976. The production of micronuclei from chromosome aberration in irradiated cultures of human lymphocytes. *Journal of Elsevier Mutation Research*, (41), 321-332.
- Çakatay, U. ve Kayalı, R., 2006. Serbest radikal biyokimyasının tarihsel süreçteki gelişimi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, (37), 162-167.
- Çavdar, C., Sifil, A. ve Çamsarı, T., 1997. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi*, 3(4), 92-95.
- Davis, D.L. and Nielsen, M.T., 1999. *Tobacco: Production, Chemistry and Technology*. Wiley-Blackwell Science, 467, Oxford.
- Davis, P.H., 1982. *Flora of Turkey*. Edinburgh University Press, 572, Edinburgh.
- DEA, Drug Enforcement Administration 2005. *Drugs of Abuse*. U.S. Department of Justice, 31, USA.
- Demirel, S. ve Zamani, A.G., 2002. Mikronükleus tekniği ve kullanım alanları. *Genel Tıp Dergisi*, 12(3), 123-127.
- Demirhan, I., 2006. *Maraş Otu Kullanımının Kromozom Anormallikleri Üzerine Etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.

- Diaz, G.J., 2015. Toxicosis by plant alkaloids in humans and animals in Colombia. *Journal of Toxins*. (7), 5408–5416.
- Dönbak, L., Çelik, M., Demirhan, İ. and Nagas, S., 2007. Genotoxic damage in Maraş powder users from Kahramanmaraş province of Turkey. *Russian Journal of Genetics* (43)5, 513-517.
- Duncan, D.F. and Gold, R.S., 1982. *Drugs and the Whole Person*. John Wiley and Sons, 260, New York.
- EGM, 2010. İçişleri Bakanlığı Bağımlılık Yapıcı Maddeler ve Bağımlılıkla Mücadelede Ulusal Politika ve Strateji Belgesi'nin Uygulanması İçin (2010 – 2012) Eylem Planı. Emniyet Genel Müdürlüğü Eğitim Dairesi Başkanlığı Basımevi, s.5, Ankara.
- EMCDDA, European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction, 2009. The State of the Drug Problem in Europe. Annual Report, 50, Lisbon.
- Erhan, Ç., 1996. Beyaz Savaş-Türk Amerikan İlişkilerinde Afyon Sorunu, Bilgi Yayınevi, (19), 194, Ankara
- Erkal, H., Özyurt, Y. ve Arıkan, Z., 2006. Yaşlı hastada (*Hyoscyamus niger*) sonrası antikolinergik sendrom. *Turkish Journal of Geriatrics*, 9(3), 188-191.
- Falck, G., Catalan, J. and Norppa, H., 1997. Influence of culture time on the frequency and contents of human lymphocyte micronuclei with and without cytochalasin-B. *Mutation Research*, 392(1-2), 71-79.
- Fenech, M. and Morley, A.A., 1985. Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Journal of Mutation Research*, 147(1-2), 29-36.
- Fenech, M., 2000. The *in vitro* micronucleus technique. *Journal of Mutation Research*, 455(1-2), 81-95.
- Frankel, E.N. and Meyer, A.S., 2000. The problems of using one-dimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, (80), 1925-1941.
- Friedman, M. and Levin, C.E., 1989. Composition of Jimson weed (*Datura stramonium*) seeds. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, (37), 998-1005.
- Hancı, İ.H., 2018. Türk Profesörün Ölümüyle Gündeme Geldi: Skopolamin nedir?. <https://www.gidahatti.com/turk-profesorun-olumuyle-gundeme-geldi-skopolamin-nedir> 137286/, (8.12.2020).
- Hassine, T., Mansour, A. and Hammami, S., 2013. Case report of fatal poisoning by *Nicotina tabacum* in cattle in Tunisia. *Revue de Medecine Veterinaire*, (164), 141-144.
- Heathcock, C.H., Kath, J.C. and Ruggeri, R.B., 1995. Daphniphyllum alkaloids. *Organic Chemistry Journal*, 60(5), 1120-1130.
- Hoffman, G.R., 1991. *Genetic Toxicology*. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. Pergamon Press, 201-225, New York.
- Indhumathi, T., Mohandass, S. and Shibi, A., 2014. Acute toxicity study of ethanolic extract of *Solanum incanum* L. Fruit. *Asian Journal of Pharmaceutial and Clinical Research*, (7), 98–100.
- IPCS, 1985. Guide to Short-Term Test for Detecting Mutagenic and Carcinogenic Chemicals. World Health Organization, IPCS Publications, 208, Geneva.

- Iqbal, S., Sivaraj, C. and Gunasekaran, K., 2017. Antioxidant and anticancer activities of methanol extract of seeds of *Datura stramonium* L. free radicals and antioxidants. *Journal of Free Radicals and Antioxidants* 7(2), 184–189.
- Isaka, T., Hasegawa, M. and Toshima H., 2011. Biomimetic cyclization of epoxide precursors of indole mono-, sesqui-, and diterpene alkaloids by lewis acids. *Journal of Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 75(11),110511,1-10.
- Ismeel, A.O., 2011. Cytogenetic and Cytotoxic Studies on the Effect of Phytoinvestigated Active Compounds of *Hyoscyamus niger*. Doctoral Thesis, Biotechnology Science Institute, Baghdad.
- İnterpol, 1994. Drugs. <http://www.interpol.int/contentinterpol>, (25.10.2014).
- Kan, Y., 1998. Boru Çiçeği (*Datura stramonium* L.)’nin Botanik Varyetelerinin Yaprak, Tohum ve Alkaloid Verimleri Üzerine Araştırmalar. Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Karadaş, S., Güler, A., Şahin, M. ve Behçet L., 2012. 32 haftalık gebede banotu zehirlenmesi. *Van Tıp Dergisi*, 19(1), 36-38.
- Karla, J., Chaudhary, A.K. and Prasad, K., 1991. Increased production of oxygen free radicals in cigarette smokers, *International Journal of Experimental Pathology*, (72), 1-7
- Kartal, M., 1991. *Nicotiana rustica* L. Alkaloidleri Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Kasatura, İ., 1998. Gençlik ve Bağımlılık. Evrim Yayınevi, 103-104, İstanbul.
- Kaya, A., Satıl, F. and Aslan, M., 2016. Seed morphology of the genus *Hyoscyamus* L. in Turkey and its systematic significance. *Journal of Acta Microscopica*, 25(2), 48-55.
- Khanra, S., Khess, C.R.J. and Srivastava, N., 2015. Chronic non-fatal *Datura* abuse in a patient of paranoid schizophrenia: A case report. *Journal of Addictive Behaviors*, (43), 39-41.
- Kılınç, K., 1985. Oksijen radikalleri: Üretilmeleri, fonksiyonları ve toksik etkileri. *Biyokimya Dergisi*, X(2), 60-89.
- Kılınç, M., Okur, E., Kurutaş, E.B., Güler, F.I. and Yıldırım, I., 2004. The effects of Maraş powder on oxidative stres in users. *Cell Biochemistry and Function*, (22), 233-236.
- KOMDB, 2002. Kaçakçılık ve Organize Suç Terimleri / Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Rehberi EGM – KOMDB Yayınları, (4),7-84-145-169-290.
- KOMDB, 2007. Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Kitapçığı. Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Daire Başkanlığı Yayınları, 18.
- Köknel, Ö., 1976. İnsanlık Tarihi Boyunca Uyuşturucu Madde Sorunları, Gelişim Yayınları, Çelik Cilt Matbaası, 470, İstanbul.
- Köksal, N., İnanç F. ve Kılınç, M., 2004. Sigara ve dumansız tütün kullananlarda serum adenosin deaminaz düzeyleri. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2(3):7-11.
- Kurtoğlu, S., 1992. Zehirlenmeler Teşhis ve Tedavi. Erciyes Üniversitesi Yayınları, 471, Kayseri.
- Kültür Bakanlığı, 1988. Türk Halk Hekimliği Sempozyumu Bildirileri, Ankara.
- Maffei, F., Forti, G.C., Castelli, E., Stefanini, G.F., Mattioli, S. and Hrelia, P., 2002. Biomarkers to assess the genetic damage induced by alcohol abuse in human lymphocytes. *Journal of Mutation Research*, 514(1-2), 49-58.

- Marnett, L.J. and Plastaras, J.P., 2001. Endogenous DNA damage and mutation. *Journal of Trends Genetic*, (17), 214-221.
- Merza, A.H., Al-Jeboori, K.Z. and Yaseen N.Y., 2010. Cytotoxic effect of *Datura stramonium* extract on cancer cell lines. *Iraqi Journal of Veterinary Medicine*, 34(1), 131-138.
- Meselhy, K.M., 2012. Cytotoxic and insect-repellent activities of surface flavonoids from *Datura stramonium* L. grown in Egypt. *Life Science Journal*, 9(4), 3154-3158.
- Miraldi, E., Masti, A. and Ferri, S., 2001. Distribution of hyoscyamine and scopolamine in *Datura stramonium*. *Journal of Fitoterapia*, (72), 644-648.
- Montcriol, A., Kenane, N., Delort, G., Asengio, Y. and Palmier, B., 2007. Intentional *Datura stramonium* intoxication: an unknown etiology of mydriasis. *Annales Francaises D'Anesthesie Reanimation-Journal*, (2), 810-813.
- Nağaş, S., 2006. Maraş Otu Kullanımının MN Düzeyine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- Nalbantoğlu, A., Aslan, M.T., Samancı, N. ve Taş, D.Y., 2017. *Datura stramonium* zehirlenmesi sonucu antikolinergik sendrom: İki olgu sunumu. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 48(4),173-176.
- Neri, M., Fucic, A., Knudsen, L.E., Lando, C., Merlo, F. and Bonassi, S., 2003. Micronuclei frequency in children exposed to environmental mutagens: a review. *Journal of Mutation Research*, 544(2-3), 243-254.
- Nishiyama, Y., Iwasa, K., Okada, S., Takeuchi, S., Moriyasu, M., Kamigauchi, M., Koyama, J., Takeuchi, A., Tokuda, H., Kim, H.S., Wataya, Y., Takeda, K., Liu, Y.N., Wu, P.C., Bastow, K.F., Akiyama, T., and Lee, K.H., 2010. Geranyl derivatives of isoquinoline alkaloids show increased biological activities. *Journal of Heterocycles*, 81(5), 1193-1229.
- Nomura, T. and Bishop G.J., 2006. Cytochrome P450s in plant steroid hormone synthesis and metabolism. *Phytochemistry Reviews-Journal*, 5(2-3), 421-432.
- Ohnishi, T., Yokota, T. and Mizutani M., 2009. Insights into the function and evolution of P450s in plant steroid metabolism. *Phytochemistry Reviews-Journal*, 70(17-18),1918.
- Onedio, 2014. 10 Maddede Bonzai: Neden Yaygınlaştı, Zararları Nelerdir, Nasıl Kurtulunur?. <http://onedio.com/haber/10-maddede-bonzai-neden-yayginlasti-zararlari-nelerdir-nasil-kurtulunur--335299>, (27.06.2015).
- OWD, 2019. Our World in Data, Drug Use Prevalence by Age. <https://ourworldindata.org/grapher/prevalence-of-drug-use-disorders-by-age>, (27.06.2019)
- Oyaizu, M., 1986. Studies on product of browning reaction prepared from glucose amine. *Japan Journal of Nutrition*, (44), 307-315.
- Ögel, K., 1997. Uyuşturucu Maddeler ve Bağımlılık. İletişim Yayıncılık, 99. İstanbul.
- Özkaya, A.K., Güler, E., Karabel, N., Namlı, A.R. and Göksüğü, Y., 2015. *Datura stramonium* poisoning in a child. *The Turkish Journal of Pediatrics*, (57), 82-84.
- Özkul, Y., Dönmez, H., Erenmemişoğlu, A., Demirtaş, H. and İmamoğlu, N., 1997. Induction of micronuclei by smokeless tobacco on buccal mucosa cells of habitual users. *Journal of Mutagenesis*, (12), 285-287.

- Paçacı, S.D., 2003. Ağız otu (*Nicotiana rustica*)'nun serum sialik asit düzeyine etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kahramanmaraş.
- Peace, B.E. and Succop, P., 1999. Spontaneous micronucleus frequency and age: what are normal values? *Journal of Mutation Research*, 425(2), 225-230.
- Pelevina, I.I., Aleshchenko, A.V., Gotlib, V., Kudriashova, O.V., Semenova, L.P. and Serebrianyi, A.M., 2005. Effect of low dose irradiation on the reaction of blood lymphocytes of individuals with the somatic diseases. *Radiation Biology Radioecology-Journal*, 45(4), 412-415.
- Pereira, C.A. and Nishioka, S.D., 1994. Poisoning by the use of *Datura* leaves in a home made toothpaste. *Journal of Toxicology Clinical Toxicology*, (32), 329-331.
- Pınarcı, M., 2005. Özel Güvenlik Mevzuatı ve Hizmetleri, Uyuşturucu Narkotik Madde Bilgileri. Adalet Yayınevi, 387, Ankara.
- Saatçi, Ç., Özkul, Y., Tahiri, S., Çağlayan, A.O., Turhan, A.B. ve Dünder, M., 2008. Maraş tozunun insan bukkal dokusunda DNA metilasyonu ve mikronükleus oluşumu üzerine etkisi. *Toksikoloji ve Çevre Sağlığı Dergisi*, A71(6), 396-404.
- Salmaner, H., 2003. Suç Yeri İncelemesi. Elif Matbaacılık, 135, Şanlıurfa.
- Sardas, S., Çimen, B., Karşlı, S., Yurdun, T. and Dönbak, L., 2009. Comparison of genotoxic effect between smokeless tobacco (Maraş powder) users and cigarette smokers by the alkaline comet assay. *Journal of Human and Experimental Toxicology*, 28(4), 214-219.
- Saygı, Ş., 2003. Deneysel toksikolojide toksisite testleri ve test sonuçlarının önemi. *Gülhane Tıp Dergisi*, (45), 291-298.
- Schafer, F.Q. and Buettner G.R., 2001. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radical Biology Medicine Journal-Elsevier*, (30), 119-212.
- Sevil, H.T., 1998. Uyuşturucu Bağımlılığı. Sabev Yayınları, (3), 40-54, Ankara.
- Siebert, D.J., 2005. Frequently Asked Questions, www.sagewisdom.org, (29.09.2005).
- Spina, S.P. and Taddei, A., 2007. Teenagers with Jimson weed (*Datura stramonium*) poisoning. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 9(6), 467-469.
- Spoerke, D.G., Hall, A.H., Dodson, C.D., Stermitz, F.R., Swanson, C.H. and Jr-Rumack, B.H., 1987. Mystery root ingestion. *Journal Emergency Medicine*, (5), 385-388.
- Sun, Y., Zhao, Y., Wang, L., Lou, H. and Cheng, A., 2012. Cloning and expression analysis of squalene synthase, a key enzyme involved in antifungal steroidal glycoalkaloids biosynthesis from *Solanum nigrum*. *Drug Discoveries and Therapeutics*. 6(5), 242-248.
- Sütlüpınar, N., 1997. Bitkisel Uyuşturucular ve Uyarıcılar, Türkiye’de Uyuşturucu Madde Sorunları. Rem Matbaacılık, 71, İstanbul.
- Svenson, C.K., 1987. Clinical pharmacokinetics of nicotine. *Journal of Clinical Pharmacokinetics*, (12), 30-40.
- Şahin, A., 2019. Çanakkale ili doğal yayılışlı *Datura stramonium* L. (Solanaceae) Taksonunun Morfolojik, Anatomik, Genotoksik Özellikleri Üzerine Çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çanakkale.

- Şanlıdağ, B., Derinöz, O. and Yıldız, N.A., 2014. Case of pediatric age anticholinergic intoxication due to accidental *Datura stramonium* ingestion admitting with visual hallucination. The Turkish Journal of Pediatrics, 56(3), 313-315.
- Şenel, A.T., 1973. Modern Soruşturma Teknikleri. Emel Matbaacılık, 375-431, Ankara.
- Tarhan N. ve Nurmedov S., 2011. Bağımlılık Sanal veya Gerçek. Timaş Yayınları, 212, İstanbul.
- Taşanlar, M.O., 1983. Koruyucu ve Önleyici Bir Örgütlenme Açısından Uyuşturucu Madde Sorunu. Basılmamış Uzmanlık Tezi, Türkiye ve Ortadoğu Amme İdaresi Enstitüsü, Ankara.
- Temür, N., 2006. Çam, Kavak, Söğüt ve Armut Ağaçları Üzerinde Yetişen Ökse Otu (*Viscum album* L.) Bitkilerinin Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat.
- Thierens, H., Vral, A. and De Ridder, L., 1996. A cytogenetic study of radiological workers: effect of age, smoking and radiation burden on the micronucleus frequency. Journal of Mutation Research, 360(2), 75-82.
- Tucker, J. and Preston, R.J., 1996. Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges, and cancer risk assessment. Journal of Mutation Research, (365), 147-159.
- Tutanç, L., 2009. Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi ile Eroin, Kokain, Amfetamin Grubu Maddelerin Birlikte Analizi için Yöntem Geliştirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Tuzcular, E., 1999. Zararlı Alışkanlıklar ve Etkin Kurtulma Yöntemleri. Altın Kitaplar Yayınevi, 96, İstanbul.
- Uddin, F., Hossain, M.A., Das, R., Rahman, M.M., Ahmad, S.U., Akanda, M.R. and Islam, M.S., 2017. Evaluation of toxic effects of *Datura* leaves (*Datura stramonium*) in rat. International Journal of Agriculture and Environmental Research, 3(4), 3486-3495.
- Urich, R.W., Bowerman, D.L., Levisky, J.A. and Pflug, J.L., 1982. *Datura stramonium*: a fatal poisoning. Journal Forensic Science, 27(4), 948-954.
- Ülker, Z., 2011. Cytotoxic and Genotoxic Effects of *Datura stramonium* Extracts on Cultured Human Lymphocytes. Master Thesis, Institute of Science and Engineering, İstanbul.
- Valdes, L.J., Diaz J.L. and Ara G.P., 1983. Ethnopharmacology of Ska Maria Pastora (*Salvia divinorum* Epling and Jativa-M). Journal of Ethnopharmacology, (7), 287-312.
- Van Wyk, B. E., Van Heerden, F. And Van Oudtshoorn B., 2002. Poisonous Plants of South Africa. Briza Publications, 86-87, South Africa.
- Van Wyk, B. E., Van Oudtshoorn B. and Gericke N., 1997. Medicinal Plants of South Africa. Briza Publications, 102-103, South Africa.
- Vanderhoff, B.T. and Mosser, K.H., 1992. Jimson weed toxicity: management of anticholinergic plant ingestion. American Family Physician, 46(2), 526-530.
- Vardarlı, T., 2006. Kaçakçılık Mevzuatı. Kaçakçılık ve Organize Suçlarla Mücadele Şube Müdürlüğü Yayını, 21.

- Volders, M.K., Elhajouji, A., Cundari, E. and Van Hummelen, P., 1997. The *in vitro* micronucleus test: a multi-endpoint assay to detect simultaneously mitotic delay, apoptosis, chromosome breakage, chromosome loss and non-disjunction. *Mutation Research*, 392(1), 19-30.
- Vural, N., 2005. Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, (73), 659.
- Willis, D.N., Popovech, M.A., Gany, F., Hoffman, C., Blum, J.L., and Zelikoff, J.T., 2014. Toxicity of gutkha, a smokeless tobacco product gone global: Is there more to the toxicity than nicotine? *International Journal of Environmental Research Public Health*, (11), 919-933.
- Yavuz S., Ural S.G., Çeltik E. ve Yazıcıoğlu D., 2016. *Datura stramonium* zehirlenmesi: Olgu sunumu. *Kocaeli Medical Journal*, 5(3):49-52.
- Yıldırım F., 2015. Maraş Otu Kullanımı ile Kişilik Yapısı Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi. Uzmanlık Tezi, Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş.
- Yiğenoğlu, A., 2007. Eser Element Tayini ile Ban Otu Bitkisinin Yetiştigi Bölgenin Tahmini. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Young, R.R., 2002. Genetic toxicology: web resources. *Journal of Toxicology*, (173), 103-121.
- Zeiger, E., 2004. History and rationale of genetic toxicology testing: an impersonal, and sometimes personal, view. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, (44), 363-371.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı:	Hüsnü Bayam
Doğum tarihi:	
Doğum Yeri:	
Uyruğu:	T.C.
Adres:	Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kriminalistik Ana Bilim Dalı
Tel:	
E-mail:	
Eğitim	
Lise:	İstanbul Tuna Lisesi
Lisans:	Balıkesir Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü
Yüksek lisans:	Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Kriminalistik Ana Bilim Dalı (2021)
Tezden Üretilmiş Yayınlar	
Ejons 8. International Journal on Mathematics, Engineering & Natural Sciences, Conference Book, s. 1-6.	