

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANA BİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI

KETEN TOHUMU VE FİTOTERAPİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. İrem YENER

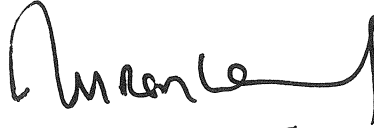
Tez Danışmanı
Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ

ANKARA
Haziran 2011

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Farmakognozi Ana Bilim Dalı Fitoterapi Programı
Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi : 21/06/2011



**İmza
Prof. Dr. Turhan BAYKAL
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı**



**İmza
Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ
Gazi Üniversitesi**



**İmza
Prof. Dr. Fatih DEMİRCİ
Anadolu Üniversitesi**

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
İçindekiler	ii
Şekiller Listesi	vi
Tablolar Listesi	vii
Kısaltmalar Listesi	ix

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
-------------------------------	----------

2. GENEL BİLGİLER	3
--------------------------------	----------

2.1. Botanik Bölüm	5
--------------------------	----------

2.1.1. Linaceae Familyası	5
---------------------------------	----------

2.1.2. <i>Linum</i> L. Cinsi	5
------------------------------------	----------

2.1.3. <i>Linum usitatissimum</i> L.....	6
--	----------

2.1.4. <i>Linum</i> Türlerine Ülkemizde Verilen İsimler.....	6
--	----------

2.1.5. Diğer Dillerdeki İsimleri	8
--	----------

2.2. Kimyasal Bölüm.....	10
--------------------------	-----------

2.2.1. Sabit Yağ İçeriği	10
--------------------------------	-----------

2.2.2. Lignanlar	14
------------------------	-----------

2.2.3. Poliholozitler	16
-----------------------------	-----------

2.2.4. Protein Yapısındaki Maddeler	17
---	-----------

2.2.5. Siyanogenetik Glikozitler	20
--	-----------

2.2.6. Steroller	23
------------------------	-----------

2.2.7. Flavonoitler	25
---------------------------	-----------

2.2.8. Fenolik asitler	25
------------------------------	-----------

2.2.9. Mineraller	26
2.2.10. Diğer Bileşikler	28
2.3. <i>Linum</i> Türlerinin Halk Arasındaki Kullanılışı ve Biyolojik Etkileri Üzerindeki Çalışmalar	29
2.3.1. <i>L. usitatissimum</i> 'un Yurdumuzda Halk Arasındaki Kullanılışı	29
2.3.2. Diğer <i>Linum</i> Türlerinin Yurdumuzda Halk Arasındaki Kullanılışları	31
2.3.3. Çeşitli <i>Linum</i> Türlerinin Yurt Dışında Halk Arasındaki Kullanılışları	31
2.3.4. Keten Tohumunun Biyolojik Etkileri Üzerinde Yapılmış Olan Çalışmalar	32
2.3.4.1. Antibakteriyel ve Antifungal Etki	32
2.3.4.2. Antioksidan Etki	33
2.3.4.3. Diyabet Üzerine Etki	35
2.3.4.4. Fetus ve Gelişimi Üzerine Etki	37
2.3.4.5. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etki	39
2.3.4.6. İmmünosupresif Etki	40
2.3.4.7. Kanser Üzerine Etki	41
2.3.4.7.1. Kolon Kanseri	41
2.3.4.7.2. Melanoma	43
2.3.4.7.3. Meme Kanseri	44
2.3.4.7.4. Trofoblastik Tümör.....	50
2.3.4.8. Karaciğer Üzerine Etki.....	50
2.3.4.9. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etki	54

2.3.4.10. Kemik Metabolizması Üzerine Etki	65
2.3.4.11. Östrojenik Etki	67
2.3.4.12. Prostat Üzerine Etki	73
2.3.4.13. Renal Fonksiyonlar Üzerine Etki	74
2.3.4.14. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etki	74
2.3.4.15. Sitotoksik Etki	74
2.3.4.16. Toksik Etki	75
2.3.5. Keten Tohumunun Kullanılışı	77
2.3.5.1. Kullanıldığı Rahatsızlıklar	78
2.3.5.2. Doz ve Uygulama Şekli	78
2.3.5.3. Kullanımında Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar ...	79
2.3.5.4. Kontrendikasyonlar	80
2.3.5.5. Yan Etkiler	80
2.3.5.6. Gebelik ve Laktasyon Döneminde Kullanımı	81
2.3.5.7. Araç ve Makine Kullanımı Üzerine Etki	81
2.3.5.8. İlaç ve Besinlerle Etkileşimleri	81
2.3.5.9. Doz Aşımı	82
2.3.5.10. Saklama Koşulları	82
3. GEREÇ ve YÖNTEM	83
3.1. Keten Tohumu Örnekleri	83
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	84
3.3. Deneylerin Yapılışı	84
3.3.1. Tohumların En, Boy ve Kalınlıkları	84
3.3.2. Yabancı Madde Tayini	84

3.3.3. Şişme İndisi Tayini	85
3.3.4. Kurutmada Kayıp Miktar Tayini	86
3.3.5. Bütün Kül Miktar Tayini	86
4. BULGULAR	87
4.1. Tohumların En, Boy ve Kalınlıkları	87
4.2. Yabancı Madde Tayini.....	88
4.3. Şişme İndisi Tayini.....	91
4.4. Kurutmada Kayıp Miktar Tayini	92
4.5. Bütün Kül Miktar Tayini	93
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	94
6. ÖZET	104
7. SUMMARY	106
8. KAYNAKLAR	108
9. EKLER	132
EK.1. FARMAKOPE MONOGRAFI (Avrupa Farmakopesi 7.0).....	132
EK.2. TEŞEKKÜR	134
10. ÖZGEÇMİŞ	135

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: <i>Linum usitatissimum</i> L.....	9
Şekil 2: Keten tohumunun başlıca yağ asitleri olan α -linolenik asit, linoleik asit ve oleik asitin kimyasal formülü.	12
Şekil 3: Keten tohumu lignanlarından bazılarının kimyasal formülleri.	15
Şekil 4: Keten tohumunda bulunan siyanogenetik glikozit yapısındaki maddeler.	21
Şekil 5: Keten tohumunda bulunan çeşitli sterollerin formülleri.....	23
Şekil 6: Keten tohumu lignanlarının bağırsaklarda memeli lignanlarına dönüşümü.	68
Şekil 7: 17 β -östradiolün kimyasal yapısı.....	68
Şekil 8: Kahverengi ve sarı renkteki birer çalışma materyalinin görüntüsü.	77
Şekil 9: Şişme indisi tayininde kullanılan özel mezür	85
Şekil 10: Çalışmada kullanılan keten tohumu örneklerinin genel görünüşü.	87
Şekil 11: Keten tohumu örneklerinde tespit edilen bazı yabancı maddeler.....	90

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: <i>L. usitatissimum</i> bitkisine Türkiye’de verilen isimler.....	7
Tablo 2: Çeşitli ülkelerde üretilen keten tohumlarının sabit yağ içeriği.....	11
Tablo 3: Keten tohumunda bulunan lignan türevi maddeler.....	14
Tablo 4: Çeşitli çalışmalarda keten tohumunda ve yağında tespit edilen fitosteroller ve miktarları.....	24
Tablo 5: Yağı alınmış çeşitli keten tohumu küspelerinin mineral içerikleri	26
Tablo 6: Altı farklı <i>L. usitatissimum</i> varyetesinin tohumlarının ortalama mineral miktarları.	27
Tablo 7: Ülkemizde yapılan bir çalışmadaki keten tohumu örneğinin ortalama bakır, demir, mangan, çinko ve kadmiyum miktarı.	28
Tablo 8: <i>L. usitatissimum</i> ’un yurdumuzda halk arasındaki kullanılışları....	30
Tablo 9: Diğer bazı <i>Linum</i> türlerinin yurdumuzda halk arasındaki kullanılışları	31
Tablo 10: Keten tohumu örneklerinin alındığı semtler ve örnek numaraları	83
Tablo 11: Keten tohumu örneklerinin en, boy ve kalınlıkları.	88
Tablo 12: Keten tohumu örneklerinin içerdiği yabancı madde miktarları	89
Tablo 13: Keten tohumu örneklerinin şişme indisi değerleri.....	91

Tablo 14: Keten tohumu örneklerinin kurutmada kayıp miktarları	92
Tablo 15: Keten tohumu örneklerinin bütün kül miktarları	93
Tablo 16: Keten tohumunun 2000-2011 yılları arasında başlıca ithal edildiği ülkeye ait dış ticaret verileri.....	98

KISALTMALAR LİSTESİ

CCl₄ : Karbon tetraklorür

Cd : Kadmiyum

Cu : Bakır

DPPH : 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil

ESCO: The European Scientific Cooperative on Phytotherapy

Fe : Demir

HCN : Hidrojen siyanür

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LD₅₀ : Letal Doz 50

Mn : Mangan

n-3 : Omega-3

n-6 : Omega-6

SDG : Sekoizolarisirezinol diglikozit

SEKO: Sekoizolarisirezinol

Zn : Çinko

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bitkilerin sağlıklı beslenme, hastalıklardan korunma, hastalıkların tedavisine yardımcı olma, yaşam kalitesi ve süresini yükseltme gibi amaçlarla kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Bu doğrultuda halk, kullandığı bitkileri kırsal kesimlerde çoğu zaman doğadan toplamakta veya kendi yetiştirmektedir. Büyük şehirlerde ise genellikle aktarlardan, marketlerden satın almaktadır. Eczanelerde drogların satılmaması bunları kullanmak isteyen halkın aktar ve benzeri dükkânlara yönelmesine sebep olmaktadır. Bu yönelme, satın alınan bitkilerin istenen bitkiler olup olmadığı hususunun yanında, istenen bile olsa kalite sorununu ortaya çıkarmaktadır. Çünkü ülkemizde tıbbi amaçlar için kullanılabilir kalitede bitkisel drog bulmak, maalesef genel olarak pek mümkün olamamaktadır.

Pek çok bitkide olduğu gibi keten tohumu da, günümüzde değişik amaçlarla kullanılmak üzere aktar ve benzeri dükkânlarda yaygın bir şekilde satılmaktadır. Drog, *Linum usitatissimum* L. bitkisinin çeşitli varyetelerinin kurutulmuş, olgun tohumlarından ibarettir¹⁻⁴. Bazı *Linum* türlerinin gövdesinden lif elde edildiği bilinmektedir. Bu özelliği bitkiye verilen isimde rol oynamıştır. Cins adı olan "*Linum*" (Latince "*linea*") lif anlamındadır ve keten bitkisinin lif içeriğinden dolayı kullanımını ifade etmektedir. Türünü belirten "*usitatissimum*" ise Latince "en faydalı" anlamına gelmektedir⁵.

Tohumlar başlıca α -linolenik asitten ibaret olan önemli miktarda sabit yağ taşımaktadır. Ayrıca müsilaj ve fitoöstrojenik özellikteki lignan içeriğinden dolayı da önem arz etmektedir^{2,3,6-10}. Keten tohumunun en önemli biyolojik aktivitesi laksatif etkisidir. Dâhilen başlıca kabızlık ve bazı bağırsak hastalıkları için kullanımının yanında zayıflama amacıyla kullanımına da sıkça rastlanmaktadır. Bununla birlikte kandaki yüksek kolesterol seviyelerinin düşürülebilmesinde yardımcı olarak da kullanılır^{2,8,11-}

¹⁹. Keten tohumu ülkemizde de dünyadaki gibi gıda takviyesi olarak kullanılmakla birlikte gıda olarak (özellikle unu) daha çok yurt dışında tüketilmektedir ^{6,17,20-26}.

Son yıllarda ülkemizde de dünyadakine benzer amaçlarla yaygın olarak kullanılan bir drog haline gelmesine rağmen, ülkemizdeki keten tohumu üretimi, ihtiyacı karşılayamamaktadır ²⁷. Bu nedenle başta Kanada olmak üzere değişik ülkelerden tohum ithal edilmektedir ^{23,28,29}. Bu tohumlar aktar ve benzeri dükkânlarda genellikle orijin belirtilmeden satılmaktadır. Çok kullanılıyor olmasına rağmen piyasadaki keten tohumu örnekleri ile ilgili yeterli düzeyde araştırma bulunmamaktadır. Satışa sunulan tohumların herhangi bir standardı da yoktur. Bu nedenle ülkemizdeki durumu değerlendirmek için Ankara ölçekli bir çalışma tasarlanmıştır. Eczacılıkta kullanılacak keten tohumunun taşınması gereken nitelikler Avrupa Farmakopesi'nde yer almaktadır ¹. Bu amaçla aktarlardan ve marketlerden alınan toplam 16 adet keten tohumu örneğinin, Avrupa Farmakopesi'nde yer alan keten tohumu monografındaki çeşitli analizleri (makroskopik özellikler, yabancı madde tayini, şişme indisi, kurutmada kayıp, bütün kül miktarı gibi) yapılarak, incelenen analizler çerçevesinde olması gereken nitelikleri taşıyıp taşımadığının araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda keten tohumu konusunda yapılan bilimsel çalışmalar derlenerek bitkinin botanik özellikleri, kimyasal içeriği, biyolojik aktivite çalışmaları, halk arasında ve başvuru kaynaklarındaki kullanım bilgileri gibi hususların uygun bir sistematiikle sunulması da bu çalışmanın amaçları arasında yer almaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Bu çalışma *L. usitatissimum* bitkisinin tohumlarını konu almaktadır. Dolayısıyla genel bilgiler hazırlanırken, sadece tohumlar üzerinde yapılmış olan çalışmalar dikkate alınmıştır. Keten tohumu ile ilgili genel bilgilerin 3 ana başlıkta sunulması uygun bulunmuştur. İlk kısımda bitkinin dâhil olduğu Linaceae familyası, *Linum* cinsi ve *L. usitatissimum* türüne ait taksonomik karakterlerin yanı sıra, bitkiye ülkemizde verilen yerel isimler de sunulmuştur. Ardından keten tohumu üzerinde yapılan kimyasal çalışmalar incelenerek tohumun içerdiği maddeler, kimyasal gruplarına göre sınıflandırmak suretiyle verilmiştir. Son kısımda ise, *L. usitatissimum* ve diğer *Linum* türlerinin halk arasındaki kullanılış amaçları ile keten tohumunun biyolojik etkileri üzerinde yapılan bilimsel çalışmalar derlenerek kısaca sunulmuştur.

Yapılan literatür incelemesi esnasında, kullanılan keten tohumu preparatları hakkında çeşitli farklılıklar ve hatta bazı literatürlerde ise karışıklıklar olduğu anlaşılmıştır. Literatürlerde keten tohumları doğrudan kullanılabilirdiği gibi (flaxseed^{3,5,8,30-44}, linseed^{2,3,5,8,9,29,45-50}), keten tohumunun (flaxseed flour^{21,51-53}) kullanımına da rastlanmıştır. Tezde keten tohumundan sıkma yöntemi ile sabit yağ elde edildikten sonra kalan kısmın belirtildiği “flaxseed meal^{11,16,17,54-56}, linseed meal^{57,58}, flaxmeal^{59,60}, linseed cake⁸, flaxseed cake⁷” için “keten tohumu küspesi”, bu küspenin genellikle heksan gibi bir organik çözücü ile yağının tamamen alınmış şeklinin kastedildiği “defatted flaxseed meal^{18,33,44,61}, defatted linseed meal^{62,63}, defatted flaxseed¹⁷” için “yağı alınmış keten tohumu küspesi”, keten tohumunun yağının tamamen alınmış şeklinin kast edildiği “defatted flaxseed flour/powder^{7,12,26}” için “yağı alınmış keten tohumu unu” ifadesi kullanılmıştır.

Bununla birlikte literatürde organik bir çözücü kullanmadan, sadece sıkılarak yağı alınmış olan materyale de, yine literatürdeki genel ifadeden farklı olarak “yağı alınmış kûspe (defatted flaxseed/linseed meal)” denildiğine de rastlanmaktadır ^{13,28,64}. Bu tip farklı ifadeler ise önemli kavram karışıklıklarına yol açmaktadır. Araştırmacıların makalelerinde kullandıkları bitki materyalleri ve preparat hazırlama yöntemleri incelenmiştir. Buna göre yukarıda belirtilen ifadelerden uygun olanı seçilmiş ve böylece en azından tez içerisinde söz konusu karışıklıkların önlenmesine çalışılmıştır.

2.1. Botanik Bölüm

2.1.1. Linaceae Familyası

Otsu bitkiler veya çalılar. Yapraklar alternan veya karşılıklı, tam; stipulalar salgı bezli veya değil veya stipulasız. Çiçekler aktinomorf, hermafrodit, hipogin, simoz veya tek. Sepaller 4-5 adet ve serbest. Petaller buruk, 4-5, serbest veya birleşik tırnaklı, düşücü. Stamenler 4-5, çoğu zaman küçük staminotlar ile almalı dizili ve tabanda birleşik. Disk yok. Ovaryum üst durumda, 3-5 karpelli, plasentelanma eksensel. Stilus 3-5. Meyve 8 veya 10 tohumlu kapsül, lokulus yalancı septumlarla derinden ayrılmış⁶⁵.

2.1.2. *Linum* L. Cinsi

Otsu bitkiler veya küçük çalılıklar, heterostiluslu veya homostiluslu. Yapraklar tam, alternan veya nadiren karşılıklı, stipulalar salgı bezli veya değil. Çiçekler sim durumunda veya tek. Sepaller 5, tam. Petaller 5, serbest veya birleşik tırnaklı, düşücü. Stamenler 5, filamentler tabanda birleşik ve 5 küçük staminot ile almalı dizili. Kapsül 5 karpelli, çoğunlukla açılan ve kısa gaga şeklinde uzantılı, her bölme sekonder bir septumla ayrılmış. Tohum 10, parlak, yassı⁶⁵.

Linum cinsi yoğun olarak Balkanlar ve Anadolu'da yetişen taksonomisi zor bir cinstir. Çok yıllık türlerde, bitkinin tabanında taksonomik ayrımları sağlayabilecek önemli özellikleri bulunmaktadır [odunsu olup olmaması, çiçeklenme zamanında verimsiz sürgünler taşıyıp taşıyamaması, çiçekli gövdelerin tabanında kalıcı bir rozetin bulunup bulunmadığı (Sect. *Syllinum*'da)], çevre şartlarının bu özelliklere etkisi hakkında fazla bir bilgi bulunmamaktadır. Bu cinsin gelişmiş yöntemlerle monograflarının tekrar

gözden geçirilmesinde yarar olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte “Flora of Turkey and The East Aegean Islands” adlı esere göre Türkiye’de *Linum* cinsinin 38 türü bulunmaktadır. Bunlara ilaveten kesin olarak bilinmeyen 2 türün olduğu da kayıtlıdır⁶⁵.

2.1.3. *Linum usitatissimum* L.

Tek yıllık veya iki yıllık, dik. Gövde 10-100 cm. Yapraklar linear veya linear-lanseolat, 10-45 mm × 1,5-5 mm, akut, 3 damarlı. Çiçek sapı dik. Sepaller genişçe eliptik-ovat, 5-9 mm az çok akuminat. Petal mavi, 10-15 mm. Stigma çomaksı-iğnemi. Kapsül 7-8 mm, açılmayan veya hafifçe açılan. Kültürü yapılan bir tarla bitkisi, bazen kültürden kaçmış halde⁶⁵.

2.1.4. *Linum* Türlerine Ülkemizde Verilen İsimler

L. usitatissimum ülkemizin farklı yörelerinde farklı isimlerle bilinmektedir. Bu konudaki kaynaklar incelenip derlenerek Tablo 1’de sunulmuştur.

Bazı kaynaklarda *L. usitatissimum*’un sadece tohumlarına da çeşitli isimlerin verildiği belirtilmektedir. Sadece tohumlarına verilen isimler “bezir, bızıktan (Diyarbakır), sârek, zârek, zegerek, zerek, zerpik, zeyerek, zeylek” gibi isimlerdir. Bununla birlikte hem bitkiye hem de tohumlarına da “cimit, cinit, çimit, ezgin, gökdün, güdün, seğelek, segerek, segrek, seyelek, seyrik, siyele, siyelek, siyrek, zârek, zegerek, zeğrek, zeyrek” isimlerinin verilmesiyle birlikte, bu isimlerin daha çok keten tohumu için kullanıldığı belirtilmiştir⁶⁶.

L. usitatissimum'un tohumlarının sıkılması ile elde edilen yağa “bezir yağı”, kalan küspeye ise “kopdun, ködün” veya “köftün” adı verildiği kayıtlıdır ⁶⁶.

Tablo 1: *L. usitatissimum* bitkisine Türkiye’de verilen isimler.

Yerel Adı	Yöre	Kaynak No
Bızıktan	Diyarbakır	66
Cimit	Çankırı (Çerkeş)	67
Keten	Trabzon Zonguldak, Karabük	68 69
Kirbas	-	4
Sağrek	Tokat	70
Sevelek	Karaman	71
Siyelek	-	4
Zeyrek	Ankara, Niğde Çankırı (Çerkeş) -	72 67 4

Literatürde *L. usitatissimum* (Şekil 1) dışındaki türlerin yerel isimleri hakkında pek bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte 2 türün daha ülkemizdeki yerel ismi tespit edilmiştir. Buna göre *L. aroanium* Boiss.& Oroph. ve *L. austriacum* L. bitkilerine “Zeyrek” adının verildiği kaynaklarda belirtilmiştir ^{66,67}.

2.1.5. Diğer Dillerdeki İsimleri

Bitki ve tohumlarına çeşitli dillerde birbirinden çok da farklı olmayan isimlerin verildiği kayıtlıdır. Bu isimlerin başlıcaları aşağıda belirtilmiştir.

İngilizce	: Flax ^{3,8,9,31,35,73,74}
	Flaxseed ^{3,8,30-35,37-44}
	Linseed ^{2,3,5,9,45,46,48-50}
	Lint bells ^{8,46}
Almanca	: Leinsamen ^{30,46} , Winterlien ⁸
Fransızca	: Lin ⁴⁶ , Semence de lin ⁴
İtalyanca	: Lino ⁴⁶
İspanyolca	: Lino ⁴⁶
Hintçe	: Alsi ^{3,75}

Keten tohumu için genellikle Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 'flaxseed', İngiltere'de ise 'linseed' terimleri kullanılmaktadır²³.



Şekil 1: *Linum usitatissimum* L. (Fotoğraflar Prof.Dr. Mehmet KOYUNCU)

2.2. Kimyasal Bölüm

2.2.1. Sabit Yağ İçeriği

Keten tohumunda bulunan çeşitli madde grupları arasında, sabit yağın ön sırada yer aldığı görülmektedir. Droğun pek çok etkene bağlı olarak %30 ile %45 arasında değişen oranlarda ve başlıca linolenik (%40-60), linoleik ve oleik asit (Şekil 2) trigliseritlerini içeren bir sabit yağ taşıdığı bilinmektedir². Çeşitli kaynaklarda yer alan sabit yağ oranları incelenmiş ve yağ asiti bileşimleri ile birlikte Tablo 2'de sunulmuştur. Bazı araştırmacılar ise, drogdaki yağ asiti bileşimini belirtmemekle birlikte, sabit yağ içerisinde palmitik, stearik, oleik, linoleik ve linolenik asit varlığına işaret etmişlerdir^{49,76,77}. Diğer taraftan keten tohumu sabit yağının analizinin yapıldığı kaynakların bir kısmında, bir karışım olan sabit yağda yer alan tokoferollerin de çalışıldığı görülmüştür. Bu nedenle sabit yağ içerisinde tespit edilen tokoferoller ve miktarları da Tablo 2'ye dâhil edilmiştir.

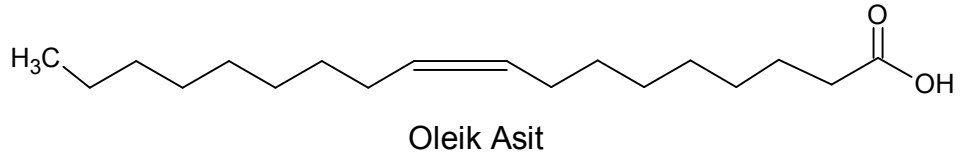
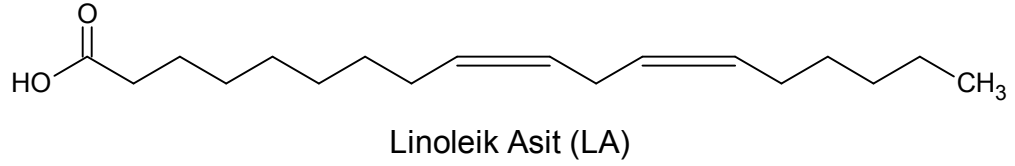
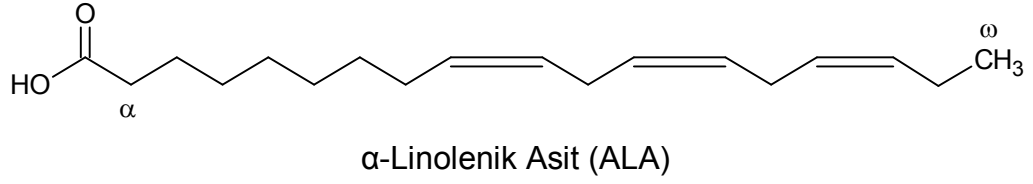
Keten tohumu yağı, genellikle sıkma yöntemi ile elde edilmektedir. Ancak bu şekilde sıkılarak yağı alınmış olan keten tohumundan kalan küspe de, yine önemli oranda yağ içermektedir. Örneğin Kanada'da 2007 yılında yayımlanan bir çalışmada, keten tohumlarının soğukta sıkılmasının ardından, öğütülmesiyle elde edilen keten tohumu küspesinde ortalama %12.4 oranında yağ tespit edildiği belirtilmiştir⁷⁸.

Tablo 2: Çeşitli ülkelerde üretilen keten tohumlarının sabit yağ içeriği.

Ülke	Sabit Yağ Elde Etme Yöntemi	% Sabit Yağ Oranı	Başlıca Yağ Asiti Bileşimi (%)					Tokoferoller (mg/100g)		Kaynak
			Palmitik asit (C16:0)	Stearik asit (C18:0)	Oleik asit (C18:1)	Linoleik asit (C18:2)	Linolenik asit (C18:3)	γ-tokoferol	α-tokoferol	
Etiyopya	-	29.1-35.9	-	-	14.8-29.3	10.9-16.1	47.0-59.1	-	-	25
İsviçre	Soğukta sıkma	25.0-35.0	4.8-6.4	3.1-6.2	18.3-24.9	11.5-20.7	47.3-54.6	28.1-41.0	0.8-3.2	29
İtalya	Ekstraksiyon	-	11.2	11.6	0.5	17.6	32.1	-	-	47
Kanada	-	-	-	-	-	-	-	6.9	0.07	39
								9.3*		
Kanada	-	-	5.3	3.3	17.9	14.7	58.7	2.0	4.0	23
Kanada			5.5-6,6	3.5-5.1	17.7-24.1	12.6-69.1	1.7-58.8	-	-	79
Türkiye	Heksan ekstraksiyonu	23.3-40.4	4.1-7.0	3.2-6.7	15.8-28.0	11.2-16.1	48.1-57.6	-	-	24
Türkiye	Heksan ekstraksiyonu	30.8-36.4	6.9	4.6	15.9	14.0	58.3	13.9	0.1	35
								14.6* 79.4**		
-	Sıcakta sıkma	30.0-40.0	5.0-11.0		10.0-18.0	23.0-24.0	36.0-50.0	-	-	3
-	-	-	6.0	7.0	19.0	15.0	52.0	-	-	5
-	-	30.0-45.0	-	-	13.0-30.0	10.0-25.0	40.0-70.0	-	-	8

*: Tohumdaki toplam tokoferol miktarı (mg/100g).

** : Sabit yağdaki toplam tokoferol miktarı (mg/100g)



Şekil 2: Keten tohumunun başlıca yağ asitleri olan α -linolenik asit, linoleik asit ve oleik asitin kimyasal formülü.

Yurdumuzda keten tohumunun kimyasal bileşimi üzerinde yapılan bir çalışmada Bozan ve Temelli (2008) Türkiye'den toplanan ve aralarında keten tohumunun da bulunduğu 3 tohumun kimyasal bileşimini incelemiştir. Araştırmacılar keten tohumu örneklerini *n*-heksan ile 5 saat ekstre ederek sabit yağı elde etmişlerdir. Tablo 2'de de görülebileceği gibi keten tohumu örneklerinin yaklaşık %33.6 (± 2.8) oranında sabit yağ içerdiğini belirtilmiştir. Bu sabit yağın ise %58.3 oranında α -linolenik asitten ibaret olduğu ve doymamış yağ asitlerinin toplam oranının %88.4 bulunduğu ifade edilmiştir. Araştırmacılar yağların kalitesini değerlendirmede önemli bir parametre olan oksidatif stabilite yönünden yağ asitleri ve diğer maddelerin de analiz edildiğini belirtmiştir. Tohum yağlarının oksidatif stabilitesinin yağ asiti bileşiminin yanında, tokoferol ve tokotrienoller gibi minör bileşiklerden de etkilendiği kaydedilmiştir. Çalışmada toplam tokoferol miktarının tohumda 14.6 mg/100 g, sabit yağda ise 79.4 mg/100 g olarak tespit edildiği, γ -tokoferolün ise her ikisinde de ana bileşik olduğu

belirtmiştir. Ayrıca 110°C'de ve 20 L/h hava akış hızında ölçülen keten yağının oksidatif stabilitesinin, 1.57 saat ile Bozan ve Temelli'nin çalıştıkları 3 örnek arasında en dayanıklısı olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar literatüre zıt olarak kendi bulgularında yağların tokoferol seviyeleri ve doymamışlık derecesi ile, yağ asitlerinin oksidatif stabilitesi arasında bir ilişki tespit edemediklerini de dile getirmişlerdir ³⁵.

Peiretti ve Meineri keten tohumunun gelişip olgunlaşana kadarki süreçte kimyasal yapısını incelemeyi amaçlayan bir çalışma yapmışlardır. Bunun için bitkinin gelişim sürecinde yer alan dört majör yağ asidi olan palmitik asit, stearik asit, linoleik ve α -linolenik asit içeriklerini ele almışlardır (Tablo 2). Gelişim sürecinde toplam yağ asitleri içerisindeki linoleik ve α -linolenik asit içeriklerinin %71 ile %50 arasında olduğunu belirtmişlerdir. Tomurcuğun gözle görülür hale gelmesinden, olgun tohum halini alana kadar geçen süreçte palmitik asit, stearik asit ve linoleik asit düzeyi artarken, α -linolenik asit düzeyinin azaldığını ifade etmişlerdir. Araştırmacılar keten tohumunun gelişim evrelerinin tamamında miristik asit (14:0), palmitoleik asit (C16:1), oleik asit (C18:1, n-9), stearidonik asit (C18:4, n-3) ve araşidik asitin (C20:0) az miktarda bulunduğunu, gelişiminin ilerlemesi ile miktarlarının arttığını, bununla birlikte bilinmeyen diğer yağ asitlerinin miktarının yalnızca olgun tohum evresinde arttığını bildirmişlerdir ⁴⁷.

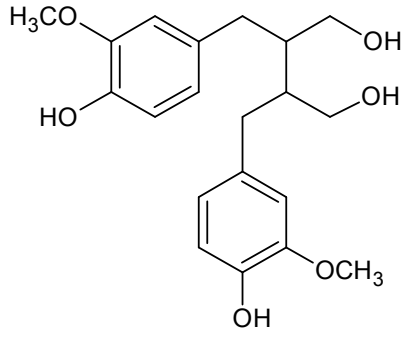
Avusturya'da yapılan ve 2006 yılında yayımlanan bir çalışmada, keten tohumu yağının uçucu bileşikleri çalışılmıştır. Materyalin gaz kromatografisi kütle spektrumu analizi sonucu toplam 54 uçucu bileşiminin tespit edildiği belirtilmiştir. Keten tohumu yağının başlıca uçucu bileşikleri ise hekzanol (%6.5 ile %20.3 arasında), trans-2-bütenal (%1.3 ile %5.0 arasında), asetik asit (%3.6 ile %3.8 arasında) olarak tanımlanmıştır ⁴⁹.

2.2.2. Lignanlar

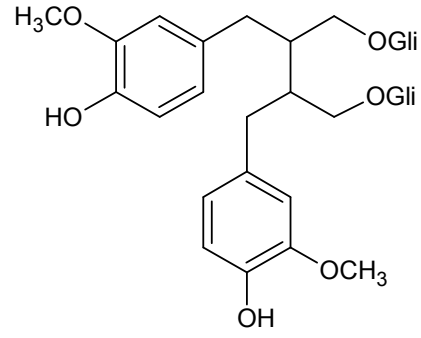
Keten tohumu, taşıdığı lignan yapısındaki maddeleri (Şekil 3) açısından da oldukça önemli bir droğdur. Droğun lignanlarından dolayı önemli biyolojik etkilere sahip olduğu ve içerdđi lignanların başında sekoizolarisirezinolün (SEKO) geldiği bilinmektedir ⁸⁰. Kuhnle ve arkadaşları 2008 yılında yayımlanan çalışmalarında keten tohumu yağıında 0.13 µg/g total lignan tespit etmişse de ⁸¹ Cassidy (1999) 17 µg/g lignan bulunduğunu belirtmişir ⁸². Cassidy ayrıca çalışmasında keten tohumunun küspesinin 675-808 µg/g, ununun ise 527 µg/g lignan içerdđini de belirtmişir ⁸². Bununla birlikte keten tohumunda bulunan lignan yapısındaki başlıca madde SEKO miktarının, kuru droğda 90-3700 µg/g olarak bulunduğu ifade edilmektedir ^{83,84}. Çeşitli kaynaklarda yer alan ve keten tohumunda tespit edilmiş olan lignanlar, Tablo 3'te derlenerek sunulmuştur.

Tablo 3: Keten tohumunda bulunan lignan türevi maddeler.

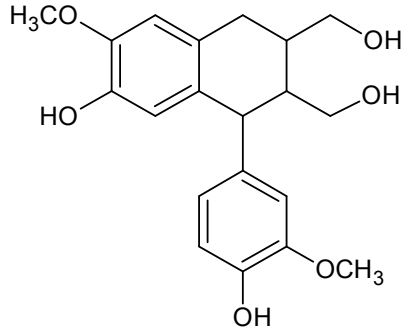
Madde adı	Kaynak
Anhidro sekoizolarisirezinol	85
Demetoksi sekoizolarisirezinol	80
Larisirezinol	80
İzolarisirezinol	80, 86,
Matairezol	80,83,86
Pinorezinol	3,80,86
Sekoizolarisirezinol	2,80-83, 85-88
Sekoizolarisirezinol diglikozit	3,7,8,26,38,85,87,89-91



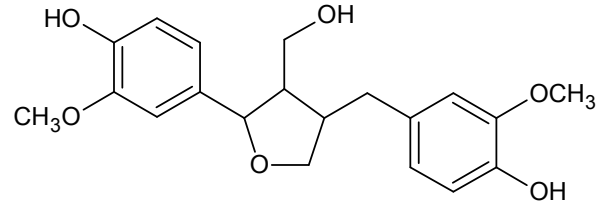
Sekoizolarisirezinol (SEKO)



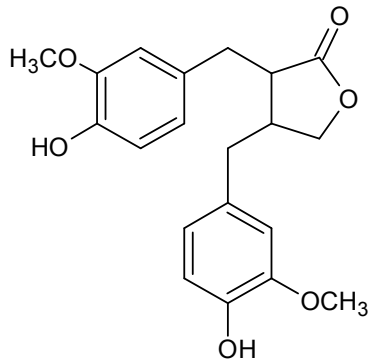
Sekoizolarisirezinol Diglikozit (SDG)



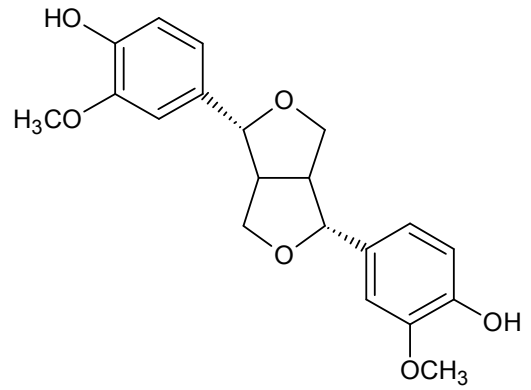
İzolarisirezinol



Larisirezinol



Pinorezinol



Matairezinol

Şekil 3: Keten tohumu lignanlarından bazılarının kimyasal formülleri.

2.2.3. Poliholozitler

Keten tohumu önemli bir müsilağ kaynağıdır. Çeşitli kaynaklarda keten tohumunun %3 ile %12 arasında ve yine bazı kaynaklara göre ramnogalakturonan I ve arabinoksilan karışımı olan bir müsilağ içerdiği belirtilmektedir^{2,3,8,9,92}. Değişik ekstraksiyon yöntemlerinin kullanıldığı araştırmalarda da yakın değerler elde edilmiştir. Örneğin Fedeniuk ve Biliaderis, keten tohumu ve yağı alınmış keten tohumu küspesinden farklı ekstraksiyon yöntemleriyle %3.6 ile %9.4 arasında ve başlıca suda çözünen poliholozitlerden oluşan bir müsilağın elde edildiğini bildirmiştir. Elde edilen müsilağ miktarının, ekstraksiyon sıcaklığı ve bitkinin yapısına bağlı olarak büyük değişkenlik gösterdiği ifade edilmekle birlikte, ekstraksiyonda sıcak su kullanılmasının en fazla verim elde edilmesine yol açtığı, soğuk su kullanıldığında ise verimin oldukça düştüğü belirtilmiştir. Müsilağda bulunan başlıca ozların galaktoz, ksiloz ve ramnoz olduğu, fukoz, arabinoz ve glikozun ise tespit edilen minör bileşikler olduğu belirtilmiştir⁹³.

Bhatty ve Cherdklatgumchai 1990 yılında yayımlanan çalışmalarında, 6 keten tohumu örneğinin laboratuvarında sıkarak yağını uzaklaştırdıktan sonra küspesini elde etmişlerdir. Aynı zamanda 4 yağı alınmış ticari keten tohumu küspesi örneği kullanmışlardır. Tüm örneklerde kalan yağın alınması için, materyaller petrol eteri ile muamele edilmiş ve her iki grupta da çeşitli analizler yapmışlardır. Araştırmacılar materyallerin asit hidrolizinden sonra arabinoz, galaktoz, glikoz, ksilozu ana bileşikler olarak içerdiğini belirtmiştir. Ayrıca daha az miktarlarda olmak üzere fukoz ve ramnozun da tespit edildiği yazılıdır⁵⁷. Bir diğer kaynakta, keten tohumu müsilağının nötral ve asidik fraksiyonlara ayrılabilirdiği ve başlıca D-galakturonik asit, D-galaktoz, L-ramnoz, D-ksiloz, bunun yanı sıra minor ozları içerdiği belirtilmiştir³¹. Araştırmacılar yağı alınmış keten tohumunun müsilağından dolayı ağırlığının 8, keten tohumu kabuğunun ise 13 katı

kadar su tutabildiğini göstermiştir. Yağından ve neminden kurtarılmış keten tohumunun su tutma kapasitesi sırasıyla keten tohumu küspesi, keten tohumu unu ve keten tohumu kabuğu için 7.9, 2.0 ve 13.0 mg/g olarak belirtilmiştir. Araştırmacılar laboratuvarında hazırlanan preparatlar ile ticari preparatların toplam nişasta içeriğini sırasıyla %0.4; %2.2, selüloz içeriğini ise %9.9; %11.6 olarak tespit etmişlerdir⁵⁷.

Oomah ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dünyanın 12 coğrafi bölgesinden topladıkları 109 adet kahverengi ve sarı *L. usitatissimum* tohumlarının suda çözünen poliholozitlerinin %3.6-8.0 arasında olduğunu belirtmişlerdir. Suda çözünen poliholozit fraksiyonunun nötral ozları arasında en yüksek miktarda glikozun bulunduğu, diğer ana ozların ise ksiloz, galaktoz ve ramnozdan ibaret olduğu kaydedilmiştir. Örneklerin %92'sinin ramnoz içeriğinin %10-20 arasında olmasına rağmen, ramnozun toplam ozlar içinde %8-24 oranında bulunduğu görülmüştür. Bu fraksiyonda minör bileşiğin ise fukoz olduğu bildirilmiştir³⁶.

2.2.4. Protein Yapısındaki Maddeler

Keten tohumunun çeşitli kaynaklarda yaklaşık %20-27 arasında protein yapısında maddeler içerdiği belirtilmektedir^{2,3,8,9,31,73,77,94}. Colin ve arkadaşları yağı alınmış Kanada kökenli keten tohumu küspesinde %33.3 oranında protein tespit etmişken⁷⁸, Madhusudhan ve Singh ise Hindistan kökenli yine yağı alınmış ticari keten tohumu küspelerindeki protein miktarının %25-35 arasında olduğunu belirtmişlerdir. Madhusudhan ve Singh droğun ham ve ısı ile detoksifiye edilmiş şeklinin proteinlerinin fizikokimyasal özelliklerini ve in vitro ortamda sindirilebilirliğini karşılaştırmıştır [Japonya'da yapılan bir çalışmada, *L. usitatissimum*'un tohumlarından 4 yeni siklik peptit (siklinopeptit F, G, H, I)

izole edildiği belirtilmiş olup bu peptitlerin uzaklaştırılması detoksifikasyon kapsamına girmektedir^{95]}. Isı uygulaması ile lizin içeriğinde %30 azalma, in vitro sindiriminin kolaylaşmasında ise %38 artış olduğu belirtilmiştir. Detoksifikasyonun amino asit bileşiminde belirgin bir değişikliğe neden olmadığı ancak yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin parçalandığı kaydedilmiştir. Isı uygulamasının ana protein fraksiyonunu parçalayarak düşük molekül ağırlıklı protein miktarını arttırdığı ve bunun in vitro olarak sindirimin kolaylaşmasından sorumlu olabileceği belirtilmiştir⁶².

Bhatty ve Cherdklatgumchai 1990 yılında yayımlanan çalışmalarında, 6 keten tohumu örneğinin laboratuvarda sıkarak yağını uzaklaştırdıktan sonra küspesini elde etmişlerdir. Aynı zamanda 4 yağı alınmış ticari keten tohumu küspesi örneği kullanmışlardır. Tüm örneklerde kalan yağı almak için, materyalleri petrol eteri ile muamele etmiş ve her iki grupta da çeşitli analizler yapmışlardır. Çalışmada keten tohumu örneklerinde önemli miktarda protein yapısında madde olduğu belirtilmiştir. Ayrıca glutamik asit, aspartik asit, arginin majör olmak üzere glisin, alanin, sistin, histidin, lösin, izolösin, lizin, metionin, fenilalanin, pirolin, serin, treonin, triptofan, tirozin, valin gibi amino asitlere rastladıklarını belirtmişlerdir. Araştırmacılar yağı alınmış tohumların %37.5 oranında kabuk içerdiğini, kabukta %20.3 oranında protein bulunduğunu ve bu proteinin bir kısmının endospermadan bulaşmış olabileceğini bildirmişlerdir⁵⁷. *L. usitatissimum* bitkisinin gelişim evreleri üzerinde yapılan bir çalışmada ise, keten tohumunun sapının gelişme ve uzamaya başlamasından, olgun tohum halini almasına kadar geçen büyüme süresince protein miktarında artış olduğuna dikkat çekilmiştir⁴⁷.

Chung ve arkadaşları 2005 yılında yayımladıkları makalelerinde, keten tohumunun protein yapısı hakkında çok kısıtlı bilgi

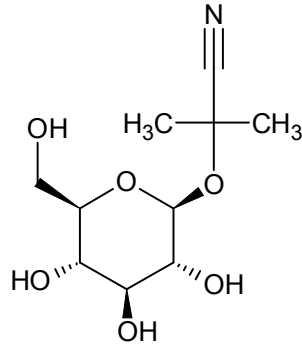
olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle tasarladıkları araştırmalarında, kabuğu soyulmuş ve yağı alınmış keten tohumundan elde ettikleri proteinleri anyon değiştirici kolon kromatografisi ile fraksiyonlarına ayırmışlar, ardından ana fraksiyon üzerinde yoğunlaşmışlardır. Araştırmacılar ana fraksiyonun 365.000 Da moleköl ağırlığında olduğunu belirterek, soya ve kanola globulinlerine göre yüksek disülfid fakat düşük sülfidril içeriğine, yüksek glutamat (veya glutamin) ve aspartat (asparajin) içeriğine, düşük lizin/arjinin oranına sahip olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan bu çalışmada keten tohumunun ana protein fraksiyonunun kompleks oligomerik yapısı üzerinde durulmuş, disülfid bağlarıyla birbirine bağlı asidik ve bazik polipeptit zincirlerinden oluştuğu belirtilmiştir ⁶¹.

Brühl ve arkadaşlarının (2007) yaptığı çalışmada, keten tohumunun ezilmesiyle elde edilen taze keten tohumu yağının fındığa benzeyen güzel bir tadı olmasına rağmen, oda sıcaklığında 1 günlük bekleme sonunda acılaşmanın oluşmaya başladığı belirtilmiştir. Araştırmacılar bekletilmiş keten tohumu yağındaki başlıca acı bileşiğin metionin sülfoksit içeren, siklik oktapeptit yapısındaki siklinopeptit E olduğunu bildirmişlerdir. Sıcaklık -18°C veya 22°C’de tutularak 30 hafta boyunca yapılan çalışma sonucunda, oda sıcaklığında keten tohumunun ezilmesiyle elde edilen taze keten tohumu yağında acı bir tat ortaya çıkarken, -18°C’de depolamanın, acı bileşiklerin oluşumunu belirgin şekilde azalttığı bildirilmiştir. Bunun, keten tohumu yağını dondurulmuş gıda olarak satmak açısından yeni bir yol olabileceği ileri sürülmüştür. Drogda acı peptit oluşumunun, prekürsör peptitteki sülfür atomunun oksidasyonuna bağlı olabileceği belirtilmiştir. alışmalar esnasında bazı varyetelerde siklinopeptit E miktarının aynı tutulmasına rağmen acılığın arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle oluşan acı tadın başlıca siklinopeptit E’ye bağlı olmasına rağmen, başka maddelerden de kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür ^{29,96}.

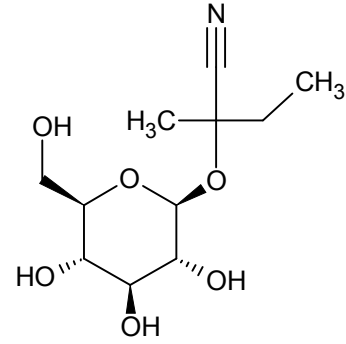
2.2.5. Siyanogenetik Glikozitler

L. usitatissimum bitkisi tohumlarının siyanogenetik glikozitler içerdiği bilinmektedir. Polonya’da yapılan bir çalışmada bitkinin vejetasyon sürecinde yapraklarda yüksek miktarda linamarin ve lotaustralin bulunurken, en yüksek miktarın çiçeklerde görüldüğü, kök ve gövdede nispeten daha düşük miktarlarda olduğu tespit edilmiştir ⁹⁷. Keten tohumunun ise %0.1-1.5 oranında siyanogenetik glikozit yapısında maddeler (Şekil 4) içerdiğine dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda droğun monoglikozit yapısında linamarin, lotaustralin ve diglikozit yapısında linustatin ve neolinustatin isimli siyanogenetik glikozitleri içerdiği kayıtlıdır ^{2,3,10,32,33,37,94,97,98}. Tohumlarda bazı araştırmalarla çelişkili olarak, daha çok diglikozitlerin bulunduğu ^{10,97}, linustatinin siyanogenetik glikozitlerin büyük kısmını oluşturduğu (yaklaşık olarak 2/3’ü), kalan miktarın ise neolinustatine ait olduğu belirtilmiştir ¹⁰. Söz konusu diglikozitlerin olgun tohumlarda daha fazla yoğunlaştığı bildirilmiştir ³. Keten tohumunun 100 g’ının yaklaşık 30 mg hidrojen siyanür (HCN) içerdiği kayıtlıdır (aynı miktardaki acı badem yaklaşık 250 mg HCN içermektedir). İnsanlar için HCN’nin letal dozunun ise yaklaşık 50-100 mg olduğu belirtilmektedir ^{9,94}. Keten tohumu alındıktan sonra, HCN dakikalar içerisinde gastrik mukozada absorblanır. Fakat kanda 100 g keten tohumu alındıktan sonra, 10 adet acı badem tüketildiğinden yakını ve çok düşük bir HCN seviyesi tespit edilmiştir. Sağlıklı 20 kişi üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada, denekler 4 haftadan fazla günlük 45 g ezilmiş keten tohumu tüketilmesini takiben 30 veya 100 g ezilmiş keten tohumu daha almışlardır. Deneklerden hiçbirinin kanındaki HCN düzeyinde belirgin bir artış görülmediği belirtilmiştir. Bununla birlikte uygulama süresince HCN’in metaboliti olan tiyosiyanatın serum düzeylerinde bir miktar artış olup, idrarda atılımında ortalama %75’lik bir yükselme görülmüştür. Ancak bu artışın fazla sigara içen kişilerdeki ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu belirtilip, sağlık açısından herhangi bir risk veya kontrendikasyonunun

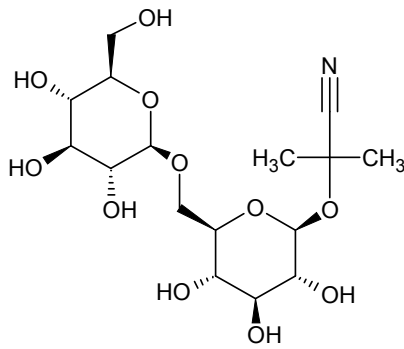
olmadığı ifade edilmiştir ⁹. Bazı kaynaklar siyanogenetik glikozitlerin enzimatik hidroliz yoluyla HCN açığa çıkararak siyanür zehirlenmesine neden olabileceğini, bu nedenle keten tohumu içeren gıda ve preparatlarda zehirlenmelerin önlenmesi açısından siyanogenetik glikozitlerin uzaklaştırılması gerekliliğini ifade etse de, yukarıda belirtildiği gibi normal dozlarda bunun pek mümkün olmadığı anlaşılmaktadır ³⁷.



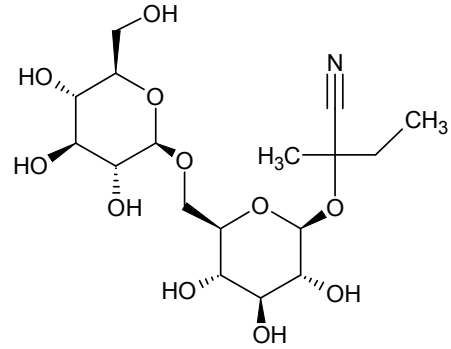
Linamarin



Lotaustralin



Linustatin



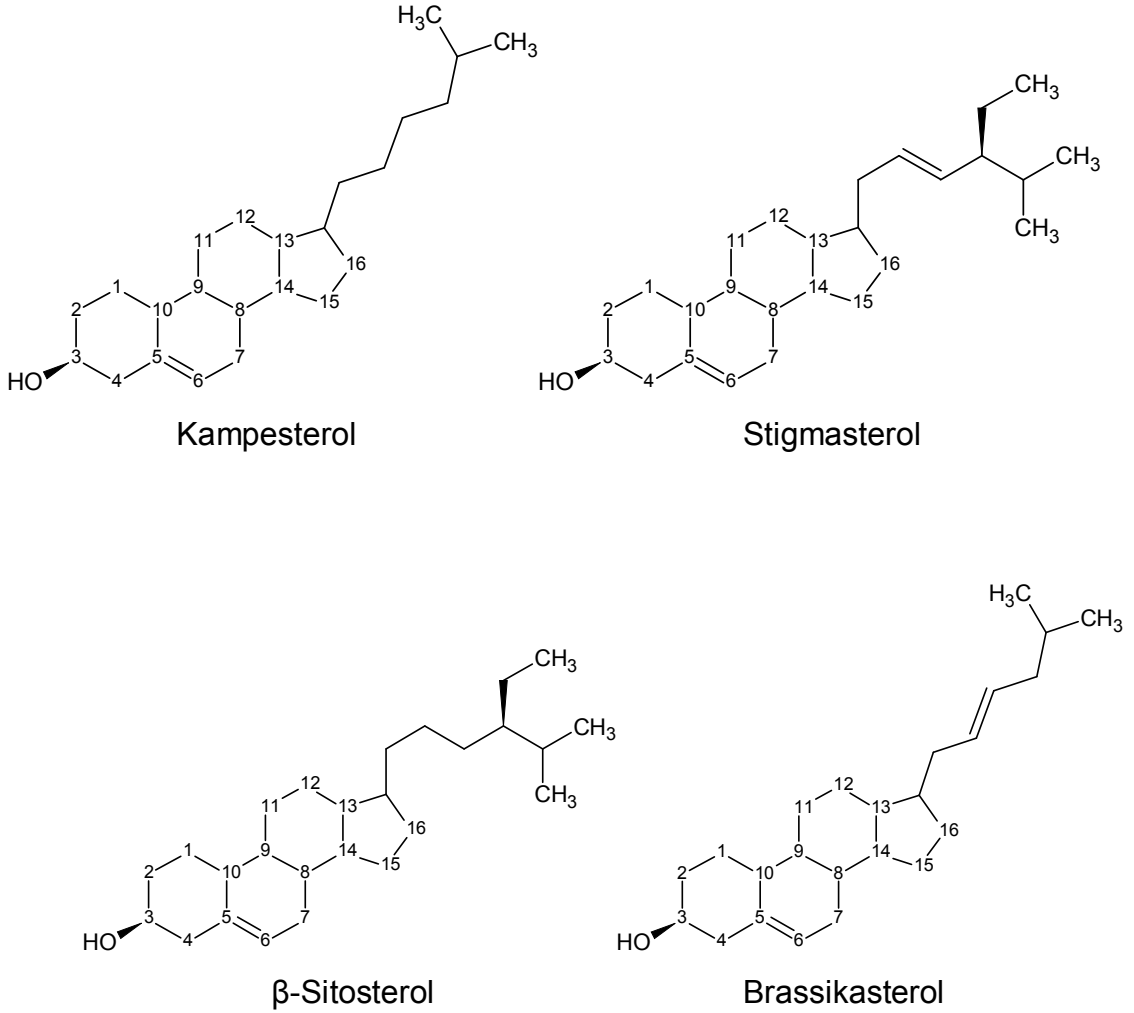
Neolinustatin

Şekil 4: Keten tohumunda bulunan siyanogenetik glikozit yapısındaki maddeler.

Diğer taraftan literatürde keten tohumunun HCN içeriğini düşürmek üzere çeşitli çalışmalar olduğu görülmektedir. Feng ve arkadaşları keten tohumunun işlenmesi sürecinde kullanılan yöntemlerin, HCN içeriğini düşürmedeki etkisi üzerinde çalışmışlardır. Keten tohumu ısıtma, tek başına veya mısır gibi ürünlerle karıştırılarak bir kez veya tekrarlayan şekilde pellet haline getirme, otoklavda ısıtma veya mikrodalgada kavurma işlemlerinden geçirilmiştir. Araştırmacılar yem olarak kullanılan keten tohumunun HCN içeriğinin 377 mg/kg, insanların gıda olarak tükettikleri kalitedeki keten tohumunda ise bu miktarın 139 mg/kg olduğunu ve tüm işleme yöntemlerinin, keten tohumunun HCN içeriğini belirgin biçimde düşürdüğünü belirtmişlerdir. Bunlardan otoklavda ısıtmanın keten tohumunun HCN içeriğini %29.7, mikrodalgada kavurmanın %83.3 oranında düşürdüğünü belirtilmiştir. Droğun 4 dakika kavulmasının ardından %5.7'lik su kaybı olmasının açığa çıkan HCN'nin buharlaşmasına bağlanabileceği ifade edilmiştir. Tek sefer pelletleme işlemi HCN içeriğini %13.3 düşürürken, 3 ve 6 kez tekrarlanmış pelletleme işlemlerinin sırasıyla %29.0 ve %54.9 düşürdüğünü belirtilmiştir. Mısırla %50 oranında karıştırılarak pelletlendiğinde, HCN'deki azalmanın çok daha fazla olduğu kaydedilmiştir. Bu şekilde 6 kez pelletlemenin ardından HCN'deki azalmanın %63.8'e ulaştığı bildirilmiştir. Pelletleme işlemi sayısındaki artış ile yüksek sıcaklığa daha fazla ve daha uzun süre maruz kalmanın, HCN miktarının daha da azalmasına neden olduğu belirtilmiştir. HCN'deki azalmanın glikozidaz deaktivasyonunun bir sonucu olabileceği veya siyanogenetik glikozitlerin yıkımıyla oluşan HCN'nin buharlaşmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür⁹⁹.

2.2.6. Steroller

Keten tohumu içerdği diğer maddelerin yanında çeşitli sterollerini de yapısında taşımaktadır (Şekil 5). Yapılan çalışmalarda tespit edilen fitosteroller ve literatürde bulunması halinde miktarları derlenerek Tablo 4'te sunulmuştur.



Şekil 5: Keten tohumunda bulunan çeşitli sterollerin formülleri.

Tablo 4: Çeşitli çalışmalarda keten tohumunda ve yağında tespit edilen fitosteroller ve miktarları.

Fitosterol	Miktarı (mg/100 g)	Kısım	Kaynak No
Δ^5 -Avenasterol	23.0	Yağ	23
	70.7	Yağ	100
	21.3	Tohum	100
	-	-	10
Brassikasterol	2.3	Yağ	23
	13.0	Yağ	100
	4.9	Tohum	100
	-	-	101
Kampestanol	3.1	Yağ	100
Kampesterol	62.1	Yağ	23
	564.0	Yağ	101
	120.0	Yağ	100
	55.0	Tohum	100
	-	-	10
Kolesterol	-	-	10,101
24-metilensikloartanol	-	-	10,101
Obtusifoliol	-	-	101
Sikloartenol	-	-	10,101
Sitostanol	2.4	Tohum	100
β -Sitosterol	115.0	Yağ	23
	226.0	Yağ	100
	108.0	Tohum	100
	830.0	Tohum	101
	-	-	10
Sitrostadienol	-	-	101
Stigmasterol	18.4	Yağ	23
	38.0	Yağ	100
	22.0	Tohum	100
	265.0	Tohum	101
	-	-	10

2.2.7. Flavonoitler

Richter ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada keten tohumundan farklı ekstraksiyon yöntemleri ile izoflavonları taşıyan ekstratlar elde etmişlerdir ¹⁰². Kuhnle ve arkadaşları ise (2008), yaş keten tohumunun başlıca biokanin A (6 µg/100 g yaş tohum), glisitein (2 µg/100 g yaş tohum), formononetin (1 µg/100 g yaş tohum) olmak üzere 100 gramında 10 µg total izoflavon taşıdığını belirtmişlerdir ⁸¹.

Keten tohumu kabuklarından lignan makromoleküllerinin degradasyonu ile flavonoit yapısındaki herbasetin diglikozitin izole edildiği yönünde bir çalışma bulunmaktadır ²⁶. Droğun flavonoitleri üzerindeki bir diğer çalışma da Qui ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Buna göre drogdan 3 adet flavonoit yapısında madde (herbasetin 3,8-O-diglikopiranozit, herbasetin 3,7-O-dimetil eter, kemferol 3,7-O-diglikopiranozit) izole edilmiştir ¹⁰³.

2.2.8. Fenolik asitler

Oomah ve arkadaşlarının 1995 yılında yayımladıkları bir çalışmada, keten tohumunun 1 kg'ının 8-10 g toplam fenolik asit içerdiği, bunun yaklaşık 5 g/kg'ının esterleşmiş ve 3-5 g/kg'ının eterleşmiş fenolik asitten ibaret olduğu belirtilmiştir. Çalışmada toplam fenolik asitlerin %48-66'sını esterleşmiş fenolik asitlerin oluşturduğu ifade edilmiştir ⁴⁰.

Nasirullah ve arkadaşları ise keten tohumu yağı ve yüksek dereceye ısıtılmış keten tohumu yağında vanilik ve hidroksi benzoik asit varlığını tespit etmişlerdir. Yüksek dereceye ısıtılmış keten tohumu yağının polifenol içeriğini ise %9.1 olarak belirtmişlerdir ¹⁰⁴.

Keten tohumunun fenolik asitlerinin glikozitleri üzerinde çok fazla çalışma olmamakla birlikte, fenolik glikozit yapısında maddelerin (p-kumarik asit-4-O-glikozit ve ferulik asit-4-O-glikozit) de izole edildiği belirtilmiştir ^{7,26}.

2.2.9. Mineraller

Bhatty ve Cherdklatgumchai 1990 yılında yayımlanan çalışmalarında, 6 keten tohumu örneğini laboratuvarında sıkarak yağını uzaklaştırmış ve böylece küspesini elde etmişlerdir. Aynı zamanda 4 yağı alınmış ticari keten tohumu küspesi örneği kullanmışlardır. Tüm örneklerde kalan yağın alınması için, materyaller petrol eteri ile muamele edilmiş ve her iki grubun da içerdiği mineraller incelenmiştir. Araştırmacılar örneklerin mineral içerikleri açısından birbirine yakın olduğunu belirtmişlerdir (Tablo 5).

Tablo 5: Yağı alınmış çeşitli keten tohumu küspelerinin mineral içerikleri ⁵⁷.

Mineraller	Laboratuvarında Hazırlanmış Örnekler (mg/g)	Ticari Örnekler (mg/g)
Fosfor	9.9	10.7
Kalsiyum	4.5	5.1
Magnezyum	6.1	6.4
Potasyum	12.1	13.4
Sodyum	0.6	0.7
Sülfür	4.0	4.1
Bakır	0.0200	0.0222
Çinko	0.1232	0.1037
Demir	0.2076	0.2124
Mangan	0.0585	0.0540

Pakistan'da 2010 yılında yayımlanan bir çalışmada, 6 farklı *L. usitatissimum* varyetesinin tohumlarının mineral içerikleri incelenmiştir. Bu çalışmada doğrudan materyal üzerinden tayinler yapılmış, yağının uzaklaştırılması gibi herhangi bir yöntem uygulanmamıştır. Çalışmada kullanılan materyallerin ortalama mineral miktarları Tablo 6'da görülmektedir⁹⁴.

Tablo 6: Altı farklı *L. usitatissimum* varyetesinin tohumlarının ortalama mineral miktarları⁹⁴.

Mineral	Ortalama Mineral Miktarı (%)	Mineral	Ortalama Mineral Miktarı (%)
Bakır	4.67	Klorür	0.08
Çinko	13.55	Magnezyum	0.09
Demir	50.56	Mangan	8.29
Fosfor	0.89	Potasyum	1.41
Kalsiyum	0.39	Sodyum	0.05

Keten bitkisinin özellikle tohumunda ağır metallere kadmiyumun (Cd) biriktiği kayıtlıdır⁴⁸. Türkiye'de 2008 yılında yayımlanan bir çalışmada aralarında keten tohumunun da bulunduğu bazı bitkilerin Cd, Fe, Cu, Mn ve Zn içeriği araştırılmıştır. Araştırmacı, örnekler içinde en yüksek Cd içeriğini 128 µg/kg ile keten tohumunda tespit ettiğini belirtmiştir (Tablo 7). Aynı çalışmada örnekler içerisinde en yüksek çinko içeriğinin de 28 mg/kg ile keten tohumunda bulunduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada Türkiye kaynaklı keten tohumunda tespit edilen diğer mineral içeriği Tablo 7'de yer almaktadır¹⁰⁵. Finlandiya'daki keten tohumu örnekleri üzerinde yapılan bir çalışmada ise, Cd içeriği kuru drogda 0.27-1.3 mg/kg, keten tohumu küspesinde ise 0.47-1.5 mg/kg olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada sarı keten tohumunda 0.23 mg/kg, kahverengi keten tohumunda ise 0.38 mg/kg Cd bulunduğu da ifade edilmiştir⁴⁸.

Tablo 7: Ülkemizde yapılan bir çalışmadaki keten tohumu örneğinin ortalama bakır, demir, mangan, çinko ve kadmiyum miktarı ¹⁰⁵.

Mineral	Ortalama Mineral Miktarı (mg/kg)
Bakır	10.0±0.9
Çinko	28.0±0.6
Demir	38.0±2.2
Kadmiyum	128.0±3.7*
Mangan	13.0±0.9

* µg/kg

2.2.10. Diğer Bileşikler

Keten tohumunun lif, selüloz, hemiselüloz ve lignin içeriğinden bahseden kaynaklar da bulunmaktadır ³⁰. Pakistan'da 2010 yılında yayımlanan çalışmaya göre 6 farklı *L. usitatissimum* varyetesinin tohumlarının ortalama lif içeriği %4.78 olarak bulunmuştur ⁹⁴. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise keten tohumunun %5.25 lif içerdiği belirlenmiştir ⁷⁷. Bhattı ve Cherdklatgumchai 6 keten tohumu örneğini laboratuvarında sıkarak yağını uzaklaştırdıktan sonra küspesini elde etmiştir. Aynı zamanda 4 yağı alınmış ticari keten tohumu küspesi örneği kullanmışlardır. Tüm örneklerde kalan yağın alınması için, materyaller petrol eteri ile muamele edilmiştir. Laboratuvarında hazırlanan küspedeki toplam lif içeriğinin sırasıyla %39.6; ticari olanların %41.5; lignin içeriğinin ise sırasıyla %5.7; %6.5 olduğunu belirtmişlerdir ⁵⁷.

Bhattı ve Cherdklatgumchai, yukarıda bahsedilen örnekleri vitamin içeriği açısından da değerlendirmişlerdir. Laboratuvarında

hazırlanan preparatlar ile ticari preparatların 100 g'ı için A vitamini içeriğinin sırasıyla 18.8 IU; 10.7 IU, E vitamini içeriğinin ise sırasıyla 0.6 IU; 0.5 IU olarak hesaplandığı belirtilmiştir. Örneklerdeki B vitamini miktarının yine birbirine oldukça yakın olduğu belirtilmiştir. Laboratuvarda hazırlanan preparatlar ile ticari preparatların 100 g'ı için B1 vitamini içeriğinin sırasıyla 0.5 mg ile 0.2 mg; B2 vitamini içeriğinin her iki grupta da 0.2 mg; B3 vitamini içeriğinin sırasıyla 9.1 mg ile 7.6 mg; B6 vitamini içeriğinin sırasıyla 0.8 mg ile 0.6 mg; B12 vitamini içeriğinin ise sırasıyla 0.5 mg ile 0.4 mg olarak tespit edildiği belirtilmiştir⁵⁷.

2.3. *Linum* Türlerinin Halk Arasındaki Kullanılışı ve Biyolojik Etkileri Üzerindeki Çalışmalar

Çalışmanın bu bölümünde *L. usitatissimum* (Tablo 8) ve diğer *Linum* türlerinin (Tablo 9) iki ayrı tabloda başta tohumları olmak üzere çeşitli kısımlarının, yurdumuzun çeşitli bölgelerinde halk ilacı olarak kullanımları derlenmiştir. Bitkinin halk ilacı olarak kullanıldığı yöre, kullanılan kısmı, hazırlama yöntemi gibi bilgilerden kaynaklarda bulunanlar, bu bölümde de sunulmuştur.

2.3.1. *L. usitatissimum*'un Yurdumuzda Halk Arasındaki Kullanılışı

Yurdumuzda yapılan ve ulaşabildiğimiz halk ilacı çalışmalarında, *L. usitatissimum*'un halk arasında sadece tohumlarının kullanıldığı görülmüştür. Bu nedenle aşağıdaki tabloda kullanılan kısım için ayrı bir sütuna yer verilmemiştir.

Tablo 8: *L. usitatissimum*'un yurdumuzda halk arasındaki kullanılışları.

Kullanıldığı Yöre	Yerel Adı	Kullanıldığı Rahatsızlık ve Kullanılışı	Kaynak
Ankara/Kazan (Yassıören; Aydın; Yılbant; Cimşit; Balakayı; Sancar)	-	Zatürredeki öksürükte: Tohumlar dövülür, sütte kaynatılarak hazırlanan lapa göğüs veya boyun kısmına uygulanır.	72
Ankara (Kazan, Iğmir)	-	Eziklerde: Tohumlar dövülür, sütte kaynatılarak hazırlanan lapa ezik olan bölgeye 24 saat süresince uygulanır.	72
Ankara (Kazan, İçören)	-	Çıbanda: Tohumlar dövülür, elenir ve yoğurtla karıştırılır. Çıban üzerine uygulanır.	72
Çankırı (Çerkeş, Kadıözü)	Cimit, Zeyrek	Çıban olgunlaştırıcı: Dövülmüş tohumları haricen uygulanır.	67
Karabük (Merkez, Kahyalar)	-	Boğaz ağrısında: Tohumların kaynatılmasıyla elde edilen lapa boğaza uygulanır. Çıban olgunlaştırıcı; Lapa apseye uygulanır.	69
Karaman (Adaköy)	Sevelek	Çıban olgunlaştırıcı: Tohumlar dövülür ve haricen uygulanır.	71
Niğde (Merkez, Elmalı; Çiftlik, Azatlı; Altunhisar, Yeşilyurt; Çamardı, Yelatan)	Zeyrek	Çıbanda: Tohumlar dövülür, kaynatılmak suretiyle lapa hazırlanır ve çıban üzerine uygulanır.	72
Niğde (Altınhisar, Yeşilyurt)	-	Soğuk algınlığında: Tohumlar sütte kaynatılarak lapa hazırlanır ve vücuda uygulanır	72
Tokat (Merkez, Çerdiğın)	Sağrek	Çıban olgunlaştırıcı: Tohumlar dövülür, sütte kaynatılır ve haricen uygulanır.	70
Trabzon	Keten	Bronşit tedavisinde: Tohumlar öğütülür, biraz su ilave edilir, ısıtılır. Bu şekilde hazırlanan lapa, temiz bir bez üzerine konular, sırtta uygulanır.	68
Zonguldak (Merkez, Ayvatlar)	Keten	Romatizma ağrılarında; tohumlar sütle kaynatılır ve ağrıyan bölgelere uygulanır.	69
-	Keten, Kırbâs, Siyelek, Zeyrek	Müşhil olarak: Bir çorba kaşığı tohum tozu, bir bardak su ile yemeklerden önce alınır. Sindirim sistemi iltihapları ve tahrişlerinde: %1-5'lik infüzyonları kullanılır. Ağrılarda: Tohum tozu bir miktar su ile kaynatılarak hazırlanan lapa, sıcakken tülbent içine konularak ağrıyan yere sarılır. Öksürük kesmek için: Yukarıdaki gibi hazırlanan lapa göğüs üzerine konular.	4

2.3.2. Diğer *Linum* Türlerinin Yurdumuzda Halk Arasındaki Kullanılışları

Anadolu'da toplam 38 farklı *Linum* türü (bunlara ilaveten kesin olarak bilinmeyen 2 tür) bulunmasına rağmen, *L. usitatissimum*'dan başka sadece 2 türün daha halk ilacı olarak kullanıldığı tespit edilmiştir. Söz konusu türler ve halk ilacı olarak kullanılışları Tablo 9'da yer almaktadır.

Tablo 9: Diğer bazı *Linum* türlerinin yurdumuzda halk arasındaki kullanılışları.

Bilimsel Adı	Kullanıldığı Yöre	Yerel Adı	Kullanılan Kısım	Kullanıldığı Rahatsızlık ve Kullanılışı	Kaynak
<i>Linum aroanium</i> Boiss.&Orph.	Çankırı/Çerkeş (Aliözü; Kadıözü)	Zeyrek	Tohum	Yara iyi edici: Dövülmüş tohumları haricen uygulanır.	67
<i>Linum tenuifolium</i> L.	Kırklareli (Merkeze bağlı köyler)	-	Topraküstü kısımlar	Şeker hastalığında: Topraküstü kısımlarından hazırlanan dekoksilyondan, on gün boyunca günde 2 kez, 1 fincan içilir.	106

2.3.3. Çeşitli *Linum* Türlerinin Yurt Dışında Halk Arasındaki Kullanılışları

Keten tohumunun çok fazla olmamakla birlikte bazı kaynaklarda yurt dışında da halk arasında çeşitli kullanımlarından bahsedilmektedir. Örneğin Kanada'da diabetes mellitus tedavisinde ⁴¹, gastrointestinal sistem rahatsızlıklarında, egzama, multipl skleroz, kanser

ve kalp hastalıklarında ⁴² kullanıldığı belirtilmektedir. Fransa'da geleneksel kullanımda toz edilmiş keten tohumunun, hardal tohumu tozu ile karıştırılıp yakı olarak kullanıldığı kayıtlıdır ³¹. Hindistan'da öksürük, bronşiyal rahatsızlıklar, diyare ve gonore tedavisinde çay olarak; cilt enfeksiyonlarında ise haricen kullanıldığı görülmektedir. Yine Hindistan'da veteriner hekimlikte de kullanıldığı belirtilmektedir ⁸.

2.3.4. Keten Tohumunun Biyolojik Etkileri Üzerinde Yapılmış Olan Çalışmalar

2.3.4.1. Antibakteriyel ve Antifungal Etki

Xu ve arkadaşları 2008 yılında yayımlanan çalışmalarında 4 farklı test mikroorganizması kullanarak keten tohumu ununun fungistatik aktivitesini değerlendirmiştir. Deneyde kullanılan mikroorganizmalardan *Fusarium graminearum*'un gelişimi, keten tohumu ununun denenen miktarları ile tamamen önlenmiştir. Diğer mikroorganizmalarının (*Penicillium chrysogenum*, *Aspergillus flavus* ve *Penicillium* sp) inhibisyonunun ise, keten tohumu ununun artan dozları ile artış gösterdiği bildirilmiştir. Araştırmacılar keten tohumunun fungistatik aktiviteye sahip olduğunu ve çok fonksiyonlu gıda katkısı olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir ²¹.

Yapılan bir diğer çalışmada ise, hidrolize keten tohumu yağı ve linolenik asitin metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a karşı sırasıyla %0.025 ve %0.01 konsantrasyonlarda %100 oranında antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmektedir ^{3,107}.

2.3.4.2. Antioksidan Etki

Keten tohumu lignanlarının sıçanlarda çeşitli etkilerinin yanı sıra, kurşun asetat ile oluşturulan oksidatif stres ve antioksidan enzimler üzerinde koruyucu etkisi incelenmiştir. Deney hayvanları üç gruba ayrılarak üç hafta süresince kontrol grubu dışındakilere oral olarak kurşun asetat (200 mg/L) uygulanmıştır. Kurşun asetat uygulanan gruplardan birine ise, ilaveten keten tohumu lignanı (30 mg/100 g dozda) oral olarak verilmiştir. Araştırmacılar, ezilmiş keten tohumu tüketiminin, serbest radikal süpürücü ve metal şelasyon yapma özelliklerinden kaynaklanan antioksidan özelliği olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, bu antioksidan etkisine bağlı olarak koroner kalp hastalıklarının insidansını düşürmede ve kurşun toksisitesini azaltmada faydalı olabileceği ileri sürülmüştür¹².

Hindistan kaynaklı bir çalışmada, keten tohumu yağının fareler üzerinde antioksidatif etkisi de araştırılmıştır. Bunun için farelere günde bir kez olmak üzere 15 gün süresince keten tohumu yağı oral olarak verilmiş, ardından tek doz gama radyasyona maruz bırakılmış ve çeşitli parametreler değerlendirilmiştir. Çalışmada, keten tohumu yağının vücutta oksidatif hasara karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. Keten tohumunun söz konusu etkisinden, içerisinde bulunan serbest radikal süpürücü ve singlet oksijenleri giderici role sahip omega-3 esansiyel yağ asitleri ve fitoöstrojenik lignanların (SEKO glikozitleri, az miktarda izolerisirezanol ve pinorezinol glikozitleri) sorumlu olduğu bildirilmiştir¹⁰⁸.

Amarowicz ve arkadaşları 1997 yılında yayımlanan çalışmalarında, keten tohumunun diğer yağlı tohumlardan daha az fenolik asit içerdiğini belirtmişlerdir. Keten tohumu tozu ve ekstralarının

antioksidan aktivitesinin farklı tipte fenolik bileşiklerin varlığına bağlı olabileceğini düşündüklerini ve bu konu üzerinde çalıştıklarını belirtmişlerdir. Araştırmacılar keten tohumundan izole edilen hidrofobik fenolik fraksiyonun zayıf antioksidan etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Silika jel kolon kromatografisi kullanılarak, keten tohumu ekstresinin hidrofobik kısmını 5 fraksiyona ayırdıklarını ve bu fraksiyonlarda UV spektrumlarına göre linosinnamarinin fenolik polimerleri ve β -hidroksi- β -metilglutarik asit ve SDG türevleri olabileceğini ifade etmişlerdir. Fraksiyonların antioksidan aktivitesinin, butil hidroksianisol ile karşılaştırıldığını ve tüm fraksiyonların butil hidroksianisolünkinden daha az olmak üzere belirli bir antioksidan aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Diğer taraftan fraksiyonların antioksidan etkisi ile içeriklerini karşılaştırdıklarında, hidrofobik fenolik fraksiyonlarının antioksidan özelliklerinin, toplam fenolik içeriklerine bağlı olmadığı sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir ¹⁰⁹.

İsveç'te 2008 yılında yayımlanan çalışmada ise, keten tohumundan elde edilen oligomerik yapıdaki fenolik glikozitler olan SDG, p-kumarik asit 4-O-glikozit ve ferulik asit 4-O-glikozit içeren ekstrakt, fraksiyonlara ayrılmıştır. Ardından 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikali kullanarak yapılan karşılaştırmada, SDG'nin tek aktif antioksidan olduğu ileri sürülmüştür ⁷.

Ramadan ve Moersel, çeşitli sabit yağların antioksidan ve radikal süpürücü aktivitelerini DPPH kullanarak çalışmışlardır. Deneyde kullanılan 11 yağ örneği arasında, keten tohumunun, kullanılan yöntemle göre zayıf bir radikal süpürücü aktivite ile son sıralarda yer aldığı bildirilmiştir ⁵⁰. Hu ve arkadaşları ise, keten tohumu lignanı SDG ile memeli lignanları enterodiol ve enterolaktonun DNA hasarı ve lipit

peroksidasyonuna karşı etkili antioksidanlar olduğunun bilindiğini, kendilerinin ise DPPH ve 2,2'-azo-bis(2-amidinopropan) dihidroklorit kullanarak söz konusu maddelerin fizyolojik konsantrasyonlarının antioksidan etkilerini çalıştıklarını belirtmişlerdir. Araştırmacılar SDG ve SEKO'nun 25-200 µM düzeyinde DPPH yönteminde ($p < 0.01$) etkili iken, enterodiol ve enterolaktonun inaktif olduğunu belirtmişlerdir. 2,2'-azo-bis(2-amidinopropan) ile oluşturulan lipozom lipit peroksitlerine karşı en kuvvetli etkiyi SDG'nin gösterdiği, bunu SEKO'nun takip ettiği, enterodiol ile enterolaktonunun ise eşit bir etki ile son sırada yer aldığı belirtilmiştir. Çalışmada bitkinin antioksidan aktivitesinin SDG ve SEKO'nun 3-metoksi-4-hidroksil sübstitüentinden kaynaklandığına değinilmiş, keten tohumu lignanlarının in vivo ekstraselüler ve intraselüler potansiyel antioksidan aktiviteleri olduğu gösterilmiştir ¹¹⁰.

Türkiye'de keten tohumu ekstralarında antioksidan enzimler (süperoksit dismutaz, katalaz) üzerinde yapılan bir çalışmada ise, materyalin yüksek antioksidan etkisi olduğu bildirilmiştir ¹¹¹.

2.3.4.3. Diyabet Üzerine Etki

Diyetle alınan liflerin gastrik boşalmanın gecikmesine yol açtığı, bunun da yemek sonrası hiperglisemiye belirgin olarak düşürdüğü çeşitli klinik çalışmalarda da gösterilmiştir. Dolayısıyla kandaki glikoz konsantrasyonunun kontrolünde rol oynayabileceği ifade edilmiştir ^{112,113}. Cunnane ve arkadaşlarının 1993'te yayımlanan bir çalışmalarında, 6 sağlıklı gönüllü bir gece aç bırakıldıktan sonra beyaz un veya keten tohumu unundan yapılmış ve 50 g şeker içeren diyet uygulanmış ve deneyin başında, 15, 30, 45 ve 60 dakika sonrasında kan şekeri ölçülmüştür. Ayrıca deneklere 50 g şeker ile 25 g müsilajla karıştırılan 50 g

şeker de uygulanarak ölçümler yapıldığı belirtilmiştir. Çalışmada 50 g keten tohumu karbonhidratı veya 25 g keten tohumu müsilağı içeren öğünlerden sonra, kan glikozunun belirgin olarak düştüğü bildirilmiştir. Araştırmacılar günde 50 g'a kadar keten tohumu tüketilmesinin güvenli olduğunu, yemek sonrası glikoz yanıtını düşürmesi açısından da yararlı olabileceğini ileri sürmektedir ¹⁴.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı 8 haftalık çift kör ve plasebo kontrollü randomize bir klinik çalışmada, 55 hiperkolesterolemik hasta yer almış ve bu hastalara keten tohumu ekstresinden elde edilen SDG'nin günde 300 ve 600 mg uygulanmasının açlık kan glikoz seviyeleri üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmada diyetle alınan keten tohumu lignan ekstresinin doza bağımlı olarak glikoz konsantrasyonlarını 6 ve 8 hafta uygulama sonrasında plaseboya göre istatistiksel olarak belirgin bir şekilde ($p=0.015$, $p=0.012$) düşürdüğü tespit edilmiştir ⁷⁴.

Pan ve arkadaşlarının 2009 yılında yayımladığı bir çalışmada ise, yükselmiş C-reaktif protein, interlökin-6 ve retinol bağlayıcı protein-4 seviyelerinin, insülin rezistansı ve diabetes mellitus ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Araştırmacılar, yüksek enflamatuvar faktörler ve retinol bağlayıcı protein-4 düzeylerine sahip olan tip-2 diyabetlilerde, keten tohumundan elde edilen lignanların etkilerini çalışmışlardır. Bunun için orta düzeyde hiperkolesterolemili 70 diyabetik hastada (26 erkek, 44 postmenopozal kadın) keten tohumu lignanı içeren kapsüller (360 mg/gün) kullanılarak 12 haftalık randomize, çift körlü ve plasebo kontrollü bir deney yapılmıştır. Deney sonucunda C-reaktif protein konsantrasyonlarının plasebo grubunda belirgin olarak arttığı, lignan uygulanan grupta ise değişmediği belirlenmiştir. Ayrıca bu etkinin sadece kadınlarda gözlemlendiği ifade edilmiştir. İnterlökin-6 veya retinol bağlayıcı protein-4 düzeyinde ise

uygulamalar arası bir fark olmadığı ve tip-2 diyabetiklerde liganın C-reaktif protein düzeylerini düzenleyebileceği ileri sürülmüştür¹¹⁵.

Kanada'da menopoz döneminde 25 hiperkolesterolemik kadın üzerinde bir klinik çalışma yapılmıştır. Çalışmada 2 ay boyunca bir grup hastaya günlük 40 g ezilmiş keten tohumu, diğer gruba tek başına günlük 0.625 mg konjuge östrojen veya 100 mg mikronize progesteronla kombine halde östrojen verildiği bildirilmiştir. Araştırmacılar keten tohumu alan hasta grubunda, oral östrojen-progesteron grubuyla kıyaslanabilir derecede kan glikoz ve insülin seviyesinde düşüş olduğunu belirtmiştir¹¹⁶.

2.3.4.4. Fetus ve Gelişimi Üzerine Etki

Sprando ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, hayvanların gebeliklerinden itibaren yavrularını süttten kesene kadarki dönemde diyetlerine keten tohumu (%20 veya %40 oranında) veya keten tohumu küspesi (%13 veya %26 oranında) katılmıştır. Yavru erkek sıçanlar süttten kesildikten sonra, 70 gün boyunca annelerine uygulanan diyetle beslenmiştir. Gruplar arasında testis ağırlıkları, homojenizasyona dayanıklı spermatid sayısı, günlük sperm üretim oranı, epididimal ağırlık, seminal vezikül ağırlığı, seminifer tübül sıvı testesteron konsantrasyonları ve sperm anomalileri oranında istatistikî olarak anlamlı farklar olmadığı belirtilmiştir. Diğer taraftan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında diyetlerinde %20 ve %40 oranında keten tohumu bulunan yemlerle beslenmiş gruplarda, seminifer tübüllerin hacmi istatistiksel olarak belirgin bir şekilde düşmüştür. Deney gruplarında serum luteinleştirici hormon düzeyleri gibi bazı hormonal parametrelerdeki artış ve diyetine %40 oranında keten tohumu katılan grup hariç diğer deney gruplarında prostat ağırlığındaki azalmanın istatistiksel olarak belirgin

olduğu bildirilmiştir. Ayrıca gruplar arasında spermatogenezde histolojik etkiler gözlenmediği de ifade edilmiştir. Denenen dozlarda keten tohumu alımının, sıçanlarda testis yapısını veya spermatogenezini olumsuz yönde etkilemediği belirtilmiştir^{59,60}.

Aynı araştırmacılar daha sonraki bir çalışmada ise, keten tohumunun üreme üzerine etkilerini incelemeyi amaçlamışlardır. Bunun için sıçanlar gruplara ayrılmış ve diyetlerine keten tohumu (%20, %40) veya yağı alınmış keten tohumu küspesi (%13, %26) katılmıştır. Uygulamaya sadece gebelik süresince veya gebelik ve sonraki yaşamı süresince devam edildiği kaydedilmiştir. Gebeliğin 20'inci gününde yapılan sezaryende, keten tohumu ve yağı alınmış keten tohumu küspesinin fertilité, kilo alımı, yavruların boyu veya fetal gelişimini etkilemediği bildirilmiştir. Yağı alınmış keten tohumu küspesi gebelik süresini kısaltırken, keten tohumunun kısaltmadığı kaydedilmiştir. Keten tohumunun (%20 ve %40), doğumdan sonraki 21'inci gündeki dişi yavruların anogenital indeksini arttırdığı, bununla birlikte yağı alınmış keten tohumu küspesinin ise değiştirmedeği belirtilmiştir. Erkeklerde ise deney gruplarında anogenital indekste kontrole göre herhangi bir anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir. Yağı alınmış keten tohumu küspesi uygulamalarının yavru erkeklerde ergenliği geciktirdiği, dişilerde ise ergenliğin başlangıç yaşı ve ağırlığının deney gruplarının hiçbirinde değişmediği rapor edilmiştir. Diğer taraftan deney gruplarında düzensiz östrus sikluslu dişilerin sayısında, doza bağımlı bir artış olduğu görülmüştür. Doğumdan sonraki 21-90 gün boyunca %20 keten tohumu ile yağı alınmış keten tohumu küspesi (%13 ve %26) verilen dişi sıçanların kontrol gruplarına göre çok daha fazla kilo aldığı ifade edilmiştir. Sonuç olarak keten tohumunun fetal gelişimi etkilemediği, fakat östrus siklusu gibi doğumdan sonraki süreçte gelişim üzerine çeşitli etkileri olduğunun tespit edildiği bildirilmiştir⁶⁴.

2.3.4.5. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etki

Droğun en çok kullanıldığı rahatsızlıklardan biri konstipasyondur^{2,4,8,9,31,46,75}. Droğun en önemli etkisi müsilajından dolayı laksatif olmasıdır. Keten tohumu müsilajı suyla şişerek bağırsakta demulsent bir jel oluşturmaktadır. Yapıya bağlanan suyun bağırsakta tekrar emiliminin engellenmesi nedeniyle, feçes yumuşamaya başlar, bağırsak içeriğinin hacmi artar ve konstipasyon şikâyetlerinin giderilmesinde yarar sağlar. Konstipasyon şikayeti olan hastalarda yapılan iki klinik çalışmada, intestinal peristaltizmin fiziksel stimülasyonu ile geçiş süresinde azalma ve feçes kütlesinde artış olduğu gösterilmiştir^{2-4,8,30}.

Ağrının da eşlik ettiği bazı gastrointestinal problemlerde, keten tohumu müsilajının yararına dikkat çekilmiştir. Şişkinlik, aşırı tokluk hissi, iştah kaybı, mide bulantısı, kusma ve mide ekşimesi gibi çeşitli üst abdominal şikayetleri olan 70 hastada yapılan bir pilot klinik çalışmada, hastalara günlük 8×25 g dozda sulu keten tohumu müsilajının (1:10) uygulandığı ifade edilmiştir. Üçü hariç tüm hastalarda iyileşmenin saptandığı, tedavinin üçüncü günü sonunda toplam semptom skorunun belirgin olarak azaldığı (p<0.01) kayıtlıdır. Bireysel semptom skoru ortalamasında en fazla düşüşün, basınç hissi (%41.5) ve aşırı tokluk hissinde (%36.8) olduğu görülmüştür. Hem hastalar, hem de hekimlerce çoğu vakada etkinliğin iyi veya çok iyi olduğu yönünde değerlendirmeler yapıldığı da bildirilmektedir².

Libya'da 2008 yılında yayımlanan in vivo bir çalışmada ise, keten tohumundan elde edilen yağ (2.5, 5.0 veya 10.0 ml/kg dozlarda) ve müsilajın (10.0, 20 ml/kg dozlarda) antiülserojenik aktivitesi araştırılmıştır. Bunun için sıçanlar üzerinde etanolla oluşturulan gastrik ülser yöntemi kullanılmıştır. Çalışmada keten tohumu yağı veya keten tohumu müsilajı

verilen grupların her ikisinde de, kontrol grubuna göre ülser oluşumunda anlamlı bir azalma olduğu, bununla birlikte keten tohumu yağının müsilajına göre çok daha kuvvetli bir antiülserojenik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Keten tohumu yağının 5 ml/kg dozda uygulandığı gruptaki ülser oluşumundaki azalma, 50 mg/kg dozda uygulanan ranitidinden daha kuvvetli bulunmuştur. Araştırmacılar hem keten tohumu yağı ve hem de keten tohumu müsilajının sıçanlarda etanolle oluşturulan gastrik ülserlere karşı sitoprotektif bir etki sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir ¹¹⁷.

2.3.4.6. İmmünosupresif Etki

Japonya'da yapılan bir çalışmada araştırmacılar *L. usitatissimum*'un tohumlarından izole edilen siklik peptitlerin immünosupresif aktivitelerini araştırmışlardır. Daha önce izole ettikleri siklik peptitlerin yanı sıra 4 yeni siklik peptit (siklinopeptit F, G, H, I) izole ettiklerini belirtmişlerdir. Siklinopeptit B'nin, mitojenle (konkanavalin A) indüklenmiş insan periferik kan lenfositleri üzerinde siklosporin A'nın etkisi ile karşılaştırılabilir düzeyde inhibitör etki gösterdiği kaydedilmiştir. Farklı amino asit dizisine sahip olmalarına rağmen siklinopeptit A, siklinopeptit B ve siklinopeptit E de konkanavalin A ile indüklenmiş fare lenfosit proliferasyonu üzerinde yaklaşık aynı kuvvette inhibitör etki göstermiştir. Fakat siklinopeptit C, siklinopeptit D ve siklinopeptit F- siklinopeptit I bu aktivitelerden hiçbirini göstermemiştir ⁹⁵.

2.3.4.7. Kanser Üzerine Etki

Keten tohumunun kolon ve meme karsinomları gibi bazı östrojen bağımlı tümörlerin oluşumunu azaltabileceği öngörülmektedir^{118,119}. Toure ve Xu da makalelerinde, keten tohumu lignanı SDG'nin, memelilerin kolonunda meme, endometriyum ve prostat gibi özellikle hormona duyarlı tümörlerin büyümesini azaltıcı etki gösteren, aktif lignanlar olan enterodiol ve enterolaktona dönüştüğünü belirtmişlerdir¹²⁰.

2.3.4.7.1. Kolon Kanseri

Serraino ve Thompson, kolon kanseri riskinin keten tohumu alınmasıyla azalıp azalmayacağını araştırmak üzere bir çalışma tasarlamışlardır. Bunun için 5 gruba ayrılmış erkek sıçanlara 15 mg/kg tek doz azoksimetan enjeksiyonu yapılmıştır. Ardından yüksek oranda yağ (%20 mısır yağı) içeren bazal diyet, ilaveten %5 veya %10 keten tohumu küspesi veya keten tohumu unu içeren diyet 4 hafta süresince uygulanmıştır. Hayvanlar öldürülerek kolonlarında morfolojik özellikler ve hücre proliferasyonunda bir farklılık olup olmadığı yönünden incelenmiştir. Araştırmacılar, bulgularının ışığında keten tohumu alımının kolon kanseri riskini azaltabileceğini ileri sürmüşlerdir⁵¹.

Jenab ve Thompson, sıçanlar üzerinde tasarladıkları çalışmalarında, keten tohumunun uzun dönemde kolon kanserine karşı protektif etkisini incelemişlerdir. Gruplara ayrılan sıçanlardan her bir gruba 100 gün süresince yüksek yağ içeren bazal diyet (%20 yağ), %2.5 veya %5 keten tohumu ile desteklenmiş bazal diyet, %2.5 veya %5 yağı alınmış keten tohumu ile desteklenmiş bazal diyet veya 1.5 mg SDG ile desteklenmiş bazal diyetten biri verilmiştir. Diyet uygulanmadan 1 hafta önce, bütün sıçanlara tek doz azoksimetan (15 mg/kg) enjekte edilmiştir.

Memelilerde lignan üretiminin bir göstergesi olan idrarla lignan atılımı, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem keten tohumu gruplarında hem de yağı alınmış keten tohumu gruplarında belirgin olarak artmıştır. Keten tohumu ve yağı alınmış keten tohumu gruplarında çekal β -glukuronidazın toplam aktivitesinin doza bağımlı olarak belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında deney gruplarında distal kolondaki anormal kript sayısının belirgin olarak düştüğü bildirilmiştir. Kontrol grubunda 4 mikroadenom ve 2 polip gözlenirken tedavi gruplarında hiç gözlenmemiştir. β -glukuronidazın toplam aktivitesinin, toplam üriner lignan atılımı ile pozitif, distal kolonda toplam anormal kript ve toplam anormal kript odak sayısı ile negatif ilişkili olduğu kaydedilmiştir. Keten tohumu ve yağı alınmış keten tohumu grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı rapor edilmiştir. Sonuç olarak keten tohumunun kolon kanserine karşı koruyucu etkisi olduğu, bu etkinin kısmen SEKO'ya bağlı ve β -glukuronidazın aktivitesindeki artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ¹²¹.

Gruplara ayrılan erkek sıçanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, keten tohumu yağı veya keten tohumu ilave edilmiş diyetle beslenmenin azoksimetanın neden olduğu kanser prekürsörü oluşumları üzerindeki etkileri incelenmiştir. Keten tohumu ve keten tohumu yağı gruplarının, kolon kanseri gelişiminde kanser prekürsörü olduğu düşünülen lezyonların insidansını distal kolonda sırasıyla %88 ve %77, proksimal kolonda %86 ve %87, toplamda ise %87.5 ve %84 azalttığı belirtilmiştir. Çalışmada elde edilen bulgulara göre keten tohumu ve keten tohumu yağının kolon kanserinde etkili kemopreventif maddeler olduğu ve bunlardan keten tohumunun, yağına kıyasla daha etkili olduğu ileri sürülmüştür ⁵⁵. Bu sonuçların yayımlanmasının ardından, başka bir araştırmacı grubu, benzer bir çalışma yaparak yine diyetle alınan keten tohumunun farelerdeki intestinal tümör gelişimini önleyici etkilerini mısır verilen grup ve kontrol grubu ile incelemiştir. Araştırmacılar kullandıkları

yöntemin, adenomların birkaç ay içinde fark edilebilir düzeyde büyümesi nedeniyle, erken evre lezyonlarına karşı etkili olabilecek kemopreventif maddeleri test etmede avantaj sağladığını ifade etmişlerdir. Deneylerinde diyetle alınan keten tohumunun, ince bağırsak ve kolonda tümörlerin boyut ve çokluğunu istatistiksel olarak belirgin düzeyde azalttığı ifade edilmiştir ($p<0.05$). Keten tohumu verilen grubun serum, ince bağırsak ve kolon örneklerinde lignan ve yüksek oranda n-3 yağ asitlerine rastlanmıştır. Ayrıca yine bu gruptaki hayvanların kolonlarında mısır grubu ile karşılaştırıldığında siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 düzeyinin belirgin olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Diyetle keten tohumu alımının, farelerde n-3 yağ asiti seviyeleri ve lignanları arttırıp, siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 seviyelerini azaltarak intestinal tümör gelişiminde önleyici rolü olabileceği ileri sürülmüştür⁵⁶. Çalışmalar, keten tohumunun bağırsak kanserleri üzerinde önleyici bir rolü olduğu yönünde bulgularla sonuçlanmıştır^{55,56}.

2.3.4.7.2. Melanoma

Yan ve arkadaşlarının 1998'de yayımlanan çalışmalarında, farelerde keten tohumunun melanoma hücrelerinin metastazı üzerine etkisi incelenmiştir. Fareler 0.75×10^5 melanom hücre enjeksiyonundan (i.v.) önce ve sonra 2'şer hafta süresince normal diyet, %2.5, %5 veya %10 oranında keten tohumu içeren diyetle beslenmiş ve keten tohumu katılan diyetle beslenen farelerde, ortalama tümör sayısının kontrole göre sırasıyla %32, %54 ve %63 daha düşük bulunduğu belirtilmiştir. Diyete keten tohumu ilavesinin ayrıca tümör kesit alanında ve tümör hacminde doza-bağımlı bir düşüşe neden olduğu ifade edilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçların keten tohumunun hayvanlarda metastazı azalttığını ve metastatik sekonder tümörlerin büyümesini engellediğini gösteren ilk deneysel kanıt olduğunu ileri sürmüşlerdir¹²². Ayrıca, 1999 yılında yayımladıkları çalışmalarında ise, keten tohumunun başlıca lignanı olan

SDG'yi tohumlardan elde etmiş ve aynı yöntemle etkisini incelemişlerdir. Çalışmada farelere daha önce uygulanan keten tohumu miktarları içindeki ile aynı miktarlarda (73, 147 veya 293 $\mu\text{mol/kg}$) olacak şekilde SDG uygulanmıştır. Sonuçların bir önceki çalışma ile uyumlu olarak kontrol grubunda 62 olan ortalama tümör sayısını, SDG gruplarında sırasıyla 38, 36 ve 29'a düşürdüğünü ve son değer in istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ($p<0.01$) ifade etmişlerdir. Tüm bu sonuçlara göre keten tohumunun kanser hastalarında metastazı önlemede faydalı bir besin desteği olabileceği ileri sürülmüştür ¹²³.

2.3.4.7.3. Meme Kanseri

Rastgele seçilen 40 Alman kadın ile yapılan kontrollü bir çalışmada, araştırmacılar 2 ay süresince deneklerden kontrol grubuna sebze ve meyve, diğerine ise keten tohumu (20 g/gün) vermiştir. Deneklerden bir gecelik açlık sonrası kan ile idrar örnekleri alınmış ve enterolignan konsantrasyonları ölçülmüştür. Ölçümler sonucunda, kontrol grubunda belirgin bir artış in olmadığı, keten tohumu grubunda ise glukuronitleri halindeki ortalama enterolignan konsantrasyonlarının serumda 122 nmol/l, idrarda 72 $\mu\text{mol/l}$ olduğu kaydedilmiştir. Değerler, uygulamadan öncekilerle karşılaştırıldığında (47 nmol/l ve 29 $\mu\text{mol/l}$) istatistiksel olarak belirgin bir artış ($P<0.01$) olduğu bildirilmiştir. Çalışmada söz konusu artış in, göğüs kanseri gibi hormona bağlı hastalıklar in önlenmesinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür ¹²⁴.

Keten tohumu yağının meme tümör hücreleri kullanılarak antitümöral etkisinin incelendiği bir çalışmada ise, dişi farelerin diyetine %10 keten tohumu yağı, mısır yağı veya balık yağı+mısır yağı karışımı katılmıştır. Meme tümör hücrelerinin gelişiminin, keten tohumu yağı ile beslenen farelerde, keten tohumundan daha az α -linolenik asit içeren

mısır yağına göre istatistiksel anlamda belirgin olarak daha düşük olduğu kayıtlıdır ($p < 0.05$). Metastatik verilerin de tümör büyümesindeki paralel olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda keten tohumu yağının, n-3 yağ asitlerinin tümörlere inkorporasyonunu mısır yağına kıyasla belirgin olarak arttırdığı ($p < 0.005$) ve tümör prostaglandin E üretimini belirgin olarak azalttığı belirtilmiştir ($p < 0.005$). Dolayısıyla diyetel α -linolenik asitin memeli tümör büyümesi ve metastazı üzerine inhibitör etkisi olabileceği öne sürülmüştür ¹²⁵.

Serraino ve Thompson, meme kanseri riskinin keten tohumu alınmasıyla azalır azalmayacağını araştırmışlardır. Yüksek oranda yağ içeren diyetle ilave olarak keten tohumu unu veya yağı alınmış keten tohumu küspesi (%5 ve %10) verilmesinin, dişi sıçanların meme dokusunda epitel hücre proliferasyonunu yaklaşık %39-55 arasında ve nükleer aberasyonunu yaklaşık %59-66 arasında azalttığını ve optimum etkinin %5 keten tohumu unu uygulanması ile görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu profilaktik etkinin başlıca droğun lignan içeriğinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir ⁵². Araştırmacılar keten tohumunun kanser üzerinde koruyucu etkisini kısa süreli çalışmalarla ileri sürdükten sonra, uzun süreli bir çalışma da yapmışlardır. Bunun için sıçanlara tümör oluşumu sürecinde %5 keten tohumu unu katılan yüksek yağ içeren diyet verilmiş ve tümör boyutunda yaklaşık %67 oranında bir azalma olduğu ifade edilmiştir. Keten tohumu verilmesinin erken dönemde tümör sayısında azalma eğilimi gösterdiği belirtilirken, ilerleyen dönemde ise anlamlı bir farklılık ortaya çıktığı belirtilmiştir ⁵³. Araştırmacılar daha sonra, meme tümörü boyutları ve yeni tümör oluşumu üzerinde keten tohumu, lignan fraksiyonu ve sabit yağ fraksiyonunun etkilerini, sıçanlara karsinogen uygulanmasından 13 hafta sonra incelemişlerdir. Deney gruplarına %20 mısır yağı içeren bazal diyet, ilave olarak gavaj ile oral olarak verilen %5 keten tohumundakine eş değer miktarda SDG, %5 keten tohumundakine eş değer miktarda keten tohumu

yağı, keten tohumu (%2.5 veya %5) uygulanmıştır. Başlangıçtan 7 hafta sonra, tüm deney gruplarında tümör hacminin %50 oranında küçüldüğü belirtilmiştir. Yeni tümör sayısı ve hacminin en düşük olduğu grubun, SDG grubu olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar SDG'nin kanser oluşumunun ileriki dönemlerinde yararlı olduğuna dikkat çekerken, sabit yağ içeriğinin ise tümör oluşumunun önceki evrelerinde çok daha etkili olduğunu belirtmişlerdir ¹²⁶.

Rickard ve arkadaşları, keten tohumu ve başlıca lignanı SDG'nin sıçanlarda meme tümörü gelişimini engellediğinin bilindiğini ve plazma insülin benzeri büyüme faktörü I konsantrasyonundaki artışın, meme kanseri riskindeki artış ile bağlantılı olduğunu belirtmektedirler. Bu nedenle, keten tohumu (%5) veya SDG'nin (1.5 mg/gün), sıçanlarda plazma insülin benzeri büyüme faktörü-I seviyeleri üzerine etkisi, karsinojen *N*-metil-*N*-nitroz üre verilen veya verilmeyen deney hayvanı gruplarında incelenmiştir. *N*-metil-*N*-nitroz üre uygulanmayan sıçanlarda, keten tohumu ve SDG'nin, üriner lignan salgılanmasıyla ters orantılı olan, plazma insülin benzeri büyüme faktörü-I seviyelerini düşürdüğü bildirilmiştir. *N*-metil-*N*-nitroz üre verilen sıçanlarda ise, sadece keten tohumunun plazma insülin benzeri büyüme faktörü-I konsantrasyonlarını belirgin olarak düşürdüğü belirtilmiştir. Keten tohumu ve SDG'nin antikanser etkisinin, en azından kısmen plazma insülin benzeri büyüme faktörü-I'daki düşüşe bağlı olabileceği bildirilmektedir ¹²⁷.

Chen ve arkadaşları, östrojen reseptör negatif insan meme kanser hücrelerini (MDA-MB-435) farelerin meme dokularına enjekte etmişlerdir. Hayvanlar bazal diyetle beslenmiş ve 8'inci haftada rastgele 2 gruba ayrılmıştır. Deneyde 15'inci haftaya kadar ilk gruba bazal diyet uygulaması devam ederken, ikinci gruba ilave olarak %10 keten tohumu

verilmiştir. Keten tohumu grubunda tümör büyüme oranında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) ve toplam metastaz insidansında %45 oranında bir azalma görüldüğü belirtilmiştir. Araştırmacılar keten tohumunun farelerdeki insan meme kanseri gelişimi ve metastazını inhibe ettiğini, bu etkiyi kısmen insülin benzeri büyüme faktörü I ve epidermal büyüme faktörü reseptörlerini azaltarak düzenlediğini ifade etmişlerdir¹²⁸.

Richter ve arkadaşları keten tohumu izoflavon ve lignan ekstraktlarının insan meme kanseri MCF7 hücrelerindeki östrojen, progesteron reseptörleri ve östradiol üretimi üzerine etkilerini test etmişlerdir. Keten tohumunun izoflavon ve lignan ekstraktları ile uyarılması sonucu MCF7 hücrelerindeki östradiol üretiminde konsantrasyona bağımlı bir artış gözlemlenmiştir¹⁰². Lehraiki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada SEKO, SDG ve anhidro türevinin MCF7 insan meme kanseri hücresinin gelişimini azalttığının belirlendiğini ifade etmişlerdir. Bu maddeler içerisinde en kuvvetli etkinin ise, anhidrosekoizolarisirezinoide gözlemlendiği belirtilmiştir⁸⁵.

Dabrosin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre anjiyogenez tümör büyümesi, ilerlemesi ve metastazda önemlidir. Vasküler endotel büyüme faktörü ise, meme kanseri anjiyogenezinin ilerlemesinde anahtar faktörlerden biridir. Vasküler endotel büyüme faktörleri endotel hücrelere elverişli hale geldikleri ekstraselüler boşlukta biyoaktiftir. Lignanlar gibi fitoöstrojenlerin ise sıçanlarda meme kanseri insidansını değiştirdikleri ve kansere karşı koruyucu oldukları gösterilmiştir. Araştırmacılar, lignanlarca zengin olan keten tohumunu %10 oranında içeren diyetin, insan meme tümörlü farelerde tümör büyümesini ve metastazını azalttığını belirtmişlerdir. Hatta keten tohumunun, tümör büyümesi ve

metastazının azalmasındaki mekanizmalardan biri olabilecek ekstraselüler vasküler endotel büyüme faktörleri seviyelerini düşürdüğü belirtilmiştir ¹²⁹.

Wang ve arkadaşları, diyetle alınan keten tohumunun farelerde insan östrojen reseptör negatif meme kanserinin metastazı ve büyümesindeki azaltıcı etkisinin sabit yağ ve SDG'den hangisine bağlı olduğunu ve lipit peroksidasyonla ilişkisini araştırmıştır. Bunun için meme kanserli fareler 6 hafta boyunca temel diyet veya temel diyetleri içerisine %10 oranında keten tohumu kaynaklı materyaller (keten tohumu / SDG / keten tohumu yağı / SDG+keten tohumu yağı) katılmış diyetle beslenmiştir. Temel diyetle beslenen grupla karşılaştırıldığında keten tohumu, keten tohumu yağı, SDG+keten tohumu yağı alan gruplardaki tümör büyüme hızının belirgin olarak daha düşük olduğu belirtilmiştir. Fakat bunların primer tümörlerde malonaldehit olarak gösterilen lipit peroksidasyonu ile belirgin olarak ilişkili olmadığı kanaatine varılmıştır. Akciğer metastazı insidansının bütün uygulamalarla azaldığı (%16-70) ve azalmanın keten tohumu ve SDG+keten tohumu yağı alan gruplarda daha belirgin olduğu kaydedilmiştir. Diğer taraftan uzak lenf nodu metastazının sadece keten tohumu yağı alan grupta belirgin olarak düştüğü (%52) bildirilmiştir. Toplam metastaz insidansının ise belirgin olarak yalnızca SDG+keten tohumu yağı alan grupta düştüğü (%42), diğer gruplardaki düşüşün belirgin olmadığı belirtilmiştir. Sonuç olarak keten tohumunun östrojen reseptör negatif insan meme kanseri metastaz ve gelişimi üzerindeki inhibitör etkisinin, en azından kısmen içerdiği lignan ve sabit yağına bağlı olduğu ve lipit peroksidasyonu ile ilişkisi olmadığı ileri sürülmüştür ¹³⁰. Aynı araştırmacı grubu daha sonraki bir çalışmalarında benzer şekilde uyguladıkları %10 keten tohumu ve bileşiklerinin, farelerde insan meme tümörü eksizyonundan sonraki tekrarlama ve metastazı üzerine etkisini incelemişlerdir. Metastazın toplam insidansının keten tohumu, SDG ve SDG+keten tohumu yağı ile beslenen gruplarda belirgin

olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir. Akciğer ve lenf nodu metastazlarının keten tohumu ve SDG+keten tohumu yağı ile beslenen gruplarda azaldığının görüldüğü, tümörün tekrarlanmasında ise gruplar arasında belirgin bir farklılık olmadığı ifade edilmiştir. Elde edilen bulgular ışığında keten tohumu ve bileşiklerinin, primer tümörün cerrahi eksizyonundan sonra tekrarlamasını önleyemediği, fakat metastazını inhibe ettiği sonucuna varıldığı belirtilmiştir ¹³¹.

Araştırmacılar bir diğer makalelerinde, keten tohumundan elde edilen SDG ve sabit yağın, tamoksifenin kandaki düşük östrojen seviyelerinde östrojen reseptörü pozitif meme tümörlerinin büyümesini azaltmadaki etkisi üzerinde çalıştıklarını belirtmişlerdir. Bunun için yumurtalıkları alınmış tümörlü farelere, 8 hafta boyunca tamoksifen uygulanmıştır. Yanı sıra fareler temel diyet, SDG katılmış temel diyet (1 g/kg diyet), keten tohumu yağı (38.5 g/kg diyet) veya SDG+keten tohumu yağı ile beslenmiştir. SDG ve keten tohumu yağının miktarının, %10'luk keten tohumu katılmış diyetteki ile eş değer tutulduğu belirtilmiştir. Keten tohumu uygulamalarının tümünde, tamoksifenin tek başına uygulanmasına göre etkinin arttığı ve hücre proliferasyonunun düştüğü, bununla birlikte sabit yağın daha etkili olduğu belirtilmiştir ¹³². Araştırmacılar, keten tohumunun insan meme tümörü büyümesi üzerine etkisini, bileşiminde bulunan başlıca lignan SDG ve lignan fraksiyonu ile karşılaştırmış ve potansiyel etki mekanizmalarını tespit etmeye çalışmışlardır. Deneyde her birine 17 β -östradiol pellet (0.36 mg) implante edilmiş ve yumurtalıkları çıkartılmış farelere, insan östrojen reseptörü pozitif meme kanseri hücreleri enjekte edilmiştir. Tümörler sabit hale geldiğinde, 17 β -östradiol pellet çıkarılmıştır. Tümörlü fareler 8 hafta boyunca temel diyet, keten tohumu (100 g/kg diyet), SDG (1 g/kg diyet) veya lignan fraksiyonu (18 g/kg diyet) ile beslenmiştir. Keten tohumu ve SDG grubunda kontrolle karşılaştırıldığında, elle hissedilebilir tümör büyüklüğünün belirgin bir

şekilde azaldığı, fakat keten tohumu, SDG ve lignan fraksiyonunun diğer etkilerinin birbirinden farklı olmadığı belirtilmiştir. Bütün gruplarda hücre proliferasyonunun belirgin olarak önlendiği, buna rağmen apoptozu yalnızca keten tohumu ve SDG'nin belirgin olarak arttırdığı ifade edilmiştir. Sonuç olarak SDG'nin, çalışılan parametreler açısından keten tohumu ile benzer etkilere sahip olduğu, lignan fraksiyonunun etkisinin daha az olmasının ise, dozunun yetersizliğinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür¹³³.

2.3.4.7.4. Trofoblastik Tümör

Abarzua ve arkadaşları, *L. usitatissimum*'un kök, gövde, tohum ve yapraklarından farklı ekstraksiyon yöntemleri ile ekstre edilen fitoöstrojenlerinin, insan trofoblastik hücre kültürü proliferasyonu üzerine etkisini incelemiştir. Sonuçta *L. usitatissimum*'un yaprak, gövde ve köklerinden izole edilen fitoöstrojenlerin, trofoblastik tümör hücrelerinin proliferasyonunu belirgin olarak etkilediği ve özellikle kök ekstresinin hücre büyümesini belirgin olarak azalttığı kaydedilmiştir. Araştırmacılar ekstrelerden elde ettikleri fitoöstrojenlerin yapılarını tayin etmiş ve bitkinin köklerinde ölçülebilir düzeyde lignan ve izoflavonların bulunduğunu belirtmişlerdir¹³⁴.

2.3.4.8. Karaciğer Üzerine Etki

Hemmings ve Barker, %10 keten tohumu tüketiminin sıçanlarda, gebeliğin 18'inci günü ile doğumdan sonra 86'ıncı günler arasındaki gelişime olan etkilerini incelemiştir. Araştırmacılar keten tohumu ile beslenen ve normal yem verilen sıçanlarda büyüme, gelişim, davranış ve kan şekeri yönünden bir farklılık olmadığını tespit edildiğini belirtmişlerdir. Yanı sıra, keten tohumu ile beslenen sıçanlarda toksisiteyi düşündürecek herhangi bir işarete de rastlanmadığı, plazma alanin aminotransferaz ve γ -glutamil transpeptidaz seviyelerinin kontrol grubu ile

aynı olduğu ifade edilmiştir. Yine bu grupta karaciğerdeki γ -glutamil transpeptidaz aktivitesinin ergenlikten sonra erkeklerde 4, dişilerde ise yaklaşık 1.4 kat arttığı belirtilmiştir. Araştırmacılar bu değerlerin keten tohumundaki lignanların östrojenik etkisinin bir işareti olduğunu ileri sürmektedirler ⁴¹. Çalışmanın devamında ise yavru erkek sıçanlarda, doğumdan sonraki 30 ile 130'uncu günler arası yine %10 keten tohumu tüketiminin etkileri incelenmiştir. Ancak burada iki ayrı keten tohumu (yüksek lignan+yüksek yağ içeren, yüksek lignan+düşük yağ içeren) kullanılmıştır. Araştırmacılar sonuçların bir önceki çalışmalarındaki ile benzer olduğunu, her iki keten tohumu verilen sıçan grubunun karaciğer homojenatlarında γ -glutamil transpeptidaz aktivitesindeki artışın aynı olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle etkinin keten tohumundaki sabit yağ içeriğinden değil, lignanlardan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir ⁴². Benzer bir çalışmalarında ise, erkek ve dişi sıçanlarda keten tohumunun, karbon tetraklorür (CCl₄) ile oluşturulan karaciğer hasarı üzerindeki etkisini incelemişler ve keten tohumunun erkeklerde daha fazla olmakla birlikte her iki cinsteki sıçanlarda da karaciğer hasarından koruyucu bir rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Hepatoprotektif etkide cinsiyete göre farklılık oluşmasının ise, yine keten tohumunun östrojenik lignan içeriğinin varlığına işaret ettiğini belirtmişlerdir ⁴³.

Fukumitsu ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada da farelerde, beslenmenin neden olduğu obezitenin gelişiminde keten tohumu lignanı SDG ve metaboliti enterodiolün etkisi incelenmiştir. Fareler 4 hafta boyunca düşük yağlı diyet (%5 triaçil gliserol), yüksek yağlı diyet (%30 triaçil gliserol) veya SDG içeren (%0.5 veya %1.0, a/a) yüksek yağlı diyetle beslenmiştir. SDG uygulaması organlarda ve karaciğerde yüksek yağlı diyetin neden olduğu yağ birikimi, hiperlipemi, hiperkolesterolemi, hiperinsülinemi ve hiperleptinemiye belirgin düzeyde azaltmıştır. Sonuç

olarak SDG'nin farelerde beslenmenin neden olduğu obezitede lipit metabolizması üzerinde faydalı etkiler gösterdiği ileri sürülmüştür⁶.

Brezilya'da sıçanlar üzerinde yapılan ve 2009 yılında yayımlanan bir çalışmada ise, laktasyon süresince annenin diyetine keten tohumu ilave edilmiştir. Bunun için araştırmacılar laktasyon dönemindeki sıçanları ikiye ayırarak kontrol grubuna %20 kazein, deney grubuna ise %18.9 proteinin yanı sıra %25 keten tohumu içeren diyet uygulamışlardır. Çalışmada keten tohumu ilaveli diyetle beslenen anne sıçanların yavrularının, laktasyon döneminden yetişkinliğe kadarki süreçte daha yüksek vücut ağırlığına sahip olduğu bildirilmiştir. Sıçanların 21 günlükken daha düşük toplam/subkütan yağ ağırlığına, daha yüksek leptinemiye, daha düşük kolesterole, daha düşük triaçil gliserol ve insulinemi ($p<0.05$) düzeylerine sahip oldukları belirtilmektedir. Sıçanların 180 günlük olduğunda ise, keten tohumu verilen gruptaki annelerin yavrularında düşük glisemi, yüksek insülineminin yanı sıra, düşük adinopektin konsantrasyonlarına rastlandığı ifade edilmiştir. Laktasyon süresince annenin diyetine keten tohumu ilave edilmesinin, erken insülin sensitivitesine ve hiperleptinemiye neden olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar bulguların diabetes mellitusun sonradan gelişimi için artan bir risk faktörü olabileceğini ileri sürmüşlerdir¹³⁵.

Hindistan'da 2007 yılında yayımlanan bir çalışmada ise, keten tohum yağının fareler üzerinde radyoprotektif ve karaciğer enzimleri üzerindeki antioksidatif etkisi araştırılmıştır. Bunun için farelere günde bir kez olmak üzere 15 gün süresince keten tohumu yağı oral olarak verilmiş, ardından tek doz gama radyasyona maruz bırakılmış ve karaciğer enzim düzeyleri incelenmiştir. Lipit peroksidasyon, aspartat amino transferaz, alanin amino transferaz ve asit fosfataz seviyelerindeki radyasyonla

oluşturulan artışın, keten tohumu yağı uygulanması sonucu belirgin olarak düzeldiği kaydedilmiştir. Ayrıca radyasyonun neden olduğu glutasyon seviyesindeki azalma ve alkalın fosfataz aktivitesinin, keten tohumu yağı uygulanmasıyla belirgin olarak önlendiği tespit edilmiştir. Radyasyona maruz kalmayan gruplar arasında ise, keten tohumu yağı uygulanmış olan farelerin yaşam sresinin uzadığı belirlenmiştir. Vücut ve organ ağırlıkları ele alındığında, radyasyon uygulanan gruplarda meydana gelen zararların, keten tohumu yağı uygulanmış farelerde belirgin olarak azaldığı veya önlendiği tespit edilmiştir. Keten tohumunun söz konusu etkisinden, içerisinde bulunan serbest radikal süpürücü ve singlet oksijenleri giderici role sahip omega-3 esansiyel yağ asitleri ve fitoöstrojenik lignanların (SEKO glikozitleri, az miktarda izolarisirezanol ve pinorezinol glikozitleri) sorumlu olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, keten tohumu yağının vücutta oksidatif hasara karşı koruma sağladığı, radyoprotektif etki ile farelerde radyasyonun indüklediği hastalıkları ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir ¹⁰⁸.

Keten tohumu lignanlarının kurşun asetat ile oluşturulan oksidatif stres, antioksidan enzimler ile aynı zamanda hiperlipidemi üzerinde koruyucu etkisi sıçanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada araştırılmıştır. Deney hayvanları üç gruba ayrılarak üç hafta süresince kontrol grubu dışındakilere oral olarak kurşun asetat (200 mg/L) uygulanmıştır. Kurşun asetat uygulanan gruplardan birine ise, ilaveten keten tohumu lignanı (30 mg/100 g dozda) oral olarak verilmiştir. Kurşun asetat grubunda, sıçanların karaciğerlerinde reaktif tiyobarbitürik asitin yükseldiği, glutasyon S-transferaz, süperoksit dismutaz, glutasyon redüktaz, katalaz aktiviteleri ile glutasyon içeriğinin düştüğü belirtilmiştir. Deneyde kullanılan kurşun asetat ile keten tohumu lignanlarının birlikte uygulanmasının, kurşun asetatın zararlarını minimuma indirdiği ifade edilmiştir ¹².

2.3.4.9. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etki

Prasad ve arkadaşları, bitkisel lignan kaynakları açısından oldukça zengin olan ve sabit yağında %51-55 oranında α -linolenik asit taşıyan keten tohumunun, serum lipitlerini düşürmeksizin hiperkolesterolemik ateroskerozu %46 azalttığını, söz konusu antiaterojenik aktivitenin ise α -linolenik asit ve/veya lignan içeriğinden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir. Etkinin keten tohumu içinde bulunan bu temel madde gruplarından hangisine bağlı olduğunu araştırmak üzere bir çalışma tasarlamışlardır. Sabit yağ ve lignan içeriği benzer, fakat sabit yağdaki α -linolenik asit içeriği çok az (toplam yağın %2-3'ü) olan bir keten tohumunun, yüksek kolesterol içeren diyetle beslenen tavşanlarda diyetin neden olduğu ateroskleroz gelişimi ve serum lipit değerleri üzerine etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar makalelerinde, α -linolenik asit içeriği çok az olan keten tohumunun ateroskleroz gelişimini %69 azalttığını, yanı sıra hiperkolesterolemik aterosklerozdaki düşüş ve keten tohumunun antiaterojenik aktivitesinin, α -linolenik asite bağlı olmadığını belirtmişlerdir¹³. Ardından, daha detaylı bilgi elde edebilmek için, tavşanlarda SDG'nin çeşitli kan yağları üzerindeki etkisini ortaya koyabilecek yeni bir çalışma tasarlamışlardır. Bunun için 4 gruba ayırdıkları tavşanlara normal diyet (kontrol grubu, n=8), SDG (15 mg/kg vücut ağırlığı/gün, n=5) katılmış kontrol diyeti, kolesterol içeren (%1, n=6) veya kolesterol+SDG (%1 kolesterol+15 mg/kg ağırlık/gün SDG, n=5) diyeti uygulamışlardır. Kan örnekleri deneye başlamadan önce, dört ve sekiz hafta sonra almışlardır. Dört hafta sonra SDG'nin kandaki HDL seviyesini %140'dan daha fazla yükselttiği ifade edilmektedir. Sekiz hafta sonunda ise SDG'nin, kandaki kolesterol ve LDL düzeylerini sırasıyla %33 ve %35 oranında düşürdüğü belirtilmiştir. Aynı zamanda kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranını yaklaşık %64 oranında azalttığı da bildirilmiştir. Diyetlerine kolesterol eklenmiş gruplardaki aterosklerotik plaklarla

karşılaştırıldığında, SDG'nin hiperkolesterolemik ateroskerozu %73 gibi belirgin bir oranda azalttığı kaydedilmiştir^{54,136}. Prasad, keten tohumundan elde ettiği lignan karışımının, hiperkolesterolemik ateroskerozu azalttığını, ancak mevcut ateroskerozun gerilemesinde herhangi bir etkisinin olmadığını daha detaylı çalışmaları ile belirtmiştir. Ateroskerozin baskılanmasında serum lipit seviyelerindeki değişimin yanı sıra, antioksidan aktivitenin de rolü olduğunu ileri sürmüştür. Bununla birlikte lignan içeriği antioksidan etkiye sahipken, keten tohumu ve keten tohum yağının genel olarak bu tip bir etkisinin olmadığını belirtmiştir. Ayrıca tohum hafif hipotansör etkiliyken, keten tohumu yağı kan basıncını düşürmemektedir. Fakat SDG'nin, kuvvetli hipotansif etkiye sahip ve iskemik kalp hastalıklarında kardiyoprotektif etkili bir madde olduğunu belirtmektedir¹¹. Araştırmacı etkinin oksidatif stres, serum total kolesterol, LDL seviyelerindeki düşme ve serum HDL seviyesindeki yükselmeye meydana geldiğini ifade etmiştir. Prasad, elde ettiği bulguların ışığında keten tohumunun lignan içeriğinin ateroskleroz, koroner arter hastalıkları ve felç için risk faktörlerini azaltmada yararlı olabileceğini ileri sürmektedir^{11,14}.

Prasad, keten tohumunun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisini inceleyen çalışmaları içeren bir derleme de yapmıştır. Araştırmacı sabit yağın dışında lignan yapısındaki SDG'nin de keten tohumunda bulunan önemli maddelerden biri olduğunu belirtmektedir. Keten tohumunun ve bundan elde edilen çeşitli fraksiyonların hiperkolesterolemik ateroskleroz oluşumu üzerindeki etkilerinin, deney hayvanları üzerinde incelendiği ve keten tohumu, düşük miktarda α -linolenik asit içeren keten tohumu, keten tohumu yağı, keten tohumu lignan kompleksi ve SDG'nin hiperkolesterolemik ateroskleroz oluşumunu sırasıyla %46, %69, %0, %73 ve %34 oranında azalttığı bildirilmektedir. Tohumdaki lignan fraksiyonu ve SDG'nin, ateroskleroz gelişimini yavaşlattığı ancak, mevcut ateroskerozun

gerilemesinde herhangi bir etkisinin olmadığı ifade edilirken, keten tohumunun içerdiği α -linolenik asitin bu etkide rolü olmadığı da vurgulanmıştır. Diğer taraftan droğun ateroskerozisi baskılamasında, serum lipit seviyelerinin değişimi (total kolesterol ve düşük dansiteli lipoproteini düşürürken, yüksek dansiteli lipoproteini yükselttiği) ve antioksidan aktivitenin etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Sonuç olarak yazar keten tohumu, keten tohumu lignan fraksiyonu ve SDG'nin mevcut ateroskerozu giderememekle birlikte, ilerlemesini yavaşlattığını, fakat tohum yağının bu etkide rolü olmadığını ifade etmiştir¹¹.

Dupasquier ve arkadaşlarının 2006 yılında yayımladıkları bir çalışmada, hiperkolesterolemik tavşanlar üzerinde keten tohumunun ateroskeroz ve vasküler kontraktıl fonksiyon üzerine etkileri incelenmiştir. Bunun için her grupta 8 hayvan olmak üzere tavşanların normal diyet, %10 keten tohumu katılmış diyet, %0.5 kolesterol katılmış diyet ve %0.5 kolesterol+%10 keten tohumu katılmış diyet uygulanmak üzere 4 gruba ayrıldığı belirtilmektedir. Çalışmanın 6. ve 8. haftalarında, kolesterol+keten tohumu uygulanan grupta, kolesterol grubuna göre aort ve karotid arterlerde belirgin olarak daha az aterosklerotik lezyon olduğu görülmüştür. Fakat keten tohumu desteğinin antiaterojenik etkisinin 16 hafta sonra oldukça azaldığı bildirilmiştir. Dupasquier ve arkadaşları, endotel bağımlı vazorelaksasyonda anomaliler olmasına rağmen, diyetle alınan keten tohumunun kolesterol verilmesiyle oluşturulan aterojenezi sınırlandırmadaki faydasına değinmiş, ancak uzun süreli hiperkolesterolemik şartlarda bu yararlı etkinin azaldığına dikkati çekmişlerdir¹³⁷. Aynı grup bir başka çalışmada ise, insanlardaki aterosklerotik koşulları oldukça yakın şekilde yansıtan bir hayvan modeli olan LDL reseptörü olmayan farelerde, keten tohumunun antiaterojenik etkisini araştırmışlardır. LDL reseptörü olmayan farelerin, 24 hafta boyunca normal diyet, %10 keten tohumu içeren diyet, %2 kolesterol

içeren aterojenik diyet, kolesterole ilaveten farklı oranlarda (%10, %5, %1) keten tohumu içeren diyetler ve son olarak kolesterol+%5 hindistan cevizi yağı içeren diyetlerle beslendiği belirtilmiştir. Kolesterol verilen gruptaki farelerde, trigliserid düzeyi değişmemesine rağmen plazma kolesterolünün yükseldiği, aterosklerotik plak oluşumunun da arttığı belirtilmiştir. Kolesterol+%10 keten tohumu verilen grupta ise, sadece kolesterol verilen gruba göre, plazma kolesterol ve doymuş yağ asiti düzeyinin düştüğü, plazma α -linolenik asit düzeyinin arttığı, aort ve aortik sinüsteki plak oluşumunun engellendiği bildirilmiştir. Diyete keten tohumu ilave edilmesinin, kolesterollü aterojenik diyet ve hindistan cevizi yağı içeren diyetle artan proliferatif hücre nükleer antijen ve enflamatuvar markörlerde belirgin olarak azalma veya normal değerlere gelmeye neden olduğu ifade edilmiştir. Araştırmacılar keten tohumunun kolesterol seviyelerinde azalma, hücresel düzeyde antiproliferatif ve antiinflamatuvar aktiviteler yoluyla ateroskleroza engelleyebildiğini de belirtmişlerdir¹⁵.

Wiesenfeld ve arkadaşları, keten tohumunun yanı sıra yağı alınmış keten tohumu küspesinin serum ve dokulardaki farklı yağ asiti seviyeleri üzerine etkisini in vivo olarak incelemiştir. Bunun için gruplara ayrılan hamile sıçanlara normal yem, farklı oranlarda (%20, %40) keten tohumu içeren yem veya yine farklı oranlarda (%13, %26) yağı alınmış keten tohumu küspesi içeren yemler gebelik süresince, emzirme dönemi ve sütten kestikten sonraki 8 hafta boyunca uygulanmıştır. Keten tohumu ve yağı alınmış keten tohumu küspesi ile beslenen hamile ve laktasyondan sonraki 8 haftalık süreçteki sıçanların serum, gastrik sıvı ve karaciğerlerinde α -linolenik asit ve aykozapentanoik asit değerlerinin arttığı, linoleik ve araşidonik asit seviyelerinin azaldığı, dokozaheksanoik asit düzeyinin ise değişmediği belirtilmiştir. Keten tohumunun, hayvanların yağ asiti profilini yağı alınmış keten tohumu küspesine göre daha fazla değiştirdiği kaydedilmiştir. Bununla birlikte, yağı alınmış keten tohumu

küspesi ve %40 keten tohumu içeren yemle beslenen hayvanlarda ise, serum kolesterolünün belirgin olarak düştüğü ifade edilmiştir¹⁷. Araştırmacılar α -linolenik asit yönünden zengin olan keten tohumunun, immün parametreleri değiştirebileceği düşüncesiyle farklı grupların dalaklarındaki yağ asitleri içeriklerinin yanı sıra, çeşitli immün parametreleri de incelemişlerdir. Hamile ve laktasyondan sonraki 8 haftalık süreçte keten tohumu veya yağı alınmış keten tohumu küspesi uygulamasının, sıçanların dalaklarında α -linolenik asit seviyelerini 1.2 ile 8.3 kata kadar arttırdığı belirtilmiştir. Araşidonik asit seviyelerinin ise tüm gruplarda %15-48 arasında düştüğü belirtilmiştir. İçeriğinde %40 keten tohumu bulunan yemle beslenmiş hamile ve laktasyondan sonraki 8 haftalık süreçteki sıçanlarda, konkanavalin A ve fitohemaglutininin rol oynadığı dalak hücreleri proliferasyonunun sırasıyla %60 ve %52 olarak bulunduğu, farklı grupların dalak hücrelerinde ve interlökin-2 üretiminde belirgin bir değişiklik gözlenmediği kaydedilmiştir⁴⁴.

Lucas ve arkadaşları, ovarektomize deney hayvanlarında plazma kolesterol ve aterosklerotik lezyon oluşumu üzerinde keten tohumunun etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar ovarektominin plazma total kolesterol, HDL ve serbest kolesterol düzeylerini belirgin olarak yükselttiğini kaydetmişlerdir. Ovarektominin neden olduğu plazma total kolesterol seviyesindeki yükselmeye, östrojenin ve keten tohumunun uygulanan her 3 miktarının da (%7.5, %15, %22.5 oranında keten tohumu içeren diyet) önleyici rolü olduğunu belirtmişlerdir. Keten tohumu uygulanan hayvanlarda trigliserit konsantrasyonlarının ise belirgin olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ovarektominin, lezyonlu hayvan sayısı ve aortik yağlı damar alanını arttırdığı, keten tohumunun her 3 dozunun ise yağlı damar alanı ve lezyon insidansını kontrol grubuna göre azalttığı belirtilmiştir. Çalışmada keten tohumunun, ovaryan hormon eksikliğinin neden olduğu plak oluşumunu azaltmada ve plazma kolesterolünü

düşürmede faydalı olduğu, kardiyoprotektif özelliğinde diğer potansiyel mekanizmaların da (antioksidatif, antienflamatuvar ve/veya antitrombotik etki) önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür ¹³⁸.

Mısır'da 2009 yılında yapılan bir çalışmada, keten tohumu lignanlarının çeşitli etkilerinin yanı sıra sıçanlarda hiperlipidemi üzerindeki etkisi de incelenmiştir. Üç gruba ayrılan hayvanlardan kontrol grubu dışındakilere üç hafta süresince oral olarak kurşun asetat (200 mg/L) uygulanmıştır. Kurşun asetat gruplarından birine ise, ilaveten keten tohumu lignanı (30 mg/100 g dozda) oral olarak verilmiştir. Kurşun asetat alan sıçan grubunun serum ve karaciğerinde HDL seviyeleri düşerken; toplam lipitler, kolesterol, trigliserit ve LDL seviyelerinin yükseldiği belirtilmiştir. Keten tohumu lignanları verilen kurşun asetat grubunda ise buna zıt olarak HDL'nin yükseldiği, toplam lipit, kolesterol, trigliserit ve LDL seviyelerinin ise düştüğü belirtilmiştir ¹².

Bir başka çalışmada da 60 gün süresince 0.5 ml/kg/gün dozda keten tohumu yağı uygulamasının, kontrol grubuna kıyasla sıçanların serum kolesterol ve trigliserit düzeyini düşürdüğü, HDL düzeyini ise yükselttiği bildirilmiştir ¹³⁹.

Diyetle alınan keten tohumu ve soya proteinlerinin plazma trigliserit ve ürik asit seviyeleri üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, 2 farklı hayvan modeli (F344 sıçanlar ve yükseltilmiş kolesterol+trigliserid seviyeli obez sıçanlar) kullanıldığı belirtilmiştir. Deney hayvanları gruplara ayrıldıktan sonra %20 kazein, %20 soya proteini veya %20 keten tohumu içeren yem verilerek plazma kolesterol, trigliserid, ürik

asit seviyesi gibi parametreler açısından değerlendirildiği ifade edilmiştir. Her iki hayvan modelinde de keten tohumunun, plazma kolesterol ve trigliserid seviyelerini soya proteinine göre çok daha belirgin bir şekilde azalttığı görülmüş ve araştırmacılar bulgularının ışığında keten tohumu ve soya proteininin kardiyovasküler hastalıklarda faydalı etkileri olduğunu belirtmişlerdir ¹⁶.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı 8 haftalık çift kör ve plasebo kontrollü randomize bir klinik çalışmada, 55 hiperkolesterolemik hasta yer almış ve keten tohumu ekstresinden elde edilen SDG'nin plazma lipitleri ve glikoz seviyeleri üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmada diyetle alınan keten tohumu lignan ekstresinin doza bağımlı olarak, total kolesterol ve LDL için daha belirgin olmakla birlikte, plazma kolesterol ve glikoz konsantrasyonlarını düşürdüğü tespit edilmiştir. Keten tohumu lignanı uygulanan gruplarda SDG, enterodiol ve enterolaktonun plazma düzeylerinde belirgin yükselmeler olduğu ve kolesterol düşürücü etki için SDG ve enterodiolün plazma konsantrasyonlarının önemli olduğu belirtilmiştir ⁷⁴.

Benzer bir çalışma deney hayvanları üzerinde yapılmıştır. Bunun için kolesterol içeren diyetle hiperlipidemik yapılan sıçanlarda, keten tohumu lignanlarından SDG ve aglikon metaboliti SEKO'nun etkileri araştırılmıştır. SDG ve SEKO'nun aynı miktarlarda kronik uygulanmasının vücut kilo kaybı, serum total kolesterol ile LDL seviyelerinde ve hepatik dokuda lipit birikiminde doza bağımlı birbirine yakın miktarlarda azalmalara neden olduğu belirtilmiştir. Çalışılan diğer parametreler de göz önüne alındığında, keten tohumu tüketiminin hipokolesterolemik etkilerine içerisindeki lignan bileşiminin neden olduğu ileri sürülmüştür ¹⁸.

Brezilya'da sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, laktasyon süresince annenin diyetine keten tohumu ilave edilmiştir. Bunun için araştırmacılar laktasyon dönemindeki sıçanları ikiye ayırarak kontrol grubuna %20 kazein, deney grubuna ise %18.9 proteinin yanı sıra %25 keten tohumu içeren diyet uygulamışlardır. Çalışmada keten tohumu ilaveli diyetle beslenen anne sıçanların yavrularının, laktasyon döneminden yetişkinliğe kadarki süreçte daha yüksek vücut ağırlığına sahip olduğu bildirilmiştir. Sıçanların 21 günlükken daha düşük toplam / subkütan yağ ağırlığına, daha yüksek leptinemiye, daha düşük kolesterole, daha düşük triaçil gliserol düzeylerine sahip oldukları belirtilmektedir. Laktasyon süresince annenin diyetine keten tohumu ilave edilmesinin hiperleptinemiye neden olduğu belirtilmiştir ¹³⁵.

Pan ve arkadaşları 1990-2008 yılları arasında keten tohumu ve keten tohumundan elde edilen diğer ürünlerin kan yağları üzerindeki etkilerinin araştırıldığı toplam 28 çalışmayı incelediklerini belirtmişlerdir. Araştırmacılar total kolesterol ve LDL'deki belirgin düşüşlerin keten tohumunun yağından değil, bütün keten tohumu ve lignanlarından kaynaklandığını belirtmişlerdir. Diğer taraftan kolesterol düşürücü etkilerin, başlangıçtaki kolesterol konsantrasyonu yüksek olan kadınlarda (özellikle post menopozal kadınlarda) daha belirgin olduğu ifade edilmiştir. Ancak HDL ve trigliserit konsantrasyonlarında belirgin değişiklikler görülmediği ifade edilmiştir. Pan ve arkadaşları inceledikleri çalışmalardan keten tohumunun kandaki total ve LDL kolesterol konsantrasyonlarını belirgin olarak düşürdüğü, fakat bunun uygulama şekli, cinsiyet ve ilk lipit profiline bağlı olduğu sonucuna vardıklarını yazmışlardır ¹⁴⁰.

Kanada'da 2009 yılında yayımlanan bir çalışmada, öğütülmüş keten tohumundaki yağ asitleri ile lignanların in vivo emilip,

metabolize olarak etkili olduğunun bilindiği belirtilmektedir. Ancak tohum bütün haldeyken söz konusu etkileri gösterip göstermediği hususunun açık olmadığı ifade edilmiştir. Araştırmacılar konuyu 16 postmenopozal kadın üzerinde randomize bir klinik çalışma tasarlayarak incelediklerini belirtmişlerdir. Bunun için kadınlardan bir kısmının diyetine 25 g keten tohumu bütün halde ilave edilmiştir. Yapılan ölçümlerde toplam serum n-3 yağ asitleri ve idrarda bulunan lignan seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olurken, serum n-6 yağ asitlerinde herhangi bir artışın olmadığı bildirilmiştir. Plazma lipitleri ve çok sayıda antioksidan markörün ise tedaviden etkilenmediği, yalnızca serum gama tokoferol seviyesinde bir artış olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak, öğütülmemiş tohumlardaki yağ asitleri ve lignanların emilerek metabolize edilebildiğini, ancak 25 g bütün tohumunun plazma lipitlerini ve oksidatif stresin çeşitli biyomarkörünü değiştirmede yetersiz kaldığını belirtmişlerdir¹⁴¹.

Cunnane ve arkadaşlarının 1993'te yayımlanan bir çalışmada, sağlıklı gönüllü kadınlara 4 hafta boyunca günde 50 g öğütülmüş ham keten tohumu verilmiş ve bazı kan parametreleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Uygulamanın plazma ve eritrosit lipitlerindeki α -linolenik asit ile uzun zincirli n-3 yağ asitlerini yükselttiği belirtilmiştir. Aynı zamanda idrarla tiyosiyanat salgılanmasını 2.2 kat arttırdığı, serum total kolesterolünü %9 ve LDL'yi %18 düşürdüğü belirtilmiştir. Öğütülmüş keten tohumu (50 g/gün) veya keten tohumu yağı (20 g/gün) ile sağlanan plazma α -linolenik asit seviyesindeki değişikliğin, 12 g/gün α -linolenik asit alımına eşit olduğu ve bunun ise öğütülmüş keten tohumundaki α -linolenik asitin biyoyararlanımının oldukça yüksek olduğuna işaret ettiği bildirilmiştir. Araştırmacılar günde 50 g'a kadar keten tohumu tüketilmesinin güvenli olduğunu, plazma ve eritrositlerdeki n-3 yağ asitlerini yükseltmesi açısından da yararlı olabileceğini ileri sürmektedirler¹¹⁴.

Jenkin ve arkadaşları rastgele seçilmiş örneklerle yapılan çapraz geçişli bir klinik çalışmada ise, hiperlipidemili 22 erkek ve 7 postmenopozal kadına 3 hafta boyunca, günlük yaklaşık 20 g lif içeren kısmen yağı alınmış keten tohumu (yaklaşık 50 g/gün) veya buğday kepeği içeren lif yönünden zengin besin verilmiştir. Tedavi fazları birbirinden en az 2 haftayla ayrılmıştır. Keten tohumu desteğinin, total kolesterolü %4.6, LDL'yi %7.6, apolipoprotein B'yi %5.4 ve apolipoprotein A-I'i %5.8 olarak belirgin şekilde düşürdüğü, fakat serum lipoprotein oranları, HDL, serum protein karbonil içeriği, androjen ve progesterin aktivitesi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir ¹⁴². Lucas ve arkadaşlarının 2002 yılında yayımladıkları, çift körlü ve gruplardaki deneklerin rastgele seçildiği klinik bir çalışmada ise, hormon tedavisi uygulanmayan postmenopozal dönemdeki kadınlara, 3 ay boyunca günde 40 g öğütülmüş keten tohumu, bununla birlikte bütün gruplara 1000 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini uygulanmıştır. Çalışmada keten tohumu desteğinin, serum total kolesterolü yaklaşık %6 oranında düşürdüğü tespit edilmiştir. Aynı zamanda serum LDL, HDL düzeyini %4.7, trigliserit düzeyini %12.8, apolipoprotein A-1 düzeyini %6, apolipoprotein B düzeyini ise %7.5 oranında düşürdüğünü kaydeden araştırmacılar, bu bulgulara göre keten tohumu desteğinin lipit profillerini düzeltebileceği bildirilmiştir ⁷⁷. Kanada'da menopoz döneminde 25 hiperkolesterolemik (total kolesterolü 240 mg/dL'den yüksek olan) kadın üzerinde yapılan klinik çalışmada, 2 ay boyunca bir grup hastaya günlük 40 g ezilmiş keten tohumu, diğer gruba tek başına günlük 0.625 mg konjuge östrojen veya 100 mg mikronize progesteronla kombine halde östrojen verilmiştir. Elde edilen bulguların ışığında, keten tohumu alan hasta grubunda da oral östrojen-progesteron grubuyla kıyaslanabilir derecede LDL düzeyinde düşüş, HDL düzeyinde artış olduğu belirtilmiştir. Apolipoprotein A düzeyinde ise Lucas ve arkadaşları ile Jenkin ve arkadaşlarının bulgularına zıt olarak bir artış olduğu kaydedilmiştir ¹¹⁶.

Clark ve arkadaşlarının 1995 yılında yayımladıkları keten tohumunun lupus nefrit üzerindeki etkisini inceledikleri bir klinik çalışmada, hastalara 4 hafta boyunca günlük 15, 30 ve 45 g keten tohumu verilmiştir. Deneyde ölçülen parametreler arasında plazma lipitlerinin de yer aldığı ve keten tohumunun 30 g'ının total kolesterol, LDL ve kan viskozitesini belirgin olarak düşürdüğü, ayrıca platelet aktive edici faktörle indüklenen platelet agregasyonunu uygulanan tüm dozlarda inhibe ettiği belirtilmiştir. Araştırmacılar bulgularını, keten tohumunun lupus nefritin patojenezinde önemli rol oynayan aterojenik mekanizmalar üzerinde de etkili olduğu şeklinde yorumlamışlardır¹⁹.

Kanada'da 1999 yılında yayımlanan bir çalışmada keten tohumunun spontan hipertansif ve normotansif sıçanlar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bunun için sıçanlar rastgele iki gruba ayrılmış, 10-11 hafta süresince ilk gruba normal temel diyet, ikinci gruba ise %20 keten tohumu (yağı %52-60 α -linolenik asit taşıyan) içeren diyet uygulanmıştır. Keten tohumu diyetinin her iki grupta yer alan sıçanlarda da kan basıncını etkilemediği belirtilmiştir. Keten tohumu verilen spontan hipertansif sıçanlarda, asetilkolin ve bradikininin mesenterik arterde neden olduğu cevabın, kan basıncında değişiklik olmaksızın arttığı belirtilmiştir. Bu nedenle keten tohumunun endotel vazorelaksan fonksiyonu, basınç dışında başka bir mekanizma ile düzelttiği ileri sürülmektedir¹⁴³. Bundan yaklaşık on yıl sonra Udenigwe ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada ise, keten tohumu proteininin enzimatik hidrolizatlarının, anjiyotensin-I dönüştürücü enzim ve renin aktivitelerinin in vitro inhibisyonu üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmada keten tohumu proteinlerini hidroliz etmek amacıyla çeşitli enzimler (pepsin, fisin, tripsin, papain, termolizin, pankreatin ve alkalaz) kullanılarak ultrafiltrasyon tekniğinin de yardımıyla değişik fraksiyonlar elde edilmiştir. Değişik fraksiyonların önemli sayılabilecek düzeyde anjiyotensin-I dönüştürücü enzim inhibisyonu

etkisine sahip olduğu, renin üzerinde ise etkisiz olduğu veya düşük düzeyde bir inhibisyon gösterdiği belirtilmektedir. Araştışıcılar, elde ettikleri bulgulara dayanarak keten tohumunun antihipertansif etkili potansiyel bir gıda kaynağı olarak kullanılabileceğini ileri sürmüřlerdir²⁸.

2.3.4.10. Kemik Metabolizması Üzerine Etki

Ward ve arkadaşları sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, keten tohumunda bulunan lignan prekürsörü SDG'nin potansiyel östrojenik etkilerini incelemişlerdir. Araştışıcılar erken yaşlarda saflaştırılmış SDG uygulanmasının, kemik gelişimine pozitif etkisi olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmada dişi sıçan yavruları emzirme, ergenlik (50 günlük) veya yetişkinlik (132 günlük) dönemine kadar devamlı keten tohumundan elde edilmiş olan SDG diyetine maruz bırakılmış ve kemik mineral içeriği ile dayanıklılığında artış olup olmadığı incelenmiştir. Dişi sıçanlarda kemikler erken yaşlarda lignanların östrojen benzeri etkisine karşı daha hassas iken, cinsiyet hormonlarının endojen seviyeleri düşüktür. Fakat yetişkinlikle birlikte gelişmiş kemik dayanıklılığı devamlılık göstermemektedir. Ayrıca, saflaştırılmış lignana maruz kalmanın kemik kuvvetliliği üzerine negatif bir etkisi olmadığı belirtilmiřtir¹⁴⁴.

Kanada'da Sacco ve arkadaşlarının yine sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, daha önceki düşük doz östrojen ile yapılan çalışmaların yarı dozunda olan çok daha düşük dozdaki östrojen tedavisinin, keten tohumu ile birlikte yumurtalıkları alınmış sıçanlarda lomber vertebrada kemik kütleini ve kuvvetini koruyup korumadığı araştırılmıştır. Araştışıcılar keten tohumunun, çok daha düşük dozda uygulanan östrojenin aktivitesini antagonize etmediğini, birlikte uygulanmasının kemik mineral dansite kaybı ve lomber vertebra kuvvet kaybını azalttığını belirtmiş, bu azalmanın

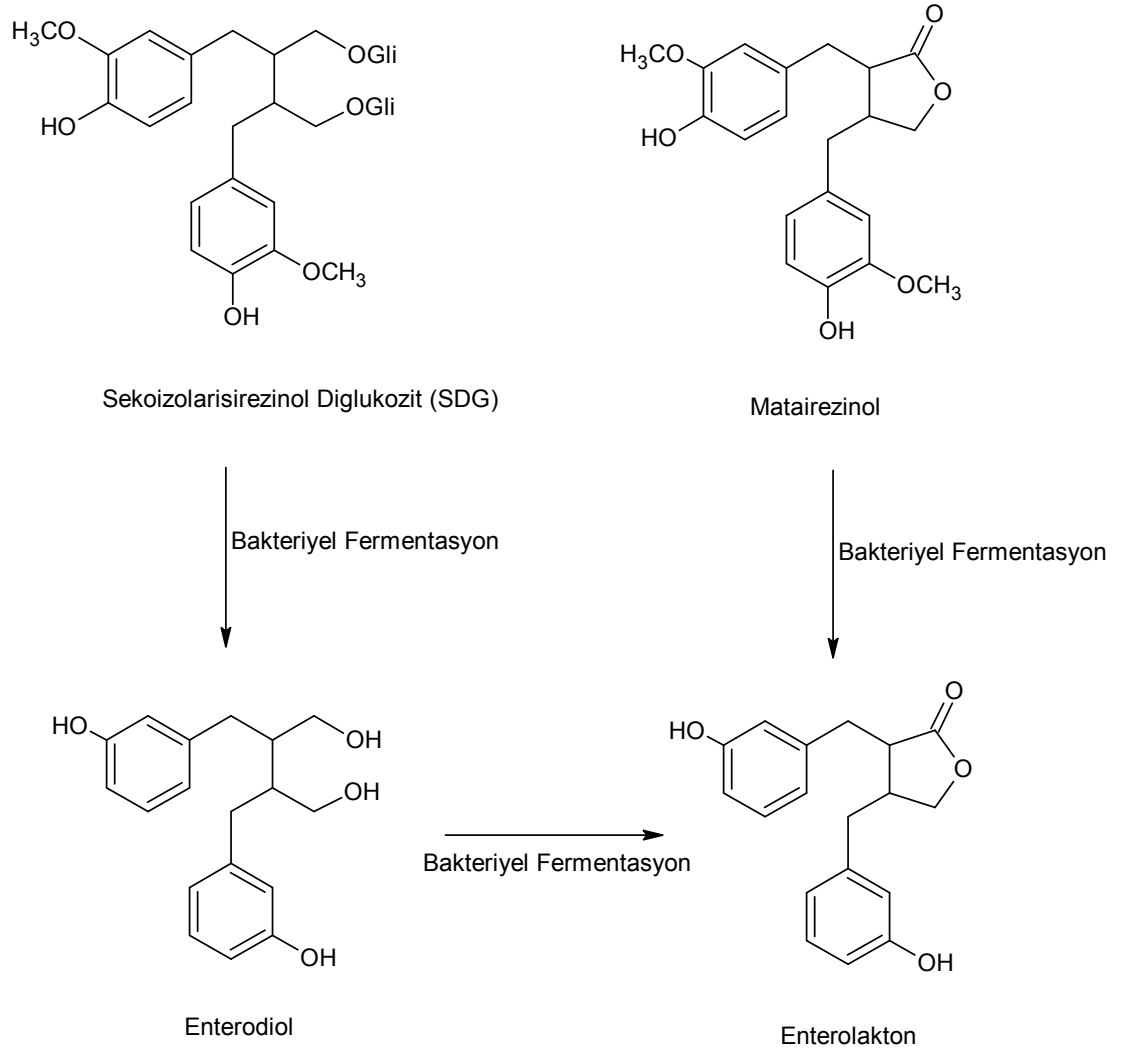
ise kemiklerdeki yağ asiti kompozisyonundaki farklılıklara bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir¹⁴⁵.

Cornish ve arkadaşlarının 2009 yılında yayımlanan klinik çalışmasında, keten tohumunun lignan kompleksi desteğinin yaşlı hastalarda osteoporoz ve egzersiz sırasında metabolik sendrom bileşik skoru üzerine etkileri rastgele seçilmiş hastalarla çift körlü plasebo kontrollü bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Yaşı ellinin üzerinde olan toplam 100 kişi üzerinde yapılan çalışmada, hastalara günlük 4050 mg karışım içerisinde 543 mg keten tohumu lignanı veya plasebo verilmiş ve 6 aylık yürüyüş programı (günde 30-60 dakika, haftada 5-6 gün olmak üzere) uygulanmıştır. Açlık serum glikozu, triaçil gliserol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), toplam kolesterol, interlökin-6 ve tümör nekroze edici faktör-alfa her 2 ayda bir ölçülmüştür. Ayrıca vücut kompozisyonu, kemik mineral dansitesi ve dinlenme halindeyken kan basıncı 6 aylık süre içinde değerlendirilmiştir. Metabolik sendrom için 6 risk faktörünün (açlık glikozu, HDL, triaçil gliserol, abdominal adipozite, kan basıncı ve enflamatuvar sitokinler) birleşik Z skoru 6 ay için hesaplanmıştır. Araştırmacılar plasebo grubundaki erkeklerde metabolik sendrom birleşik Z skorunun istatistiksel olarak arttığını ($p<0.05$), fakat diğer gruplarda bir değişiklik olmadığını rapor etmişlerdir. Diğer taraftan keten tohumu lignanının erkeklerde diyastolik kan basıncını plasebo grubuna göre nispeten azaltırken, plasebo grubunda ise triaçil gliserol seviyesini nispeten arttırdığı bildirilmiştir. Kemik ölçümü, lipoproteinler veya sitokinler açısından ise gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmediği bildirilmiştir. Çalışmada plaseboya göre keten tohumu lignanı alan erkeklerde metabolik sendrom skoru azalmış olmakla birlikte, bayanlarda benzer bir duruma rastlanmadığı ve keten tohumu lignanının kemik mineral dansitesi/içeriği, vücut kompozisyonu, lipoproteinler, glikoz veya enflamasyon üzerinde etkisi olmadığı belirtilmiştir¹⁴⁶.

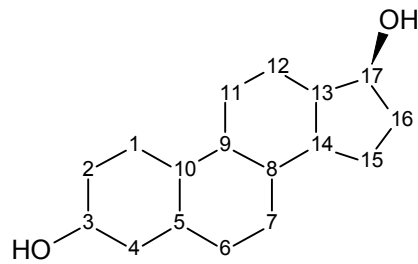
Amerika Birleşik Devletleri'nde 2002 yılında yayımlanan, çift körlü ve gruplardaki deneklerin rastgele seçildiği klinik bir çalışmada ise, hormon tedavisi uygulanmayan postmenopozal dönemdeki kadınlara, 3 ay boyunca günde 40 g öğütülmüş keten tohumu, bununla birlikte bütün gruplara 1000 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini uygulanmıştır. Araştırmacılar keten tohumu desteğinin kemik metabolizması üzerine hiçbir etkisi olmadığını bildirmiştir ⁷⁷. Dalais ve arkadaşları da, yine postmenopozal dönemdeki kadınlarda benzer bir klinik çalışma yapmıştır. Çift körlü, rastgele seçilen gruplarda ve çapraz geçişli bu çalışmada da, oniki haftalık iki periyod boyunca aralarında keten tohumunun da bulunduğu farklı fitoöstrojen kaynaklarını diyeteye ilave etmenin, kemik mineral yoğunluğunda herhangi bir değişikliğe neden olmadığı sonucuna varıldığı belirtilmiştir ¹⁴⁷.

2.3.4.11. Östrojenik Etki

Keten tohumu lignanları SDG ve matairezinolün östrojenik etkide olmayıp, bağırsak florasında östrojenik etkiye sahip memeli lignanları olan sırasıyla enterediol ve enterolaktona kolayca dönüşerek (Şekil 6) etkili oldukları belirtilmektedir ^{23,83,148}. Enterediol ve enterolaktonun yapıları endojen östrojen olan östradiolle benzerlik göstermektedir (Şekil 7). Bu yapısal benzerlik, söz konusu bileşiklerin östrojen reseptörlerine bağlanmasını ve güçlü östrojenin yerine daha zayıf bir östrojenik etki (veya antiöstrojenik etki) göstermesini sağlamaktadır. Enterolakton, enterediol, SDG, matairezinol insan ve hayvan organizması tarafından absorblanır, kana geçer, metabolize olur ve idrarla atılır ⁸⁰. Enterediol ve enterolakton absorplandıktan sonra glukronik asitle konjuge olup, kanda ve idrarda monoglukronit formları halinde bulunurlar ¹⁴⁸.



Şekil 6: Keten tohumu lignanlarının bağırsaklarda memeli lignanlarına dönüşümü ²³.



Şekil 7: 17β-östradiolün kimyasal yapısı.

Hutchins ve arkadaşları postmenopozal kadınlarda, keten tohumu gibi lignan yönünden zengin östrojen kaynağı bir bitkinin diyetle alımı ile idrardaki fitoöstrojen (lignan) atılımı arasındaki ilişkiyi belirlemek için bir çalışma yapmışlardır. Yaşları 52-82 arasında değişen 31 sağlıklı postmenopoz dönemindeki kadın ile deney gruplarının rastgele seçildiği, 7 haftalık çarpaz bir çalışma yapılmıştır. Deneklerin normal diyetlerine 0, 5 veya 10 gram dövülmüş keten tohumu ilave edilmiştir. Günlük beslenme düzenine keten tohumu ilave edilmesinin, doza bağımlı bir şekilde idrarda enterodiol ve enterolakton düzeyinde artışa, fakat matairezinol düzeyinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı tespit edildiği belirtilmiştir ¹⁴⁹.

Dalais ve arkadaşlarının postmenopoz dönemindeki kadınlarla yaptığı bir klinik çalışmada, 12 haftalık iki periyod boyunca aralarında keten tohumunun da bulunduğu farklı fitoöstrojen kaynaklarını diyetle ilave etmenin, idrardaki fitoöstrojen konsantrasyonu, sıcak basma ve vajinal smear örnekleri üzerine etkisi incelenmiştir. Yüksek fitoöstrojen içeren diyetle beslenen grupta, düşük fitoöstrojen içeren diyetle beslenen gruba göre 10-30 kat daha fazla idrarda fitoöstrojen olduğu ifade edilmiştir. Yanı sıra keten tohumu desteği alan grupta sıcak basmasında %41 oranında azalma ve vajinal sitoloji maturasyon indeksinde %5.5 artış olduğu bildirilmiştir ¹⁴⁷.

Haggans ve arkadaşları ise, 1999 yılında yayımlanan bir çalışmalarında günlük diyeti 0, 5 veya 10 g öğütülmüş keten tohumu ile desteklemenin, postmenopoz dönemindeki kadınların idrarla östrojen metaboliti atılımı üzerindeki etkisini incelemiştir. Çalışma sonucuna göre keten tohumu desteği idrarla 2-hidroksiöstrojen atılımını belirgin olarak arttırmış, fakat 16 α -hidroksiöstrojen atılımı üzerine belirgin bir etkisi olmamıştır. Araştırmacılar bu sonuçlara göre keten tohumunun postmenopoz

dönemindeki kadınlar için kemoprotektif etkileri olabileceğini ileri sürmüştür¹⁵⁰. Bu grubun 2001 yılında yayımlanan başka bir çalışmasında da, keten tohumunun endojen hormonlar ve hormon bağlayıcı proteinler üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Bu amaçla 52-82 yaşları arasında 28 postmenopoz dönemindeki kadına, aynı dozlarda keten tohumu desteği verilmiştir. Çalışma sonunda deneklerin serum 17 β -östradiol ve östron sülfat düzeylerinde azalma, serum prolaktin konsantrasyonunda ise artma görüldüğü belirtilmiştir¹⁵¹.

Kanada'da menopoz döneminde 25 hiperkolesterolemik kadın üzerinde bir klinik çalışma yapılmıştır. Çalışmada 2 ay boyunca bir grup hastaya günlük 40 g ezilmiş keten tohumu, diğer gruba tek başına günlük 0.625 mg konjuge östrojen veya 100 mg mikronize progesteronla kombine halde östrojen verilmiştir. Çalışma sonunda menopoz belirtilerinde keten tohumu alan hasta grubunda, oral östrojen-progesteron uygulanan gruptaki ile kıyaslanabilir düzeyde azalma olduğu bildirilmiştir¹¹⁶.

Normal sikluslu 18 kadınla yapılan randomize, çaprazlama çalışmada ise keten tohumu tozu alımının menstrüel siklus üzerine etkisi incelenmiştir. Her biri 3 siklus boyunca her zamanki düşük lif içeren (kontrol) diyetini ve farklı 3 haftalık siklusta keten tohumu (10 g/gün) ile desteklenmiş normal diyetlerini tüketmişlerdir. İkinci ve üçüncü keten tohumu siklusları, ikinci ve üçüncü kontrol siklusları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada 36 kontrol siklusu süresince 3 anovülatuar siklus oluşurken, 36 keten tohumu siklusunda hiç oluşmadığı bildirilmiştir. Ovulatuvar kontrol grupları karşılaştırıldığında, keten tohumu gruplarının sikluslarının istatistiksel olarak belirgin daha uzun luteal faz süresi (ortalama 12.6-11.4 gün; p=0.002) ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Keten tohumu

tüketilmesinin luteal faz progesteron konsantrasyonları üzerine belirgin bir etkisi olmamasına rağmen, luteal faz progesteron/östradiol oranlarının belirgin olarak daha yüksek olduğu kayıtlıdır. Midfoliküler faz testosteron konsantrasyonlarının da keten tohumu siklusları boyunca hafif daha yüksek bulunduğu belirtilmiştir²⁰.

Kanada'da 1998 yılında yayımlanan, sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, keten tohumu ve SDG'nin meme kanserinden koruyucu etkisinin bilinmesi nedeniyle, antiöstrojenik etkilerinin incelenmesi düşünülmüştür. Bunun için bir antiöstrojen olan tamoksifenden yararlanılarak keten tohumu ve SDG'nin sıçanlarda östrus siklusu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hayvanların diyetine 4 hafta süresince keten tohumu (%2.5, %5 veya %10 oranında) veya SDG (0.75, 1.5 veya 3.0 mg/gün) katılması ile sıçanların %66'sına kadarının östrus siklusunda doza bağımlı bir duraksama veya uzama (%18-39) olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar, keten tohumu ve SDG'nin, doku toksisitesi olmaksızın antiöstrojenik etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir¹⁵².

Galbreath ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, keten veya keten tohumu küspesi içeren diyet verilen yumurtalıkları alınmış dişi koyunların progesteron klirans hızının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmalarında progesteron alımı ve kliransında gözlenen farkların, diyetten kaynaklandığı belirtilmiştir. Hayvanlarda deney başlamadan önceki ve deney sonundaki vücut ağırlıkları veya vücut kondisyon skorunda bir farklılık olmadığı ve progesteron kliransı üzerinde diyet etkileşimlerinin rol oynadığı bildirilmiştir. Keten ile beslenen dişi koyunların plazmada daha fazla omega-3 yağ asidi ve toplam yağ asidine sahip olduğu tespit edildiği kayıtlıdır. Keten ile beslenen mandıradaki ineklerdeki,

hamilelik hızındaki artışın progesteron metabolizmasına bağlı olabileceği ifade edilmiştir ⁵⁸.

Hemmings ve Barker, diyetlerine %10 keten tohumu katılan sıçanlarda, gebeliğin 18'inci günü ile doğumdan sonra 86'ıncı günler arasındaki gelişime olan etkilerini incelemiştir. Araştırmacılar keten tohumu ilavesinin, ergenlikten sonra karaciğerdeki γ -glutamil transpeptidaz aktivitesini erkeklerde 4, dişilerde ise 1.4 kat arttırdığını belirtmişlerdir. Çalışmada bu değerlerin keten tohumundaki lignanların östrojenik etkisinin bir işareti olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca diyete %10 keten tohumu ilavesinin sıçanlarda büyüme, gelişim ve davranış üzerine uzun dönemde bir etkisi olmaksızın, nontoksik ve hatta hepatoprotektif olabileceği ileri sürülmüştür ⁴¹. Ayrıca erkek ve dişi sıçanlarda keten tohumunun, CCl₄ ile oluşturulan karaciğer hasarı üzerindeki etkisini de incelemişler ve erkek sıçanlarda çok daha fazla bir hepatoprotektif etki görüldüğünü belirtmişlerdir. Hepatoprotektif etkide cinsiyete göre ortaya çıkan bu farkın, muhtemelen keten tohumunun östrojenik etkideki lignanlarından kaynaklandığını ifade etmişlerdir ⁴³.

Brezilya'da 2010 yılında yayımlanan bir çalışmada, laktasyon dönemi süresince anne sıçanların diyetine keten tohumu ilavesinin çeşitli parametreler üzerine etkisi incelenmiştir. Laktasyon süresince deney grubundaki anne sıçanların diyetine %25 oranında keten tohumu katılmıştır. Keten tohumu diyetiyle beslenen annelerin sütten kestikten sonra, daha yüksek serum 17 β -östradiol ve leptin düzeyine sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu gruptaki anne sıçanların sütünün daha düşük kolesterolün yanı sıra, daha yüksek 17 β -östradiol ve leptin düzeyine sahip olduğu rapor edilmiştir. Bu annelerin yavrularının 21'inci günde daha düşük vücut ağırlığı, vücut yağ kütlesi, viseral yağ kütlesi, kolesterol ve

trigliserit düzeyi ile daha yüksek serum leptin ve 17 β -östradiol düzeyine sahip oldukları, ayrıca ergenliğin daha geç başladığı belirtilmiştir. Yavrular 150 günlükken vücut yağ kütlesi, viseral yağ kütlesi, kolesterol, trigliserit, 17 β -östradiol düzeylerinin daha yüksek olduğu, rahim ağırlığı ve progesteron düzeyinin ise daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, laktasyon süresince keten tohumu alımının yetişkinlikte lipit profilini, adipoz dokuyu ve seksüel fonksiyonu etkilediği, bunun emzirme sonlandığında ortaya çıkan hiperöstrojenizm ve hiperleptinemi nedeniyle olabileceği ileri sürülmüştür. Bulgulara göre, laktasyon süresince keten tohumu alımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Çünkü endokrin aktivitesi gösteren maddelerin laktasyon gibi büyümenin kritik dönemlerinde tüketiminin kronik hastalıkların oluşumuna yatkınlığı arttırabileceği düşünülmektedir ¹⁵³.

2.3.4.12. Prostat Üzerine Etki

Zhang ve arkadaşları randomize, çift kör ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarında, benin prostat hiperplazili 87 hasta üzerinde %33 oranında SDG içeren keten tohumu lignan ekstraktının etkilerini incelemişlerdir. Değerlendirme alt üriner sistem semptomlarını azaltma, hafifletme kabiliyetleri kullanarak yapılmıştır. Dört ay süresince devam ettirilen çalışmada hastalara günlük olarak 0, 300 veya 600 mg SDG dozları uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda uluslararası prostat semptom skorundaki düşüş ve yaşam kalitesi skorundaki gelişmenin plazmadaki toplam lignanlar, SEKO, enterodiol ve enterolakton konsantrasyonları ile bağlantılı olduğu belirtilmektedir. Ayrıca diyetle alınan keten tohumu lignanlarının benin prostat hiperplazili hastalarda alt üriner sistem semptomlarını belirgin olarak hafiflettiği, görülen terapötik etkinliğin α 1A-adrenoseptör blokörleri ve 5 α -redüktaz inhibitörlerinininki ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu belirtilmiştir ¹⁵⁴.

2.3.4.13. Renal Fonksiyonlar Üzerine Etki

Clark ve arkadaşlarının 1995 yılında yayımlanan ve keten tohumunun lupus nefrit üzerindeki etkisini inceledikleri bir klinik çalışmada, hastalara 4 hafta boyunca günlük 15, 30 ve 45 g keten tohumu verilmiştir. Uyunç, kan basıncı, plazma lipitleri, böbrek fonksiyonu, serum immünolojisi gibi çeşitli parametreler incelenmiştir. Araştırmacılar günlük 30 g keten tohumunun iyi tolere edildiğini belirtmiştir. Diğer taraftan keten tohumunun lupus nefritin patojenezinde önemli rol oynayan enflamatuvar, aterojenik mekanizmalar ve renal fonksiyon üzerine faydalı olduğu yönünde bulgular elde ettiklerini bildirmişlerdir¹⁹.

2.3.4.14. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etki

Brezilya'da 2009 yılında yayımlanan bir çalışmada keten tohumu içeriğindeki α -linolenik asitin metabolik olarak dokosaheksaenoik asit ve aykozapentanoik asite dönüşebildiği bildirilmiştir. Araştırmacılar bu dönüşümün santral sinir sistemi gelişimi için önemli olduğunu, beyin gelişimi süresince hücre membranlarının oluşumunda dokosaheksaenoik asitin önemli bir rol oynadığını belirtmişlerdir¹⁵⁵.

2.3.4.15. Sitotoksik Etki

Stasevich ve arkadaşları 2010 yılında yayımlanan çalışmalarında, keten tohumundan elde edilen SDG'nin ve bundan hareketle hazırladıkları SEKO ve SEKO-4'-4''-diasetat'ın sitotoksik etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar SDG'nin glikozit halinde olmayan türevleri SEKO ve SEKO-4'-4''-diasetat'ın SDG'den daha fazla in vitro sitotoksik aktivite gösterdiği sonucuna varmışlardır. Araştırmacılar sitotoksik türevlerin etkisine tümör hücrelerinin apoptozunun aracılık ettiği görüşündedirler⁸⁷.

2.3.4.16. Toksik Etki

Droğun siyanogenetik glikozitler taşımasından dolayı insanlarda toksik olabileceği yönünde görüşler vardır. Fakat keten tohumunun terapötik dozlarda alınmasının, dahası yüksek bir doz (150-300 g, öğütülmüş halde) veya kronik alımının dahi insanlarda herhangi bir zehirlenmeye yol açmadığı bilinmektedir. Glikozitlerin vücutta sadece sınırlı bir düzeye kadar yıkıma uğradığı, ayrıca kanda siyanür iyonlarının ve detoksifikasyon ürünü olan tiyosiyamik asit konsantrasyonunun önemli oranda artmadığı ifade edilmektedir. Keten tohumu önerilen doz ve şekilde uygulandığında, herhangi bir sağlık riskine sebep olmadığı bilinmektedir^{2,8}. Buna rağmen Cunnane ve arkadaşları, keten tohumunun siyanogenetik glikozitlerinin (linustatin, neolinustatin ve linamarin) kandaki tiyosiyanat düzeyini artırabileceğini ima ederek, keten tohumu içeren hamur işlerinde ve özellikle de keten tohumunun çiğ olarak tüketilmesinde bu hususun göz ardı edilmemesi gerektiğini belirtmektedirler¹¹⁴.

Keten tohumu yağının 60 gün 0.5 ml/kg tekrarlanan dozda oral toksisitesini belirlemek için, 2010 yılında sıçanlarla yapılan bir çalışma yayımlanmıştır. Araştırmacılar süre sonunda, sıçanların serum parametrelerinde toksisite bulgusuna rastlanmadığını ve 60 günlük uygulamada keten tohumunun zararsız olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmanın erkek fareler üzerinde yapılan değerlendirmesinde ise, keten tohumu yağı için LD₅₀ değerinin, hayvanlar için 37 g/kg olduğunu tespit etmişlerdir¹³⁹. Hemmings ve Barker da, diyete %10 keten tohumu ilave edilmesinin sıçanlarda gebeliğin 18'inci günü ile doğumdan sonra 86'ıncı günler arasındaki gelişime olan etkilerini incelediği çalışmalarında, toksisiteyi düşündürecek herhangi bir işarete rastlamadıklarını ifade etmiştir⁴¹. Mahmoud ve arkadaşlarının 1992 yılında yayımladıkları bir

çalışmaya göre, keten tohumunun *Artemia salina* letalite testinde herhangi bir toksik etkisi olmadığı, ayrıca *Salmonella typhimurium* TA 98 ve TA 102 suşları üzerinde yapılan Ames testinde mutajenik etki göstermediği de bildirilmiştir ¹⁵⁶.

Keten tohumunun içerdiği ağır metaller incelendiğinde ise, özellikle kadmiyum (Cd) dikkati çekmektedir. Türkiye’de 2008 yılında yayımlanan bir çalışmada aralarında aktardan temin edilen bir keten tohumu örneğinin de bulunduğu bazı bitkilerin çeşitli minerallerinin yanında Cd içeriği de incelenmiştir. Örnekler içinde en yüksek miktarda Cd’u 128 µg/kg ile keten tohumunun taşıdığı belirtilmiştir ¹⁰⁵. Finlandiya’da yapılan bir çalışmada ise keten tohumu örneklerinde kuru drogda 0.27-1.3 mg/kg, küspede ise 0.47-1.5 mg/kg Cd tespit edildiği belirtilmiştir. Ayrıca sarı keten tohumunda 0.23 mg/kg, kahverengi keten tohumunda ise 0.38 mg/kg Cd bulunduğu da ifade edilmiştir ⁴⁸. Lei, keten tohumundaki kadmiyum düzeyinin diyetle alınması uygun bulunan üst sınırı çoğunlukla aştığını belirtmektedir. Farklı bölgelerde yetişen on beş keten tohumu örneği üzerinde yapılan çalışmalarda, keten tohumundaki kadmiyum seviyesinin yetiştiği bölgeden son derece etkilendiğinin tespit edildiğini ifade etmiştir. Araştırmacı, keten tohumunun aynı zamanda Cd ve H₂O₂ toksisitesine karşı in vitro ortamda protektif etkiye sahip olduğunu da belirtmiştir ¹⁵⁷.

Diğer taraftan, İspanya’da, daha önce alerji hikâyesi olmayan 40 yaşındaki kadın vakada, bir çorba kaşığı kadar keten tohumu yağı almasından yaklaşık 10 dakika kadar sonra kaşınma, göz yaşarması, ürtiker, kusma gibi belirtilerle ortaya çıkan bir anafilaksi geliştiği bildirilmiştir ¹⁵⁸.

2.3.5. Keten Tohumunun Kullanılışı

Bu bölümde keten tohumunun (Şekil 8) kullanıldığı rahatsızlıklar, alınması gereken miktarı, kullanım şekli, olası yan etkileri gibi bilgiler çeşitli kaynaklardan derlenerek özetlenmiştir^{2,8,30}.



Şekil 8: Kahverengi ve sarı renkteki birer çalışma materyalinin görüntüsü.

2.3.5.1. Kullanıldığı rahatsızlıklar

Dâhilen

Başlıca kabızlık, irrite bağırsak sendromu, divertiküler hastalıklar, gastrit ve enteritin kısa süreli semptomatik tedavisi^{2,8}. Bununla birlikte kolesterol düşürücü, platelet agregasyonu azaltmak için de kullanıldığı kayıtlıdır⁸.

Haricen

Ağrılı deri enflamasyonları^{2,8}.

2.3.5.2. Doz ve uygulama şekli

Aşağıdaki doz yetişkin ve 12 yaş üstü çocuklar içindir. Drog 6-12 yaş arası çocuklarda yetişkin dozun yarısı, 6 yaş altı çocuklarda ise sadece hekim gözetiminde kullanılmalıdır².

Dâhilen

Laksatif olarak: 5 g (veya 1 tatlı kaşığı) bütün, ince ezilmiş veya taze öğütülmüş tohumlar, suda bekletilir ve en az 1 bardak (veya 150 ml) sıvıyla günde 2-3 kez alınır^{2,8,30}. Etki 18-24 saat sonra başlar. Kitle oluşturucu laksatifler kademeli olarak aktivite gösterdiği için, optimum fayda sağlamak için uygulamaya en az 2-3 gün devam edilmelidir².

Gastrit ve/veya enteritte demulsent olarak: Müsilajlı bir preparasyon için 5-10 g bütün veya 2-4 çorba kaşığı öğütülmüş keten tohumu 150 ml suda bekletilip 20-30 dakika sonra süzülür veya başka kaba aktarılır^{2,8}.

Kolesterol düşürücü olarak: Günlük 35-50 g ezilmiş tohum. Kek veya ekmeklere ilave edilebilir ⁸.

Platelet agregasyonu azaltmak için: Günlük 1-2 çorba kaşığı keten tohumu yağı ⁸.

Haricen

Cilt enflamasyonları için: 30-50 g ezilmiş veya toz edilmiş tohum (yağı alınmış olabilir) ılık lapa veya ılık kompres olarak kullanılır ^{2,8,30}.

2.3.5.3. Kullanımında Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar

Keten tohumu (bütün, ince ezilmiş veya taze öğütülmüş) suyla ıslatılmalı ve en az 10 katı miktarda sıvıyla alınmalıdır. Aksi takdirde bağırsak tıkanmasına neden olabilir ^{2,30}. Enflamatuvar bağırsak hastalıkları için alınacaksa, kullanılmadan önce öğütülmesi önerilmektedir ⁸.

Eğer abdominal ağrı meydana gelir veya 48 saat sonra herhangi bir cevap alınamazsa, keten tohumu kullanımına son verilmeli ve hekime başvurulmalıdır ².

Kilo problemi olan kişiler, yaklaşık 470 kcal (1960 kJ)/100 g'lık zengin enerji içeriği nedeniyle keten tohumunu öğütmeden bütün olarak almalıdır².

Yapılan bir çalışmaya göre keten tohumunda bulunan bazı maddelerin B6 vitaminini bağladığı ifade edilmektedir. Bu nedenle keten tohumunun uzun süreli tüketilmesinin B6 vitamin eksikliğine neden olabileceği ileri sürülmüştür¹⁵⁹. Keten tohumundaki fitik asitin ise çinko, kalsiyum, magnezyum gibi pozitif yüklü mineralleri bağladığı belirtilmektedir. Bunun mineral kaybına neden olarak kemik gelişimini etkileyebileceği ileri sürülmüştür¹⁶⁰.

2.3.5.4. Kontrendikasyonlar

Bağırsak tıkanması, bağırsak tıkanmasına yol açan durumlar ve apandisit gibi herhangi bir akut abdominal ağrı durumunda kullanılmamalıdır. Ayrıca özefagus ve gastrointestinal bölgede daralma; bağırsak, özefagusun ve mide girişinin akut enflamatuvar hastalıklarında da kullanılmamalıdır^{2,8,30}.

2.3.5.5. Yan Etkiler

Önerildiği şekilde ve dozda kullanıldığında herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır^{2,30}.

Diğer taraftan, bir vakada bir çorba kaşığı kadar keten tohumu yağı alınmasından yaklaşık 10 dakika kadar sonra kaşınma, göz yaşarması, ürtiker, kusma gibi belirtilerle ortaya çıkan bir anafilaksi geliştiği bildirilmiştir¹⁵⁸.

2.3.5.6. Gebelik ve Laktasyon Döneminde Kullanımı

Bazı kaynaklarda gebelik ve laktasyon döneminde kullanılmasında herhangi bir zararlı veya istenmeyen etkisi olmadığı belirtilmiştir². Fakat keten tohumu gibi fitoöstrojen içeren gıdaların gebelik ve/veya laktasyonda kullanımının, bebeğin büyüme ve gelişimini kontrol eden önemli hormonal sistemlerde değişikliğe neden olabileceği hususu unutulmamalıdır. Deney hayvanları üzerinde yapılan birkaç çalışmada, keten tohumunun genel olarak hamile hayvanlarda fetal gelişimi etkilemediği, fakat doğumdan sonraki süreçte gelişim üzerine çeşitli etkilerinin olduğu belirtilmiştir^{45,59,60,64,153}. Bu nedenle gebelik ve laktasyon döneminde kullanılmaması uygun olacaktır.

2.3.5.7. Araç ve Makine Kullanımı Üzerine Etki

Bilinmemektedir².

2.3.5.8. İlaç ve Besinlerle Etkileşimleri

Müsilaj içeren diğer droglarda olduğu gibi ilaçların absorpsiyonunu geciktirebilir^{2,8,30}.

Diyabet hastaları, glikoz absorpsiyonunda olası gecikmeye karşı dikkatli olmalıdır².

Besinlerle beraber alındığında keten tohumu yağının absorpsiyonu kolaylaşır⁸.

2.3.5.9. Doz Aşımı

Siyanogenetik glikozitlerine rağmen, tek doz 150-300 g'a kadar toz edilmiş keten tohumu alınmasının toksik olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte kronik uygulanmasının da herhangi bir toksisiteye sebep olmadığı belirtilmiştir^{2,8}.

2.3.5.10. Saklama Koşulları

Keten tohumu yağı soğukta sıkma yöntemi ile üretilmeli, buna uygun işlenmeli ve saklanmalıdır. Keten tohumu küspesi, işlenmiş yağa göre ışık ve ısıya maruz kaldığında daha dayanıksızdır. Tohumlar ışıktan korunmalı ve sıkı kapatılmış bir kaptaki saklanmalıdır. Yağı yine ışıktan korunmalı ve +4°C de saklanmalıdır⁸.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Keten Tohumu Örnekleri

Ankara'nın çeşitli bölgelerindeki aktarlardan ve marketlerden 16 keten tohumu örneği alınmıştır. Bu örneklerin Avrupa Farmakopesi 7.0 monografında belirtilen özellikleri taşıyıp taşımadığını, farmakopeye uygunluğunu değerlendirmek amacıyla çeşitli analizler yapılmıştır. Çalışma içinde bu örneklere verilen numaralar, örnek alınan semtler ve örnek alınma tarihleri Tablo 10'da yer almaktadır.

Tablo 10: Keten tohumu örneklerinin alındığı semtler ve örnek numaraları.

Örnek No	Örnek Alınan Semt	Örnek Alınma Tarihi	Örnek No	Örnek Alınan Semt	Örnek Alınma Tarihi
1	Bahçelievler	12/03/2010	9	Oran-2	06/04/2010
2	Kızılay-1	12/03/2010	10	Tunalı Hilmi	11/03/2010
3	Kızılay-2	10/03/2010	11	Ulus-1	22/02/2010
4	Kızılay-3	22/03/2010	12	Ulus-2	22/02/2010
5	Kızılay-4	12/03/2010	13	Ulus-3	22/02/2010
6	Kızılay-5	12/03/2010	14	Ulus-4	22/03/2010
7	Kızılay-6	11/03/2010	15	Ulus-5	22/02/2010
8	Oran-1	06/04/2010	16	Yenimahalle	28/03/2010

3.2. Kullanılan Cihazlar

Analizlerde çeşitli cihazlara ihtiyaç duyulmuştur. Materyalin en, boy ve kalınlıklarının ölçümü için dijital bir kumpas (Tchibo TCM, Digital Slide Calliper, Max. Measuring length: 150 mm, Jaw length: 40 mm, Hamburg/Almanya), gerekli tartımlar için hassas teraziler (Shimadzu AW 320 Max 320g d=0.1 mg ve AND HF-3000g Max 3100g d=0.01g), analizler için etüv (Termal Laboratuvar Aletleri H11520BD), kül fırını (Nabertherm Controller B 170) kullanılmıştır.

3.3. Deneylerin Yapılışı

Bu bölümde keten tohumunun Avrupa Farmakopesi 7.0'daki monografında yer alan deneylerden bir kısmı, yine söz konusu farmakopede belirtildiği şekilde yapılmıştır ¹. Bu deneylerin yapılışı aşağıda da verilmiştir.

3.3.1. Tohumların En, Boy ve Kalınlıkları

Her örnekten rastgele 50 tohum alınarak en, boy ve kalınlıkları dijital bir kumpas yardımıyla ölçülmüştür.

3.3.2. Yabancı Madde Tayini

Örnekler beyaz bir karton üzerine dökülüp, homojen olacak şekilde karıştırılmıştır. Her örnekten 100'er gramlık kısımlar alınmıştır. Gözle incelenip, mat kabuklu olan keten tohumları ve diğer yabancı maddeler tartılmıştır. Her örnek için 3 paralel deney yapılmıştır ¹.

3.3.3. Şişme İndisi Tayini

Deneyde 0.5 ml taksimatlı, 12 mm uzunluğunda cam, şilifli kapaklı 25 ml'lik özel mezürler (Şekil 9) kullanılmıştır. Her örnekten birer gram olacak şekilde drog hassas olarak tartılıp, bütün halde mezürlere konulmuştur. Droğların kuru halde iken ilk hacimleri kaydedilmiştir. Ardından her mezürdeki drog sırasıyla 1.0 ml alkol R ile ıslatılmıştır, 25 ml su R ilave edilip ağzı kapatılmıştır. İlk 1 saat boyunca her 10 dakikada bir kuvvetli bir şekilde çalkalanmıştır. Ardından 3 saat kendi haline bırakılmıştır. Ancak deneyin başlangıcından 90 dakika sonra, droğun yüzeyinde tutulmuş sıvı ve sıvının üst kısmında yüzen katı drog parçaları, mezür kendi eksenini etrafında döndürülerek karıştırılmıştır. Drog tarafından tutulan, mililitre cinsinden müsilaj dahil sıvı hacmi ölçülmüştür. Her örnek için aynı anda üç deney yapılmıştır ¹.



Şekil 9: Şişme indisi tayininde kullanılan özel mezür.

3.3.4. Kurutmada Kayıp Miktar Tayini

Temizlenmiş tartım kapları etüvde 105°C de 1 saat süresince tutularak kurutulmuştur. Ardından bir desikatör yardımıyla oda sıcaklığına kadar soğutulmuş ve daraları alınmıştır. Toz edilmiş droglardan yaklaşık birer gram hassas olarak tartılıp daraları alınmış tartım kaplarına konulmuştur. Etüvde 105°C de 2 saat süresince kurutulmuştur. İşlem bitince tartım kapları etüvden çıkarılıp desikatöre alınmıştır. Oda sıcaklığına geldikten sonra tekrar tartılarak aradaki fark hesaplanmıştır. Her örnek için 3 paralel deney yapılmıştır ¹.

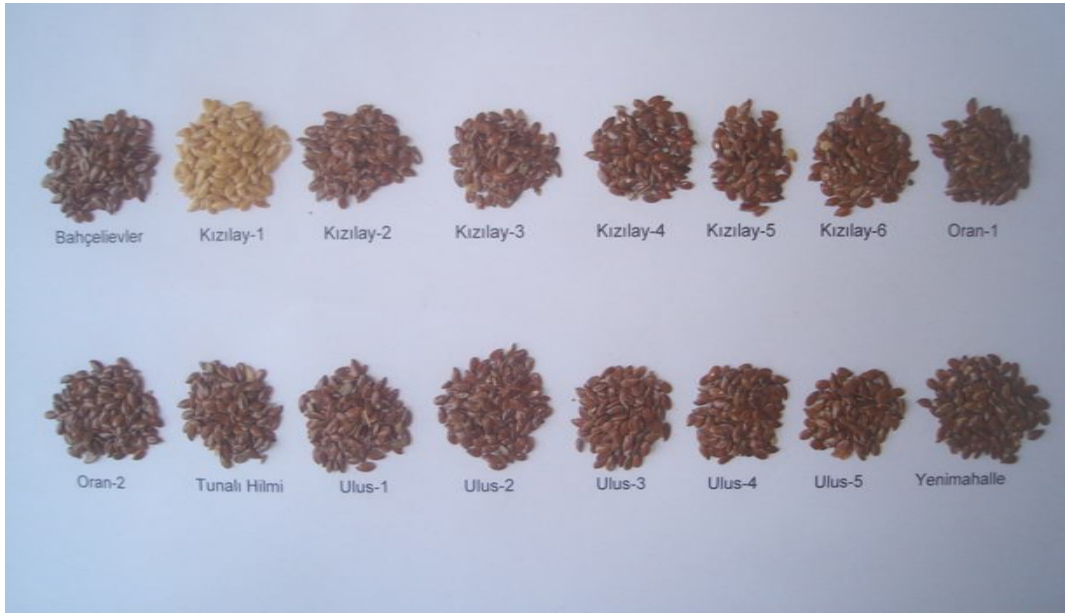
3.3.5. Bütün Kül Miktar Tayini

Temizlenmiş boş krozeler 600±25°C'deki kül fırınına konulmuştur, 30 dakika kor hale geldikten sonra desikatörde soğutulup daraları alınmıştır. Toz edilmiş droglardan birer gram hassas olarak tartılıp, darası alınmış krozelere konulmuştur. Bu krozeler 100-105°C'lik etüvde 1 saat bekletilmiştir. Ardından kül fırınına konulup 600±25°C'de sabit tartıma gelene kadar yakılmıştır. Bütün kül miktarları hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Tohumların En, Boy ve Kalınlıkları

Şekil 10'da çalışmamızda kullandığımız toplam 16 adet keten tohumu örneğinin görüntüsü yer almaktadır.



Şekil 10: Çalışmada kullanılan keten tohumu örneklerinin genel görünüşü.

Şekil 10'da görülen toplam 16 adet çalışma materyalinin deneysel kısımda da belirtildiği şekilde en, boy ve kalınlıkları ölçülerek en küçük, en büyük değerleri ve ortalamaları tablo halinde düzenlenmiştir. Bu değerler Tablo 11'de yer almaktadır. Avrupa Farmakopesi'nde keten tohumlarının eninin 2-3 mm, boyunun 4-6 mm, kalınlığının ise 1.5-2 mm arasında olması gerektiği kayıtlıdır.

Tablo 11: Keten tohumu örneklerinin en, boy ve kalınlıkları.

ÖRNEK NO	EN (mm)			BOY (mm)			KALINLIK (mm)		
	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ort. Değer	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ort. Değer	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ort. Değer
1	2.23	2.52	2.35	4.13	4.56	4.34	0.72	1.11	0.97
2	1.91	2.28	2.13	4.12	4.69	4.34	0.84	1.18	1.03
3	1.91	2.66	2.33	3.69	4.91	4.51	0.79	1.12	1.01
4	2.38	2.72	2.57	4.25	5.05	4.79	0.65	1.09	0.90
5	2.41	2.74	2.59	4.32	5.01	4.77	0.76	1.29	0.95
6	2.01	2.33	2.18	3.75	4.34	4.09	0.74	0.94	0.82
7	2.03	2.39	2.24	3.82	4.72	4.36	0.71	1.10	0.87
8	2.08	2.56	2.26	4.24	4.86	4.48	0.82	1.11	0.93
9	2.33	2.77	2.56	4.02	5.11	4.78	0.76	1.14	0.96
10	2.10	2.53	2.34	3.91	4.81	4.54	0.83	1.07	0.97
11	2.47	2.99	2.72	4.57	5.84	5.34	0.75	1.17	0.93
12	2.02	2.86	2.34	3.61	5.97	4.48	0.71	1.24	0.94
13	2.17	2.42	2.29	4.07	4.80	4.37	0.86	1.00	0.91
14	2.06	2.66	2.36	3.82	5.10	4.54	0.81	1.11	0.95
15	2.42	2.83	2.59	4.38	5.45	4.79	0.58	1.17	0.87
16	2.13	2.77	2.40	3.83	5.32	4.55	0.76	1.11	0.95

4.2. Yabancı Madde Tayini

Avrupa Farmakopesi'nde (7.0) bulunan keten tohumu monografında, mat kabuklu tohumların tüm tohumlar içerisinde en fazla %10 oranında bulunabileceği ve diğer yabancı maddelerin (yabancı bitki parçaları, taş, kum gibi) oranının ise en fazla %1.5 olabileceği belirtilmektedir. Çalışmalarımız sonucu bulduğumuz değerler Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12: Keten tohumu örneklerinin içerdiği yabancı madde miktarları.

Örnek No	Mat Kabuklu Tohum Miktarı (%)	Diğer Yabancı Madde Miktarı (%)
1	0.0100	0.0800
2	0.0767	0.2600
3	0.0333	0.1600
4	0.0167	0.0567
5	0.0367	0.1867
6	0.1067	0.3167
7	0.0533	0.1667
8	0.1133	0.0333
9	0.0333	0.2267
10	0.0467	0.0333
11	0.0900	0.1633
12	0.0433	0.0700
13	0.0467	0.2867
14	-	0.0200
15	0.1267	1.1800
16	0.1633	0.3533

Örneklerimiz arasında biri (2 numaralı örnek) diğerlerinden farklı olarak sarı renklidir (Şekil 8,10). Diğer örneklerin tamamı ise kahverengidir. Şekil 11’de ise tespit edilen yabancı maddelere örnekler yer almaktadır.



Şekil 11: Keten tohumu örneklerinde tespit edilen bazı yabancı maddeler.

4.3. Şişme İndisi Tayini

Şişme indisi yine Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre yapılmıştır. Her örnek için paralel yapılan üç deneyin ortalaması ve standart sapması alınarak Tablo 13'de sunulmuştur. Farmakopede keten tohumu için şişme indisinin en az 4 olması gerektiği belirtilmiştir ¹.

Tablo 13: Keten tohumu örneklerinin şişme indisi değerleri.

Örnek No	Şişme İndisi	
	Ortalama	Standart Sapma
1	2.75	0.00
2	1.75	0.00
3	2.16	0.08
4	2.25	0.00
5	4.50	0.00
6	2.50	0.00
7	2.75	0.00
8	1.83	0.08
9	2.50	0.00
10	2.25	0.00
11	3.25	0.00
12	1.91	0.08
13	2.75	0.00
14	2.25	0.00
15	2.83	0.08
16	2.83	0.08

4.4. Kurutmada Kayıp Miktar Tayini

Kurutmada kayıp miktarı farmakopede belirtilen yöntemle göre ¹ yapılan üç paralel deneyin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Bulunan değerler Tablo 14'te sunulmuştur. Farmakopede keten tohumu için müsaade edilen kurutmada kayıp miktarı en fazla %8'dir ¹.

Tablo 14: Keten tohumu örneklerinin kurutmada kayıp miktarları.

Örnek No	Kurutmada Kayıp Miktarı (%)	
	Ortalama	Standart Sapma
1	6.1058	0.0782
2	5.2791	0.0391
3	5.8880	0.0162
4	5.7426	0.0432
5	5.9419	0.0216
6	5.5179	0.0423
7	5.3133	0.0532
8	5.9467	0.0299
9	5.2833	0.0340
10	6.1583	0.0211
11	5.4335	0.0171
12	5.2303	0.0348
13	5.2304	0.0183
14	5.8912	0.0096
15	6.2747	0.0251
16	5.5580	0.0521

4.5. Bütün Kül Miktar Tayini

Avrupa Farmakopesi'nde (7.0) keten tohumunda bütün kül miktarının en fazla %5.0 olabileceği belirtilmiştir. Farmakopede belirtildiği şekilde yapılan bütün kül miktarı deneyine göre, örneklerimizde elde ettiğimiz sonuçlar Tablo 15'de sunulmuştur.

Tablo 15: Keten tohumu örneklerinin bütün kül miktarları.

Örnek No	Bütün Kül Miktarı (%)	
	Ortalama	Standart Sapma
1	3.2186	0.0883
2	3.0795	0.0530
3	3.0489	0.0337
4	2.8968	0.0700
5	3.4968	0.0504
6	3.5507	0.0149
7	3.2808	0.0079
8	3.4882	0.0176
9	3.4048	0.0156
10	3.0243	0.0703
11	3.7467	0.0317
12	2.8272	0.0697
13	3.7387	0.0159
14	2.6848	0.0565
15	3.2112	0.0876
16	3.1891	0.0368

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Linaceae familyasının bir üyesi olan keten tohumu (*L. usitatissimum* L.), çeşitli etkilerinin yanı sıra, bilhassa laksatif etkisinden dolayı son yıllarda giderek daha da yaygın olmak üzere kullanılmaktadır ^{2,4,8,30,31,46}. Ancak söz konusu amaçlarla kullanılmak üzere drog, genellikle aktar ve benzeri dükkânlardan temin edilmektedir. Buralarda satılan droğun kalitesi üzerinde yapılmış yeterli çalışma olmadığı fark edilmiştir. Bu amaçla Ankara ölçekli bir çalışma tasarlanmış ve çeşitli semtlerden 16 farklı keten tohumu örneği temin edilmiştir. Bu örneklerin değerlendirilmesi amacıyla Avrupa Farmakopesi 7.0 esas alınmıştır ¹. Burada keten tohumu monografında bulunan deneylerden droğun görünüşü, boyutları, yabancı madde tayini, şişme indisi, kurutmada kayıp, bütün kül miktar tayini monografda belirtildiği şekilde yapılarak Avrupa Farmakopesi'ndeki sınırlara göre kıyaslanmıştır.

Örnek olarak temin ettiğimiz tohumların genel görünüşlerinin farmakopede ifade edilenle aykırılık teşkil etmediği görülmektedir. Bununla birlikte 2 numaralı örnek diğer örneklerden farklı olarak sarı renktedir. Satıcıdan alınan bilgiler, bu tohumun Amerika Birleşik Devletleri'nden ithal edildiği yönündedir. Literatürde, Kanada kökenli keten tohumu varyetelerinin koyu kahverengi olduğu, sarı renkli tohumların ise Amerika Birleşik Devletleri gibi farklı ülkelerde yetişen varyeteler olduğu belirtilmektedir ²³. Bununla birlikte Avrupa Farmakopesi, her iki renkteki keten tohumunu da eş değer olarak kabul etmektedir ¹. Tohumların en, boy ve kalınlıklarının farmakopedeki ölçülerle uyumlu olup olmadığı da incelenmiştir. Her örnekten rastgele 50 tohum alınarak dijital bir kumpas yardımıyla gerekli ölçümler yapılmıştır. Farmakopede tohumların eninin 2-3 mm, boyunun ise 4-6 mm arasında olması gerektiği kayıtlıdır ¹. Tablo 11'de de görüldüğü gibi, yapılan ölçümlerde eni 2, boyu ise 4 mm'nin

altında kalan örnekler olduğu tespit edilmiştir. Ancak ortalama değerlerin farmakopede belirtilen aralıkta olduğu görülmüştür. Tohum kalınlıklarında ise durumun böyle olmadığı, ölçüm yapılan hiçbir örneğin ve dolayısıyla da grup ortalamalarının farmakopede yer alan 1.5-2 mm aralığında olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 11).

Örnekler yabancı madde açısından da incelenmiştir. Avrupa Farmakopesi'nde (7.0) bulunan keten tohumu monografında, mat kabuklu tohumların tüm tohumlar içerisinde en fazla %10 oranında bulunabileceği ve diğer yabancı maddelerin (yabancı bitki parçaları, taş, kum gibi) oranının ise en fazla %1.5 olabileceği belirtilmektedir ¹. Yaptığımız çalışmalara göre, örneklerimizin tamamı yabancı madde oranı bakımından farmakopede belirtilen sınır değerlerin oldukça altında yer almaktadır (Tablo 12).

Avrupa Farmakopesi, müsilaj açısından zengin olan keten tohumunda şişme indisi tayininin de yapılmasını ve tarif edildiği şekilde yapıldığında en az 4 olması gerektiğini belirtmektedir ¹. Bunun üzerine her örneğimizden 3'er adet paralel olacak şekilde şişme indisi tayini deneyi yapılmıştır. Tablo 13'de de görülebileceği gibi, keten tohumu örneklerinden biri dışında hiçbirinin, şişme indisi tayini deneyinde bu değer elde edilememiştir. Bu sonuç oldukça düşündürücüdür. Genellikle laksatif amaçla kullanılan droğun, söz konusu etkisi için sorun teşkil edebileceği akla gelmektedir. Çünkü keten tohumu, testa epidermasında bulunan müsilaj hücrelerinin su çekerek şişmesi ile kalın bağırsakta kitle oluşturarak laksatif etkiyi sağlamaktadır. Drog toz edildiğinde ise taşıdığı sabit yağının kaydırıcı etkisi de bu etkiye katkıda bulunmaktadır. Ancak pek çok uygulamada ve özellikle kilo problemi olanlarda droğun toz edilmeden kullanılması gerektiği özellikle belirtilmektedir. Çünkü keten

tohumu, içerdği sabit yağdan dolayı önemli oranda kalori sağlamaktadır (100 g keten tohumu, 470 kcal). Dolayısıyla drog kabızlık problemlerinin yanı sıra, zayıflama diyetlerinde veya karışımlarında da yer almaktadır. Bu kişilerde droğun toz edilmesi halinde sabit yağın açığa çıkarak sorun teşkil etmemesi için, bütün olarak kullanılması gerektiği belirtilmektedir ². Bu durumda ise yegâne etki, müsilajdan ortaya çıkacak olmandır. Dolayısıyla keten tohumu için şişme indisi son derece önem arz etmektedir.

Drog için istenen kurutmada kayıp deneyi, farmakopede belirtilen yöntemle göre ¹ yapılan yine üç paralel deneyin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Avrupa Farmakopesi keten tohumu için müsaade edilen kurutmada kayıp miktarının en fazla %8 olması gerektiğini belirtmektedir ¹. Örneklerimizde tespit ettiğimiz değerlerin tamamının, %8'in altında kalarak farmakopede belirtilen değerlere uygun olduğu görülmüştür (Tablo 14).

Avrupa Farmakopesi'nde keten tohumu için bütün kül miktarının en fazla %5.0 olabileceği belirtilmiştir ¹. Bunun üzerine her örnekten 3 ayrı paralel çalışılarak farmakopede tarif edildiği şekilde bütün kül miktarı tespit edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, örneklerimizin tamamının bütün kül miktarının farmakopede belirtilen sınır değeri geçmediğini göstermiştir (Tablo 15).

Yapılan çalışmalarda bütün kül miktar tayini, kurutmada kayıp ve yabancı madde deneyleri sonuçlarının tüm örneklerde farmakopeye uygun olduğu tespit edilmiştir. Ancak örneklerin yalnızca bir tanesinde şişme indisi, Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen değere

uymaktadır. Örneklerin hiçbirinde tohum kalınlıkları Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen değerlere uymamaktadır. Dolayısıyla yapmış olduğumuz deneylere göre, keten tohumu örneklerimizin hiçbirisi Avrupa Farmakopesi'ne uygun değildir. Bu sonuç, ülkemizde satılan keten tohumunun kalitesinin tespiti açısından önemlidir.

Satış koşulları açısından da bir inceleme yapılmasının yararlı olacağı düşünülmüştür. Çalışmalarımız esnasında 11 no'lu örneğin 2 aylık depolama süresinde kurtlandığı fark edilmiştir. Dikkati çeken bir diğer husus ise, 9 no'lu örneğin alındığı marketten 3 ay ara ile alınan örneklerden birinde raf ömrü 1 yıl olarak belirtilmişken, diğerinde 6 ay yazıyor olmasıdır. Satışa sunulan örneklerin ise genellikle ağzı açık kaplarda, sağlık için uygun olmayan koşullarda bulunduğu dikkati çekmiştir. Örneğin yabancı madde tayininde, 14 no'lu örnekte salyangoz kabuğu tespit edilmiştir.

Satıcıların keten tohumu yerine bazen keten tohumu küspesi verdiklerine de rastlanmıştır. Yine keten tohumu tozu diye satışa sunulan örneklerin ise genellikle keten tohumu küspesi olduğu anlaşılmaktadır. Keten tohumu küspesi, tohumlardan ezme suretiyle arta kalan yağ alınmış kısımdır. Normalde %30-45 arasında sabit yağ içeren drog, bu yöntemle yağ alındıktan sonra, çok daha düşük oranlarda (%1-12.4) sabit yağ içermesi ile keten tohumu tozundan kolaylıkla ayırt edilebilir. Küspe ile hazırlanan lapanın laksatif ve sindirim sistemi üzerindeki koruyucu etkisinin daha zayıf olduğu kayıtlıdır^{4,78}. Bununla birlikte keten tohumunun çeşitli preparatlarının isimlendirilmesinde bir karışıklık olduğu fark edilmiş ve bu karışıklığın en azından tez içerisinde giderilmesi için kullanılan terim ve gerekli açıklamalara "2. Genel Bilgiler" başlığının hemen altında yer verilmiştir.

Keten tohumu ülkemizde de az da olsa üretimi yapılan bir drogdur. Türkiye’de 1988 yılında keten tohumu üretimi 3350 ton iken, 2008 yılında 40, 2009 yılında ise 1 tona kadar düşmüştür ^{27,161}. İç üretimin ihtiyaca cevap verememesi üzerine drog, yurt dışından ithal edilmeye başlanmıştır. Türkiye İstatistik Kurumu’ndan alınan 2000-2011 yılları arasındaki dış ticaret bilgilerine göre, 2000-2004 yılları arasında keten tohumu ithalatı esas olarak Kanada’dan yapılmıştır. Tablo 16’da da görülebileceği gibi 2005 yılından itibaren ise daha ziyade Rusya Federasyonu ve Ukrayna’dan tohum ithal edildiği göze çarpmaktadır. Bununla birlikte farklı yıllarda Hindistan, Almanya, Özbekistan, Çin, Amerika Birleşik Devletleri, Arjantin, Vietnam, Afganistan gibi ülkelere de keten tohumu ithal edildiği bilinmektedir. 2010 yılında piyasada bulunan keten tohumunun %93’ü Kanada’dan ithal edilmiştir ¹⁶¹. Satıcılardan edinilen bilgiler de genel olarak aynı doğrultudadır. Örneklerimizin temin edildiği yılda, droğun neredeyse tamamının tek bir üretici ülkeden geliyor olması, farmakope analizlerinde tüm örneklerde benzer sonuçların alınması durumunun açıklanmasında yardımcı olabilir.

Tablo 16: Keten tohumunun 2000-2011 yılları arasında başlıca ithal edildiği ülkeye ait dış ticaret verileri ¹⁶¹.

Yıl	İthal Edilen Ülkenin Adı	İthalat Miktarı (Ton)	İthalat Tutarı (TL)
2000	Kanada	40.41	7630
2001	Kanada	21.32	10223
2002	Kanada	25.82	15917
2003	Ukrayna	40.00	18607
2004	Kanada	175.24	109762
2005	Ukrayna	1503.01	825503
2006	Ukrayna	4435.68	2150478

2007	Rusya Federasyonu	18574.21	9653028
2008	Rusya Federasyonu	535.47	572330
2009	Ukrayna	447.20	288783
2010	Kanada	4631.42	3719890
2011*	Rusya Federasyonu	4156.16	4263214

*2011 yılı bilgileri 4 aylıktır.

Dünyada 1998-2008 yılları arasındaki yıllık keten tohumu üretiminin 2-3 milyon ton olduğu belirtilmektedir ²⁹. Kanada, 1990-2000 yılları arasında dünya keten tohumu üretimi ve ihracatında %34.9 ile ilk sırada yer almaktadır. Onu sırasıyla Çin, Hindistan, Arjantin, İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri takip etmektedir ²³. 2007 yılında ise, keten tohumu üretiminde yine Kanada 1 milyon tondan biraz fazla üretimle ilk sırada iken, ardından sıralamada Çin, Amerika Birleşik Devletleri, Hindistan ve Avrupa'nın geldiğinden bahsedilmektedir ²⁹. Keten tohumu yağı, Kanada'da en çok kullanılan ilk 10 doğal kaynaklı sağlık ürününden biridir ¹⁴⁵. Yine Kanada'da meme kanserli hastaların %12'sinin, medikal tedavilerini keten tohumu veya soya ile desteklediklerini belirtmektedir ¹³³. Bitki Kanada'da esas olarak endüstriyel yağ elde etmek amacıyla yetiştirilir. Kanada'nın, keten tohumunun büyük kısmını ham tohum halinde Avrupa ülkelerine ve ülkemize de ihraç ettiği bilinmektedir. Bununla birlikte tohumlar yağ elde etmek için ezilip yağı alındıktan sonra kalan küspe, keten tohumu ile benzer amaçlar için "linseed meal, flaxseed meal" gibi isimlerle satılmaktadır. Ayrıca bu küspe, özellikle geviş getiren çiftlik hayvanlarının beslenmesinde yem amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır⁵⁷.

Keten tohumu içerdiği yağ, müsilaj ve lignanlar gibi fitokimyasallarının yararlı etkileri nedeniyle sağlığı korumak, hastalıklardan korunmak ve tedavi için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Droğun temel fizyolojik faydaları müsilajına ve yüksek oranda α -linolenik asit içeren sabit yağına bağlanmaktadır ^{2-4,6-10,26,30,31,35,46}. Bu maddelere bağlı olarak kabızlık, irritabl bağırsak sendromu, divertiküler rahatsızlıklar, gastrit ve enteritin kısa süreli tedavisinde kullanılması kabul görmüştür ^{2,3,8,30,46}. Bununla birlikte keten tohumunda yenilebilir diğer kaynaklara göre daha yüksek oranda bulunan ve fitoöstrojen özellikteki lignanlarının da önemli biyolojik etkileri tespit edilmiştir. Fitoöstrojenler, insanlarda endojen östrojenlere benzer etkileri olan ve potansiyel antikarsinogenik aktiviteler atfedilen nonsteroidal bitki bileşiklerinin alt grubudur ¹³⁴. En zengin bitkisel lignan kaynaklarından biri olan keten tohumu lignanı, SDG'dir. SDG, bakteriler tarafından insan ve hayvan kolonunda biyolojik olarak aktif hali olan ve yapıları östradiolle benzerlik gösteren enterodiol ve enterolaktone dönüştürülür. Bu yapısal benzerlik, bileşiğin östrojen reseptörlerine bağlanmasını sağlar. Böylece çok daha güçlü etkiye sahip olan endojen östrojenlerin reseptörlere bağlanmasına engel olarak zayıf bir östrojenik etki veya antiöstrojenik etki, yani lignanlarından dolayı fitoöstrojenik özellikler gösterdiği çeşitli çalışmalarla tespit edilmiştir ^{3,6-8,20,38,41,54,80,81,85,87,89-91,116,120,144-147,150-153,162}. Aynı zamanda önemli derecede antioksidan etkiye de sahip olan bu bileşiklerin meme ^{52,53,85,102,124-133}, endometriyum, prostat ¹²⁰ gibi hormona bağlı kanserlerin yanı sıra hormona bağımlı olmayan kolon kanserleri ^{51,55,56,121} ve melanomaya ^{122,154} karşı koruyucu etkiler gösterdiği bildirilmiştir.

Keten tohumu, kardiyovasküler hastalıklardan koruyucu olarak da önemli biyolojik etkilere sahip bir drogdur. Kandaki total kolesterol ile LDL miktarını düşürmekte, HDL miktarını ise arttırmaktadır. Aynı zamanda antioksidan etkili olup tüm bunlara bağlı olarak

aterosklerozdan koruyucu (%46-69 oranında) ve kuvvetli hipotansif etkiler gösteren bir maddedir. Keten tohumunun %30-45 oranında sabit yağ içerdiği ve bu sabit yağının da %40-60'ının α -linolenik asitten ibaret olduğu bilinmektedir. Droğun kolesterol düşürücü ve aterosklerozdan koruyucu etkilerinin ilk bakışta sabit yağında yüksek oranda bulunan doymamış yağ asitlerinden olabileceği akla gelebilir. Ancak, yapılan in vivo çalışmalar bu etkinin esas olarak tohumun lignanlarından kaynaklandığını açıkça göstermiştir ^{6,12,16,18,26,54,74,80,124,136,149}. Bununla birlikte söz konusu etkide önemli bir omega-3 kaynağı olan sabit yağının da bir miktar katkısı bulunmaktadır ^{11,13,14}. Araştırmacılar fenolik bileşiklerin, insanlardaki kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve diabetes mellitus gibi dejeneratif hastalıklara karşı koruyucu olduğunu, sarı keten tohumlarının fenolik asit seviyesinin ise kahverengi olanlardan daha düşük olduğunu belirtmektedir ^{4,40}. Ancak Avrupa Farmakopesi (7.0) her iki varyeteyi de eş değer olarak kabul etmektedir ¹.

Drog içerdiği müsilajından dolayı zayıflama amacıyla da sıklıkla kullanılmaktadır. Droğun zayıflama rejimlerinde yemekten önce, ama en az 10 katı su ile alınması sonucu kişinin midesinde şişerek kitle oluşturduğu, dolayısıyla açlık hissini bastırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda laksatif etkisi ile de zayıflama diyetlerine ikinci bir katkı sağlamaktadır. Ancak uzun süre kullanılmasında kişinin su ve elektrolit dengesinin bozulabileceği unutulmamalıdır. Özellikle kardiyovasküler sorunları olan kişiler daha dikkatli olmalıdır. Bir diğer önemli nokta ise, keten tohumunun benzer müsilaj içeren droglarda da olduğu gibi ilaç ve yemeklerin absorpsiyonunu geciktirebileceği veya azaltabileceği hususudur. Yemeklerin absorpsiyonunun gecikmesi / azalması, oral antidiyabetikler veya daha önemlisi insülin kullanan diyabetikler açısından önemli olabilir, bu ilaçların dozunun ayarlanmasını gerektirebilir. Diğer taraftan droğun bütün veya toz edilerek kullanılması da diyabet açısından

önemlidir. Çünkü yapılan çalışmalar droğun unu ve lignan içeriğinin de kan şekerini düşürücü etkilere sahip olduğunu göstermiştir ^{2,8,74,112-116}. Ayrıca keten tohumunun kullanılmasında dikkat edilmesi gereken belki de en önemli nokta, yukarıda da belirtildiği gibi droğun yeterince su ile alınmasıdır (5 g kadar droğun en az 150 ml kadar su ile alınması önerilmektedir). Droğun bu miktardaki suda önce ıslatıldıktan sonra alınması daha uygundur. Çünkü drog suyla temas ettiği ilk anda yapışkan bir hal almaktadır. Bunun ise droğun boğaza ve özefagusu yapışarak tıkanmalara, hatta boğulmalara sebebiyet verebileceği belirtilmektedir. Ayrıca yeterince su ile alınmaması durumunda bağırsakta da benzer şekilde tıkanmalar meydana getirebileceği unutulmamalıdır ^{2,8,30}.

Ayrıca tohumların antiülser ¹¹⁷, antioksidan ^{7,50,108-111}, antibakteriyel ^{2,3,21}, antifungal ²¹, hepatoprotektif ^{12,41-43,108} ve benin prostat hiperplazisi semptomlarını azaltıcı ¹⁵⁴ etkilere sahip olduğu görülmektedir.

Keten tohumu için önemli olan hususlardan biri de içerdiği Cd düzeyidir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ortalama Cd içeriği sarı renkteki keten tohumu örnekleri için 0.23 mg/kg, kahverengi keten tohumu örnekleri için 0.38 mg/kg olarak tespit edilmiştir. Ayrıca Cd kuru drogda 0.27-1.3 mg/kg, küspede ise 0.47-1.5 mg/kg düzeyinde bulunmuştur ⁴⁸. Amerika Birleşik Devletleri'nde keten tohumundaki Cd düzeyinin, diyetle alınması uygun bulunan üst sınırı çoğunlukla aştığı ve keten tohumundaki kadmiyum seviyesinin yettiği bölgeye son derece bağlı olduğu belirtilmiştir ¹⁵⁷. Türkiye'de bu konuda yapılmış olan yegane çalışmada ise, aktardan temin edilen keten tohumunda 128 µg/kg Cd tespit edilmiştir ¹⁰⁵.

Keten tohumunda bulunan siyanogenetik glikozitler, droğun toksisite açısından incelenmesinde ön plana çıkan bir diğer husustur. Siyanogenetik glikozitler, enzimatik hidroliz yoluyla hidrojen siyanür açığa çıkararak siyanür zehirlenmesine neden olabilmektedir. Bazı kaynaklarda keten tohumu içeren gıda ve preparatlarda zehirlenmenin önlenmesi açısından siyanogenetik glikozitlerin uzaklaştırılması gerekliliği bildirilmektedir ³⁷. Keten tohumunu çiğ olarak tüketmenin kandaki tiyosiyanat düzeyini arttırabileceği, ısıya maruz kalmış ürünlerde ise bu etkinin uygulanan ısı ve sreye de bağlı olarak bertaraf edilebileceği belirtilmiştir ^{99,114}. Ancak tüm bunlara rağmen keten tohumunun terapötik dozlarda alınması ve hatta 150-300 g toz edilmiş keten tohumunun tek doz uygulanması ile bile herhangi bir toksik etki meydana gelmediği kayıtlıdır ².

Özellikle keten tohumu gibi doymamış yağ asitlerince zengin yağlı tohumlar gıda takviyesi ve fonksiyonel gıda uygulamalarında ön plana çıkmaktadır. Bunlar protein, yağ, karbonhidrat gibi bileşiklerinin, aynı zamanda tokoferoller ve bitkisel asıllı maddeler için ekonomik bir kaynağı olma özelliğine sahiplerdir ³⁵. Araştırıcılar uygun koşullar altında saklandığında keten tohumundaki yağın 1 yıldan daha uzun süre stabil kalabildiğini belirtmektedir. Hatta ezilmiş tohumların dahi uzun süre dayanabileceği belirtilmiştir. Fakat sıkma işlemi ile hazırlanan yağın, ağzı kapalı şişelerde veya kaplarda sadece 3-6 ay raf ömrüne sahip olabildiği ifade edilmiştir ²⁹.

6.ÖZET

KETEN TOHUMU VE FİTOTERAPİ

Keten tohumu (*Linum usitatissimum* L.) içerdği önemli miktardaki müsilaj, lignan ve alfa linolenik asitçe zengin sabit yağı nedeniyle son yıllarda oldukça yaygın kullanılmaktadır. Droğun konstipasyon, divertiküler rahatsızlıklar ve benzeri bağırsak problemleri üzerindeki kullanımı kabul görmektedir. Bu etkide öncelikle su ile şişerek kitle oluşturucu özellikteki müsilajı ve kaydırıcı etkisi ile de sabit yağı ön plana çıkmaktadır. Ayrıca müsilajının şişerek tokluk hissi vermesi ve laksatif etkisi nedeniyle drog zayıflama amacıyla da kullanılmaktadır. Droğun sahip olduğu bir diğer önemli madde grubu olan zengin lignan içeriği, fitoöstrojenik etkiler göstermesine de olanak vermiştir. Buna bağlı olarak çeşitli kadın hastalıkları, kanserler, LDL'yi düşürücü ve benzeri etkileri ile de kardiyovasküler sistem üzerinde koruyucu etkileri bulunmakta, bu etkilerin bir kısmına tohumun içerdği omega-3 yağ asitleri de katkı sağlamaktadır. Bu çalışmanın ilk kısmında droğun biyolojik etkilerinin yanı sıra, botanik ve kimyasal özellikleri de derlenerek sunulmuştur.

Keten tohumu ülkemizde temel olarak aktar ve marketlerden temin edilmektedir. Ancak bu örneklerin kalitesi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle piyasada bulunan kaynaklardan örnekler alınarak Avrupa Farmakopesi'nde (7.0) belirtilen nitelikleri taşıyıp taşımadığı hakkında bilgi sahibi olmak için Ankara ölçekli bir çalışma tasarlanmıştır. Çalışmada kullanılmak üzere Ankara'nın farklı semtlerindeki aktar, market vb dükkânlardan 16 adet keten tohumu örneği satın alınmıştır. Bu örneklerin keten tohumunun Avrupa Farmakopesi (7.0) monografında yer alan analizlerden makroskopik özellikler, yabancı madde tayini, şişme indisi, kurutmada kayıp, bütün kül tayininde belirtilen

nitelik veya sınırlara uygun olup olmadığı araştırılmıştır. Kurutmada kayıp, bütün kül miktarı ve yabancı madde tayininde örneklerin tamamı farmakopenin istediği sınırlara uygundur. Ancak tohum boyutları açısından hiçbir örnek farmakopede belirtilen niteliklere uymamaktadır. Yine şişme indisi tayininde ise, biri dışındakiler farmakopede belirtilen değere uygun değildir.

Sonuçlar Ankara'da aktar, market ve benzeri noktalardan alınan 16 adet keten tohumu örneğinin, yaptığımız analizler çerçevesinde Avrupa Farmakopesi'nde (7.0) belirtilen şartları taşımadığını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler

Semen Lini, omega-3, keten tohumu, fitoterapi, müsilaj, konstipasyon, fitoöstrojen.

7. SUMMARY

FLAXSEED AND PHYTOTHERAPY

In recent years, flaxseed (*Linum usitatissimum*) is widely used because of its alfa-linolenic acid rich oil, mucilage and lignan content. It is commonly used against constipation, diverticular diseases and intestinal problems. Its bulk-forming property and lubricant effect of oil come forward in this effect. Furthermore, the swelling property of mucilage and its repletion effect support the usage against weight loss. Rich lignan content, one of the other important group of drug, has phytoestrogenic effects. Depending on this effect, the drug affects gynecological diseases, cancers, reduces LDL and by the similar ways it has protective effects on cardiovascular diseases. Omega-3 fatty acids of seed contribute some of these effects. In the first part of this work, botanical and chemical properties has been introduced as well as biological effects of the drug were elaborated.

In our country, flaxseed is basically provided from akthars and supermarkets. But there is no sufficient data on the quality of these samples. Thus the samples gathered from the market and to be informed if these samples have European Pharmacopeia (7.0) criteris or not, we designed an Ankara scaled study. In order to use in the study, 16 flaxseed samples were purchased from akthars, supermarkets and etc. in different districts of Ankara. For these samples, from the analyses in the European Pharmacopeia (7.0) monograph, macroscopic properties, foreign matter, swelling index, loss on drying and total ash analyses are studied. According to loss on drying, total ash and foreign matter analyses, all of the samples confirm the limitations in the pharmacopeia. But according to seed dimensions, none of the samples correspond to pharmacopeia

qualifications. Also in swelling index analyses, except one sample, none of the samples are pharmacopeia grade.

In the case of committed analyses, the results indicate that 16 samples, purchased from akthars and supermarkets in Ankara, do not meet qualifications of the European Pharmacopeia (7.0).

Key Words

Semen Lini, omega-3, flaxseed, phytotherapy, mucilage, constipation, phytoestrogen.

8. KAYNAKLAR

1. Anonymous. European Pharmacopoeia 7.0. Strasbourg: EDQM; 2011.
2. The European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) Monographs. 2nd ed. Biddles Ltd, Guilford and King's Lynn; 2003.
3. Evans WC. Trease and Evans pharmacognosy. 15th ed. Edinburg: Saunders; 2000.
4. Baytop T. Türkiye'de bitkiler ile tedavi. 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999.
5. Robbers JE, Speedie MK, Tyler VE. Pharmacognosy and pharmacobiotechnology. 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
6. Fukumitsu S, Aida K, Ueno N, Ozawa S, Takahashi Y, Kobori M. Flaxseed lignan attenuates high-fat diet-induced fat accumulation and induces adiponectin expression in mice. *Br J Nutr* 2008; 100: 669-676.
7. Strandas C, Kamal-eldin A, Andersson R, Aman P. Composition and properties of flaxseed phenolic oligomers. *Food Chem* 2008; 110: 106-112.
8. Physician's Desk Reference (PDR) for herbal medicines. 2nd ed. New Jersey: Medical economics comp; 2000.

9. Schulz V, Hansel R, Blumenthal M, Tyler VE. Rational phytotherapy. 5th ed. Berlin: Springer-Verlag; 2004.
10. Konuklugil B, Bahadır Ö. *Linum usitatissimum* L.'nin kimyasal bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri. Ankara Ecz Fak Derg 2004; 33 (1) 63-84.
11. Kailash P. Flaxseed and cardiovascular health. Cardiovasc Pharmacol 2009; 54(5): 369-377.
12. Newairy ASA, Abdou HM. Protective role of flax lignans against lead acetate induced oxidative damage and hyperlipidemia in rats. Food Chem Toxicol 2009; 47: 813-818.
13. Prasad K, Mantha SV, Muir AD, Westcott ND. Reduction of hypercholesterolemic atherosclerosis by CDC-flaxseed with very low alpha-linolenic acid. Atherosclerosis 1998; 136: 367-375.
14. Prasad K. Hypocholesterolemic and antiatherosclerotic effect of flax lignan complex isolated from flaxseed. Atherosclerosis 2005; 179: 269-275.
15. Dupasquier CMC, Dibrov E, Kneesh AL, Cheung PKM, Lee KGY, Alexander HK, Yeganeh BK, Moghadasian MH, Pierce GN, et al. Dietary flaxseed inhibits atherosclerosis in the LDL receptor-deficient mouse in part through antiproliferative and anti-inflammatory actions. Am J Physiol 2007; 293: 2394-2402.

- 16.** Bhathena SJ, Ali AA, Mohamed AI, Hansen CT, Velasquez MT. Differential effects of dietary flaxseed protein and soy protein on plasma triglyceride and uric acid levels in animal models. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 684-689.
- 17.** Wiesenfeld PW, Babu US, Collins TFX, Sprando R, O'Donnell MW, Flynn TJ, Black T, Olejnik N, et al. Flaxseed increased α -linolenic and eicosapentaenoic acid and decreased arachidonic acid in serum and tissues of rat dams and offspring. *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 841-855.
- 18.** Felmler MA, Woo G, Simko E, Krol ES, Muir AD, Alcorn J. Effects of the flaxseed lignans secoisolariciresinol diglucoside and its aglycone on serum and hepatic lipids in hyperlipidaemic rats. *Br J Nutr* 2009; 102: 361-369.
- 19.** Clark WF, Parbtani A, Huff MW, Spanner E, Salis H, Yee LC, Philbrick DJ, Holub BJ, et al. Flaxseed: a potential treatment for lupus nephritis. *Kidney Int* 1995; 48: 475-480.
- 20.** Phipps WR, Martini MC, Lampe JW, Slavin JL, Kurzer Ms. Effect of flax seed ingestion on the menstrual cycle. *J Clin Endocr Metab* 1993; 77(5): 1215-1219.
- 21.** Xu Y. Fungistatic activity of flaxseed in potato dextrose agar system. *Int J Food Microbiol* 2008; 121 (3): 262-267.
- 22.** Oomah BD. Flaxseed as a functional food source. *J Sci Food Agric* 2001; 81: 889-894.

23. Przybylski R. Flax oil and high linolenic oils. In: Shahidi F, editors. Bailey's Industrial Oil and Fat Products. Sixth edition, six volume set. John Wiley & Sons; 2005. p.281-301.
24. Bayrak A, Kiralan M, İpek A, Arslan N, Cosge B, Khawar KM. Fatty acid compositions of linseed (*Linum usitatissimum* L.) genotypes of different origin cultivated in Turkey. Biotechnol & Biotechnol Eq 2010; 24: 1836-1842.
25. Wakjira A, Labuschagne MT, Hugo A. Variability in oil content and fatty acid composition of Ethiopian and introduced cultivars of linseed. J Sci Food Agr 2004; 84 (6): 601-607.
26. Struijs K, Vincken JP, Verhoef R, Casteren WHMO, Voragen AGJ, Gruppen H. The flavonoid herbacetin diglucoside as a constituent of the lignan macromolecule from flaxseed hulls. Phytochemistry 2007; 68: 1227-1235.
27. Tarım ve Ziraat Bilgi Bankası [12.04.2011 okundu] URL: www.tarimziraat.com
28. Udenigwe CC, Lin YS, Hou WC, Aluko RE. Kinetics of the inhibition of renin and angiotensin I-converting enzyme by flaxseed protein hydrolysate fractions. J Funct Foods 2009; 1(2): 199-207.
29. Brühl L, Matthaus B, Scheipers A, Hofmann T. Bitter off-taste in stored cold-pressed linseed oil obtained from different varieties. Eur J Lipid Sci Technol 2008; 110: 625-631.

30. Flaxseed. In: Blumenthal M, Busse WR, editors. The Complete German Commission E Monographs. 1st ed. American Botanical Council; 1998. p.132,505.
31. Bruneton J. Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants. 1st ed. Andover: Lavoiser; 1995.
32. Bacala R, Barthet V. Development of extraction and gas chromatography analytical methodology for cyanogenic glycosides in flaxseed (*Linum usitatissimum*). J AOAC Int 2007; 90 (1): 153-61.
33. Smith CR, Weisleder D, Miller RW, Palmer IS, Olson OE. Linustatin and neolinustatin: cyanogenic glycosides of linseed meal that protect animals against selenium toxicity. J Org Chem 1980; 45: 507-510.
34. Wanasundara PKJPD, Shahidi F. Process-induced compositional changes of flaxseed. In: Shahidi F et al, editors. Process-Induced Chemical Changes in Food. 1st ed. New York. Plenum Press; 1998. p. 434: 307-325.
35. Bozan B, Temelli F. Chemical composition and oxidative stability of flax, safflower and poppy seed and seed oils. Bioresource Technol 2008; 99: 6354-6359.
36. Oomah BD, Kenaschuk EO, Cui W, Mazza G. Variation in the composition of water-soluble polysaccharides in flaxseed. J Agric Food Chem 1995; 43: 1484-1488.

37. Shahidi F, Wanasundara PKJPD. Cyanogenic glycosides of flaxseeds. *Antinutrients and Phytochemicals in Food* 1997; 662: 171-185.
38. Degenhardt A, Habben S, Winterhalter P. Isolation of the lignan secoisolariciresinol diglucoside from flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) by high-speed counter-current chromatography. *J Chromatogr A* 2002; 943: 299-302.
39. Oomah BD, Kenaschuk EO, Mazza G. Tokopherols in flaxseed. *J Agric Food Chem* 1997; 45: 2076-2080.
40. Oomah BD, Kenaschuk EO, Mazza G. Phenolic acids in flaxseed. *J Agric Food Chem* 1995; 43: 2016-2019.
41. Hemmings SJ, Barker L. The effects of dietary flaxseed on the Fischer 344 rat: I. Development, behaviour, toxicity and the activity of liver γ -glutamyltranspeptidase. *Cell Biochem Funct* 2004; 22: 113-121.
42. Hemmings SJ, Westcott N, Muir A, Czechowicz D. The effects of dietary flaxseed on the Fischer 344 rat: II. liver γ -glutamyltranspeptidase activity. *Cell Biochem Funct* 2004; 22: 225-231.
43. Hemmings SJ, Song X. The effects of dietary flaxseed on the Fischer 344 rat: III. Protection against CCl₄-induced liver injury. *Cell Biochem Funct* 2005; 23: 389-398.

44. Babu US, Wiesenfeld PW, Collins TFX, Sprando R, Flynn TJ, Black T, Olejnik N, Raybourne RB, et al. Impact of high flaxseed diet on mitogen-induced proliferation, IL-2 production, cell subsets and fatty acid composition of spleen cells from pregnant and F1 generation Sprague-Dawley rats. *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 905-915.
45. Mills S, Bone K. *The essential guide to herbal safety*. 1st ed. Missouri: Elsevier; 2005.
46. British Herbal Medicine Association. *A guide to traditional herbal medicines*. Bournemouth: Biddles Ltd, Guilford and King's Lynn; 2003.
47. Peiretti PG, Meineri G. Chemical composition, organic matter digestibility and fatty acid content of linseed (*Linum usitatissimum* L.) harvested at five stages of growth. *J Sci Food Agric* 2008; 88: 1850-1854.
48. Kymalainen HR, Sjöberg AM. Cadmium content of Finnish linseed and estimated consumer intake. *Agr Food Sci* 2006; 15: 3-11.
49. Krist S, Stuebiger G, Bail S, Unterweger H. Analysis of volatile compounds and triacylglycerol composition of fatty seed oil gained from flax and false flax. *Eur J Lipid Sci Technol* 2006; 108: 48-60.
50. Ramadan MF, Moersel JT. Screening of the antiradical action of vegetable oils. *J Food Compos Anal* 2006; 19: 838-842.

51. Serraino M, Thompson LU. Flaxseed supplementation and early markers of colon carcinogenesis. *Cancer Lett* 1992; 63(2): 159-165.
52. Serraino M, Thompson LU. The effect of flaxseed supplementation on early risk markers for mammary carcinogenesis. *Cancer Lett* 1991; 60(2): 135-142.
53. Serraino M, Thompson LU. The effect of flaxseed supplementation on the initiation and promotional stages of mammary tumorigenesis. *Nutr and Cancer* 1992; 17(2): 153-159. Ref: Pubmed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1584708>.
54. Muir AD, Westcott ND, Prasad K. Extraction, purification and animal model testing of an anti-atherosclerotic lignan secoisolariciresinol diglucoside from flaxseed (*Linum usitatissimum*). *Acta Hort* 1999; 501: 245-248. Ref: http://www.actahort.org/books/501/501_39.htm
55. Williams D, Verghese M, Walker LT, Boateng J, Shackelford L, Chawan CB. Flax seed oil and flax seed meal reduce the formation of aberrant crypt foci (ACF) in azoxymethane-induced colon cancer in Fisher 344 male rats. *Food Chemical Toxicol* 2007; 45: 153-159.
56. Bommareddy A, Zhang XY, Schrader D, Kaushik RS, Zeman D, Matthees DP, Dwivedi C, et al. Effects of dietary flaxseed on intestinal tumorigenesis in ApcMin mouse. *Nutr Cancer* 2009; 61(2): 276-283.

- 57.** Bhatta RS, Cherdklatgumchai P. Compositional analysis of laboratory-prepared and commercial samples of linseed meal and of hull isolated from flax. *JAOCS* 1990; 67(2): 79-84.
- 58.** Galbreath CW, Scholljegerdes EJ, Lardy GP, Odde KG, Wilson ME, Schroeder JW, Vonnahme KA, et al. Effect of feeding flax or linseed meal on progesterone clearance rate in ovariectomized ewes. *Domest Anim Endocrin* 2008; 35: 164-169.
- 59.** Sprando RL, Collins TFX, Black TN, Olenjik N, Rorie JI, Scott M, Wiesenfeld P, Babu US, O'donnell M, et al. The effect of maternal exposure to flaxseed on spermatogenesis in F₁ generation rats. *Food Chem Toxicol* 2000; 38: 325-334.
- 60.** Sprando RL, Collins TFX, Wiesenfeld P, Babu US, Rees C, Black T, Olenjik N, Rorie JI, et al. Testing the potential of flaxseed to affect spermatogenesis: morphometry. *Food Chem Toxicol* 2000; 38: 887-892.
- 61.** Chung MWY, Lei B, Li-Chan ECY. Isolation and structural characterization of the major protein fraction from NorMan flaxseed (*Linum usitatissimum* L.). *Food Chem* 2005; 90: 271-279.
- 62.** Madhusudhan KT, Singh N. Effect of detoxification treatment on the physicochemical properties of linseed proteins. *J Agric Food Chem* 1985; 33: 1219-1222.
- 63.** Madhusudhan KT, Singh N. Effect of heat treatment on the functional properties of linseed meal. *J Agric Food Chem* 1985; 33: 1222-1226.

- 64.** Collins TFX, Sprando RL, Black NT, Olenjik N, Wiesenfeld P, Babu US, Bryant M, Flynn TJ, Ruggles DJ, et al. Effects of flaxseed and defatted flaxseed meal on reproduction and development in rats. *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 819-834.
- 65.** Davis PH. *Flora of Turkey and the east Aegean islands*. 1st ed. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1975.
- 66.** Baytop T. *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü*. 578. Ankara: Türk Tarih Kurumu Basım Evi; 1994.s 172.
- 67.** Ezer N, Avcı K. Çerkeş (Çankırı) Yöresinde Kullanılan Halk İlaçları. *Hacettepe Üniversitesi Ecz Fak Der* 2004; 24(2): 67-80.
- 68.** Tuzlacı K. *Şifa Niyetine (Türkiye'nin Bitkisel Halk İlaçları)*. 1.Baskı. İstanbul: Alfa Basım Yayım Dağıtım Ltd. Şti; 2006.
- 69.** Yeşilada E, Sezik E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T. Traditional medicine in Turkey IX. Folk medicine in North-West Anatolia. *J Ethnopharmacol* 1999; 64: 195-210.
- 70.** Fujita T, Sezik E, Tabata M, Yeşilada E, Honda G, Takeda Y, Tanaka T, Takaishi Y, et al. Traditional medicine in Turkey VII. Folk medicine in Middle and West Black Sea Regions. *Econ Bot* 1995; 49(4):406-422.
- 71.** Yeşilada E, Honda G, Sezik E, Tabata M, Fujita T, Tanaka T, Takeda Y, Takaishi Y, et al. Traditional medicine in Turkey V. Folk medicine in Inner Taurus Mountains. *J Ethnopharmacol* 1995; 46: 195-210.

72. Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T. Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia. J Ethnopharmacol 2001; 75: 95-115.
73. El-Lethy SR, Ayad HS, Talaat IM. Physiological effect of some antioxidants on flax plant (*Linum usitatissimum* L.). World J Agr Sci 2010; 6 (5): 622-629.
74. Zhang W, Wang X, Liu Y, Tian H, Flickinger B, Empie MW, Sun SZ, et al. Dietary flaxseed lignan extract lowers plasma cholesterol and glucose concentrations in hypercholesterolemic subjects. Br J Nutr 2008; 99: 1301-1309.
75. Singh S, Govil JN, Singh VK. Recent progress in medicinal plants volume 2 phytochemistry and pharmacology. 1st ed. Texas: Studium Press; 2003.
76. Arshadi S, Hasanzadeh A, Ranjzad M. Chemical characteristics of *Linum usitatissimum* sub. Species *humil* and *usitatissimum*. Asian J Chem 2011; 23 (2): 782-784. Ref: Web of science http://apps.isiknowledge.com/summary.do?qid=1&product=WOS&SID=Q2M684n56k%40Lf4O2IFN&search_mode=GeneralSearch
77. Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ, Khalil DA, Juma S, Daggy BP, Stoecker BJ, Arjmandi BH, et al. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. J Clin Endocr Metab 2002; 87 (4): 1527-1532.

- 78.** Ho CHL, Cacace JE, Mozza G. Extraction of lignans, proteins and carbohydrates from flaxseed meal with pressurized low polarity water. *LWT* 2007; 40: 1637-1647.
- 79.** White NDG, Mills JT, Kenaschuk EO, Oomah BD, Dribnenki P. Quality changes occurring in stored solin, high linolenic acid and standard flaxseed (*Linum usitatissimum* L.). *Can J Plant Sci* 1999; 79: 35-42.
- 80.** Sicilia T, Niemeyer HB, Honig DM, Metzler M. Identification and stereochemical characterization of lignans in flaxseed and pumpkin seeds. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 1181-1188.
- 81.** Kuhnle GGC, Aquila CD, Aspirall SM. Phytoestrogen content of beverages, nuts, seeds and oils. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 7311-7315.
- 82.** Dietary phytoestrogens-potential anti-cancer agents? *BNF Nutrition Bulletin* 1999; 24.
- 83.** Cornwell T, Cohick W, Raskin I. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry* 2004; 65: 995-1016.
- 84.** Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr* 1997; 17: 353-381.
- 85.** Lehraiki A, Attoumbre J, Bienaime C, Matifat F, Bensaddek L, Nava-Saucedo E, Flinaux MA, Ouadid AH, Baltora RS, et al. Extraction of lignans from flaxseed and evaluation of their biological effects on breast cancer MCF-7 and MDA-Mb-231 cell

lines. *J Med Food* 2010; 13 (4): 834-841. Ref: Pubmed
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20553186>.

86. Meagher LP, Beecher GR, Flanagan VP, Li BW. Isolation and characterization of the lignans, isolariciresinol and pinoresinol, in flaxseed meal. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 3173-3180.
87. Stasevich OV, Shman TV, Mikhalenok SG, Kurchenko VP. DNA-protector and cytotoxic activity of secoisolariciresinol diglucoside derivatives. *Chem Nat Compd* 2010; 46 (5): 704-709.
88. Schobath MB, Hernandez LM, Wu X, Pillow P, Spitz MR. *Am Med Ass* 2005; 294 (12): 1493-1504.
89. Muir AD. Flax lignans-analytical methods and how they influence our understanding of biological activity. *J AOAC Int* 2006; 89 (4): 1147-1157.
90. Strandas C, Kamal-Eldin A, Andersson R, Amon P. Phenolic glucosides in bread containing flaxseed. *Food Chem* 2008; 110: 997-999.
91. Setchell KDR, Childress C, Nechemias LZ, Cai J. Method for measurement of dietary secoisolariciresinol using HPLC with multichannel electrochemical detection. *J Med Food* 1999; 2 (3-4): 193-198. Ref: Pubmed
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281379>.
92. Naran R, Chen G, Carpita N. Novel rhamnogalacturonan I and arabinoxylan polysaccharides of flax seed mucilage. *Plant Physiol* 2008; 148: 132-141.

93. Fedeniuk RW, Biliaderis CG. Composition and physicochemical properties of linseed (*Linum usitatissimum* L.) mucilage. *J Agric Food Chem* 1994; 42: 240-247.
94. Laiq Khan M, Sharif M, Sarwar M, Ameen M. Chemical composition of different varieties of linseed. *Pak Vet J* 2010; 30 (2): 79-82.
95. Matsumoto T, Shishido A, Morita H, Itokawa H, Takeya K. Cyclolinopeptides F-I, cyclic peptides from linseed. *Phytochemistry* 2001; 57: 251-260.
96. Brühl L, Matthaus B, Fehling E, Wiege B, Lehmann B, Luftmann H, Bergander K, Quiroga K, Scheipers A, Frank O, Hofmann T, et al. Identification of bitter off-taste compounds in the stored cold pressed linseed oil. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 7864-7868.
97. Siegien IN. Cyanogenic glucosides in *Linum usitatissimum*. *Phytochemistry* 1998; 49 (1): 59-63.
98. New Zealand Food Safety Authority-Cyanogenic glucosides-Information Sheet
99. Feng D, Shen Y, Chavez ER. Effectiveness of different processing methods in reducing hydrogen cyanide content of flaxseed. *J Sci Food Agric* 2003; 83: 836-841.
100. Normen L, Ellegard L, Brants H, Dutta P, Andersson H. A phytosterol database: fatty foods consumed in Sweden and Netherlands. *J Food Compos Anal* 2007; 20: 193-201.

- 101.** Herchi W, Harrabi S, Sebei K, Rochut S, Boukhchina S, Pepe C, Kallel H, et al. Phytosterols accumulation in the seeds of *Linum usitatissimum* L. *Plant Physiol Biochem* 2009; 47 (10): 880-885.
- 102.** Richter Du, Abarzua S, Chrobak M, Scholz C, Kuhn C, Schulze S, Kupka MS, Friese K, Briese V, Piechulla B, Jeschke U, et al. Effects of phytoestrogen extracts isolated from flax on estradiol production and ER/PR expression in MCF7 breast cancer cells. *Anticancer Res* 2010; 30 (5): 1695-1700.
- 103.** Qui S, Lu Z, Luyengi L, Lee SK, Pezzuto M, Farnsworth NR, Thompson Lu, Fong HHS, et al. Isolation and characterization of flaxseed (*Linum usitatissimum*) constituents. *Pharm Biol* 1999; 37(1): 1-7.
- 104.** Nasirullah, Jeyarani T, Rakshitha D. Isolation and antioxidant efficacy of nutraceutical concentrates from sesame and flax seed oils. *J Food Sci Tech* 2009; 46 (1): 66-69.
- 105.** Özkutlu F. Determination of cadmium and trace elements in some species cultivated in Turkey. *Asian J Chem* 2008; 20 (2): 1081-1088.
- 106.** Kültür Ş. Medicinal plants used in Kırklareli province (Turkey). *J Ethnopharmacol* 2007; 111: 341-364.
- 107.** McDonald MI, Graham I, Harvey KJ, Sinclair A. Antibacterial activity of hydrolysed linseed oil and linolenic acid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1981; 2(8254): 1056.

- 108.** Bhati AL, Sharma A, Patni S, Sharma AL. Prophylactic Effect of Flaxseed Oil against Radiation-induced Hepatotoxicity in Mice. *Phytoter Res* 2007; 21: 852-859.
- 109.** Amarowicz R, Karamac M, Wanasundara JPD, Shahidi F. Antioxidant activity of hydrophobic phenolic fractions of flaxseed. *Nahrung* 1997; 41: 178-180.
- 110.** Hu C, Yuan YV, Kitts DD. Antioxidant activities of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglucoside, its aglycone secoisolariciresinol and the mammalian lignans enterodiol and enterolactone in vitro. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 2219-2227.
- 111.** Yücebilgiç G, Bozdemir Y. Catalase and superoxide dismutase enzymes activities in flaxseed (*Linum usitatissimum*) extract. *Asian J Chem* 2010; 22 (3): 2013-2017.
- 112.** Jenkins DJA, Wolever TMS, Leeds AR, Gassull MA, Haisman P, Dilawari J, Goff DV, Metz GL, Albert KGMM, et al. Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. *Brit Med J* 1978; 1: 1392-1394.
- 113.** Holt S, Carter DC, Tothill P, Heading RC, Prescott LF. Effect of gel fibre on gastric emptying and absorption of glucose and paracetamol. *Lancet* 1979; 313 (8117): 636-639. Ref: Pubmed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/85872>.
- 114.** Cunnane S, Ganguli S, Menard C, Liede AC, Hamadeh MJ, Chen ZY, Wolever TM, Jenkins DJA, et al. High α -linolenic acid flaxseed (*Linum usitatissimum*): some nutritional properties in humans. *Br J Nutr* 1993; 69: 443-453.

- 115.** Pan A, Wahnefried WD, Ye X, Yu Z, Li H, Qi Q, Sun J, Chen Y, Chen X, Liu Y, Lin X, et al. Effects of a flaxseed-derived lignan supplement on C-reactive protein, IL-6 and retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients. *Br J Nutr* 2009; 101: 1145-1149.
- 116.** Lemay A, Dodin S, Kadri N, Jacques H, Forest JC. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (3): 495-504.
- 117.** Dugani A, Auzzi A, Naas F, Megwez S. Effects of the oil and mucilage from flaxseed (*Linum usitatissimum*) on gastric lesions induced by ethanol in rats. *Libyan J Med* 2008; 3(4) : 15-19.
- 118.** Axelson M, Sjövall J, Gustafsson BE, Setchell KDR. Origin of lignans in mammals and identification of a precursor from plants. *Nature* 1982; 298: 659-660.
- 119.** Borriello SP, Setchell KD, Axelson M, Lawson AM. Production and metabolism of lignans by the human faecal flora. *J Appl Bacteriol* 1985; 58(1): 37-43. Ref: Pubmed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2984153>.
- 120.** Toure A, Xu XM. Flaxseed lignans: source, biosynthesis, metabolism, antioxidant activity, bio-active components, and health benefits. *Compr Rev Food Sci F* 2010; 9 (3): 261-269.
- 121.** Jenab M, Thompson LU. The influence of flaxseed and lignans on colon carcinogenesis and β -glucuronidase activity. *Carcinogenesis* 1996; 17(6); 1343-1348.

- 122.** Yan L, Yee JA, Li D, McGuire MH, Thompson LU. Dietary flaxseed supplementation and experimental metastasis of melanoma cells in mice. *Cancer Lett* 1998; 124: 181-186.
- 123.** Li D, Yee JA, Thompson LU, Yan L. Dietary supplementation with secoisolariciresinol diglycoside (SDG) reduces experimental metastasis of melanoma cells in mice. *Cancer Lett* 1999; 142: 91-96.
- 124.** Knust U, Spiegelhalder B, Strowitzki T, Owen RW. Contribution of linseed intake to urine and serum enterolignan levels in German females: A randomised controlled intervention trial. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 1057-1064.
- 125.** Fritsche KL, Johnston PV. Effect of dietary α -linolenic acid on growth, metastasis, fatty acid profile and prostaglandin production of two murine mammary adenocarcinomas. *J Nutr* 1990; 120: 1601-1609.
- 126.** Thompson LU, Rickard SE, Orcheson LJ, Seidl MM. Flaxseed and its lignan and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1996; 17(6): 1373-1376.
- 127.** Rickard SE, Yuan YV, Thompson LU. Plasma insulin-like growth factor I levels in rats are reduced by dietary supplementation of flaxseed or its lignan secoisolariciresinol diglucoside. *Cancer Lett* 2000; 161: 47-55.
- 128.** Chen J, Stavro PM, Thompson LU. Dietary flaxseed inhibits human breast cancer growth and metastasis and downregulates

expression of insulin-like growth factor receptor. *Nutr Cancer* 2002; 43(2): 187-192.

- 129.** Dabrosin C, Chen J, Wang L, Thompson LU. Flaxseed inhibits metastasis and decreases extracellular vascular endothelial growth factor in human breast cancer xenografts. *Cancer Lett* 2002; 185: 31-37.
- 130.** Wang L, Chen J, Thompson LU. The inhibitory effect of flaxseed on the growth and metastasis of estrogen receptor negative human breast cancer xenografts is attributed to both its lignan and oil components. *Int J Cancer* 2005; 116: 793-798.
- 131.** Chen J, Wang L, Thompson LU. Flaxseed and its components reduce metastasis after surgical excision of solid human breast tumor in nude mice. *Cancer Lett* 2006; 234: 168-175.
- 132.** Saggari JK, Chen J, Corey P, Thompson LU. Dietary flaxseed lignan or oil combined with tamoxifen treatment affects MCF-7 tumor growth through estrogen receptor- and growth factor-signaling pathways. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: 1-11.
- 133.** Chen J, Saggari JK, Corey P, Thompson LU. Flaxseed and pure secoisolariciresinol diglucoside, but not flaxseed hull, reduce human breast tumor growth (MCF-7) in athymic mice. *J Nutr* 2009; 11: 2061-2066.
- 134.** Abarzua S, Szewczyk M, Gailus S, Richter DU, Ruth W, Briese V, Piechulla B, et al. Effects of phytoestrogen extracts from *Linum usitatissimum* on the Jeg3 human trophoblast tumour cell line. *Anticancer Res* 2007; 27(4A): 2053-2058.

- 135.** Figueiredo MS, Moura EG, Lisboa PC, Troina AA, Trevenzoli IH, Oliveira E, Boaventura GT, Passos MCF, et al. Flaxseed supplementation of rats during lactation changes the adiposity and glucose homeostasis of their offspring. *Life Sci* 2009; 85: 365-371.
- 136.** Prasad K. Reduction of serum cholesterol and hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits by secoisolariciresinol diglucoside isolated from flaxseed. *Circulation* 1999; 99: 1355-1362.
- 137.** Dupasquier CMC, Weber AM, Ander BP, Rampersad PP, Steigerwald S, Wigle JT, Mitchell RW, Kroeger EA, Gilchrist JSC, Moghadasian MM, Lukas A, Pierce GN, et al. Effects of dietary flaxseed on vascular contractile function and atherosclerosis during prolonged hypercholesterolemia in rabbits. *Am J Physiol* 2006; 291(6): 2987-2996.
- 138.** Lucas EA, Lightfoot SA, Hammond LJ, Devareddy L, Khalil DA, Daggy BP, Smith BJ, Westcott N, Mocanu V, Soung DY, Arjmandi BH, et al. Flaxseed reduces cholesterol and atherosclerotic lesion formation in ovariectomized Golden Syrian hamsters. *Atherosclerosis* 2004; 173: 223-229.
- 139.** Gorriti A, Arroyo J, Quispe F, Cisneros B, Condorhuaman M, Almora Y, Chumpitaz V, et al. Oral toxicity at 60-days of sacha inchi oil (*Plukenetia volubilis* L.) and linseed (*Linum usitatissimum* L.), and determination of lethal dose in rodents. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2010; 27 (3): 352-360.

- 140.** Pan A, Yu D, Wahnefried WD, Franco OH, Lin X. Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 288-97.
- 141.** Coulman KD, Liu Z, Michaelides J, Hum WQ, Thompson LU. Fatty acids and lignans in unground whole flaxseed and sesame seed are bioavailable but have minimal antioxidant and lipid-lowering effects in postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: 1366-1375.
- 142.** Jenkins DJA, Kendall CWC, Vidgen E, Agarwal S, Rao AV, Rosenberg RS, Diamandis EP, Novokmet R, Mehling CC, Perera T, Griffin LC, Cunnane SC, et al. Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, oxidative measures, ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 395-402.
- 143.** Talom RT, Judd Sa, McIntosh DD, McNeill JB. High flaxseed (linseed) diet restores endothelial function in the mesenteric arterial bed of spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1999; 64(16): 1415-1425.
- 144.** Ward WE, Yuan YV, Cheung AM, Thompson LU. Exposure to purified lignan from flaxseed (*Linum usitatissimum*) alters bone development in female rats. *Br J Nutr* 2001; 86: 499-505.
- 145.** Sacco SM, Jiang JMY, Lopez SZ, Ma DWL, Thompson LU, Ward W. Flaxseed does not antagonize the effect of ultra-low-dose estrogen therapy on bone mineral density and biomechanical bone strength in ovariectomized rats. *J Toxicol Env Health* 2009; 72: 1209-1216.

- 146.** Cornish SM, Chilibeck PD, Paus-Jennsen L, Biem HJ, Khozani T, Senanayake V, Vatanparast H, Little JP, Whiting SJ, Pahwa P, et al. A randomized controlled trial of the effects of flaxseed lignan complex on metabolic syndrome composite score and bone mineral in older adults. *Appl Physiol Nutr Me* 2009; 34(2): 89-98.
- 147.** Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, Grehan M, Murkies AL, Medley G, Ayton R, Strauss BJ, et al. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998; 1 (2): 124-129. Ref: Pubmed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11907915>.
- 148.** Knust U, Hull WE, Spiegelhalder B, Bartsch H, Strowitzki T, Owen RW. Analysis of enterolignan glucuronides in serum and urine by HPLC-ESI-MS. *Food Chem Toxicol* 2006; 44: 1038-1049.
- 149.** Hutchins AM, Martini MM, Olson BA, Thomas W, Slavin JL. Dietary estrogens influence urinary lignan excretion in a dose-dependent manner in post-menopausal women. Poster Session: Community Nutrition and Public Health.
- 150.** Haggans CJ, Hutchins AM, Olson A, Thomas W, Martini MC, Slavin JL. Effect of flaxseed consumption on urinary estrogen metabolites in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 1999; 33 (2): 188-195.
- 151.** Hutchins AM, Martini MC, Olson A, Thomas W, Slavin JL. Flaxseed consumption influences endogenous hormone concentrations in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2001; 39 (1): 58-65.

- 152.** Orcheson LJ, Rickard SE, Seidl MM, Thompson LU. Flaxseed and its mammalian lignan precursor cause a lengthening or cessation of estrous cycling in rats. *Cancer Lett* 1998; 125: 69-76.
- 153.** Troina AA, Figueiredo MS, Moura EG, Boaventura GT, Soares LL, Cardozo LFMF, Oliveira E, Lisboa PC, Passos MARF, Passos MCF, et al. Maternal flaxseed diet during lactation alters milk composition and programs the offspring body composition, lipid profile and sexual function. *Food Chemical Toxicol* 2010; 48: 697-703.
- 154.** Zhang W, Wang X, Liu Y, Tian H, Flickinger B, Empie MW, Sun SZ, et al. Effects of dietary flaxseed lignan extract on symptoms of benign prostatic hyperplasia. *J Med Food* 2008; 11: 207-214.
- 155.** Almeida KCL, Boaventura GT, Guzman Silva Ma. Flaxseed (*Linum usitatissimum*) as a source of alpha-linolenic acid in the development of the myelin sheat. *Braz J Nutr* 2009; 22 (5): 747-754.
- 156.** Mahmoud I, Alkofahi A, Abdelaziz A. Mutagenic and toxic activities of several species and some Jordanian medicinal plants. *Int J Pharmacogn* 1992; 30(2): 81-85.
- 157.** Lei B. Isolation of cadmium-binding components from proteins of flaxseed (*Linum usitatissimum* L.). Doktora. Kolombiya: The University of British Columbia; 2006.
- 158.** Alonso L, Marcos ML, Bianco JG, Navarro JA, Juste S, Garces MM, Perez R, Carretero PJ, et al. Anaphylaxis caused by linseed (flaxssed) intake. *J Allergy Clin Immun* 1996; 98(2): 469-471.

- 159.** Klostermann HJ, Lamoureux GL, Parsons JL. Isolation, characterization, and synthesis of linatine. A vitamin B₆ antagonist from flaxseed (*Linum usitatissimum*). Biochemistry 1967; 6 (1): 170-177.
- 160.** Ward WE, Yuan YV, Cheung AM, Thompson LU. Exposure to flaxseed and its purified lignan reduces bone strength in young but not older male rats. J Toxicol Environ Health 2001; 63: 53-65.
- 161.** Türkiye İstatistik Kurumu [12.04.2011 okundu] URL: www.tuik.gov.tr
- 162.** Eeckhaut E, Straus K, Possemiers S, Vincken JP, Keukeleire D, Verstraete W. Metabolism of lignan macromolecule into enterolignans in the gastrointestinal lumen as determined in the Simulator of the human intestinal microbial ecosystem. J Agric Food Chem 2008; 56: 4806-4812.

9. EKLER

EK.1. FARMAKOPE MONOGRAFI (Avrupa Farmakopesi 7.0)

KETEN TOHUMU

Lini Semen

TANIM

Keten tohumu, *Linum usitatissimum* L.' un kurutulmuş olgun tohumları

TANIMA

A. Tohumlar yassı, uzamış oval şekilli. Testa koyu kırmızımsı-kahverengi veya sarı, pürüzsüz ve parlaktır. Tohumlar 4-6 mm uzunlukta, 2-3 mm genişlikte ve 1.5-2 mm kalınlıkta; bir ucu yuvarlak ve diğer ucu hilumun hafif çukurluk yaptığı yerde eğik nokta şeklindedir. Bir mercekle incelendiğinde tohumun yüzeyi çok küçük ölçüde çukurlu gibi gözükmektedir. Testanın iç yüzeyi dar, beyazımsı endosperme ve 2 geniş, yassı, sarımsı ve yağlı kotiledondan oluşmuş bir embroyaya sahiptir; radikula hiluma doğrudur.

B. Tozu dokunulduğunda yağlı bir his verir. *Kloral hidrat solüsyon R* kullanarak mikroskop altında incelenir. Toz: testanın müsilajla dolu dış epidermal hücre fragmanları; yüzeyden bakıldığında ayırt edici üçgen hücrelerarası boşlukları olan, bazıları kalınlaşmış, geçitli duvarlı, uzunlamasına hücrelerden oluşmuş sklerenkimatik tabakaya çoğunlukla tutunmuş halde bulunan yuvarlak hücreler halinde gözükür, kollenkimatik

olarak kalınlaşmış alt-epidermal tabaka; çoğunlukla uzamış sklereitlere tutunmuş olarak bulunan ve onları yaklaşık dik açıyla kesen hiyalin tabakasının ince cidarlı çukurlaşmış hücreleri; testanın iç epidermisinin turuncu-kahverengi pigmentle dolu kısmen kalınlaşmış poligonal hücrelerden oluşan pigmentli hücreleri; endosperm parenkiması ve alöron taneleri ile sabit yağ içeren kotiledonlardan ibarettir.

TESTLER

Yabancı madde (2.8.2): Mat kabuklu tohumlar tüm tohumlar içerisinde en fazla %10 oranında ve diğer yabancı maddeler ise en fazla %1.5 oranında.

Şişme indisi (2.8.4) : En az 4.

Kadmiyum (2.4.27): En fazla 0.5 ppm.

Kurutmada kayıp (2.2.32): 1.000 g toz edilmiş drog üzerinden 105°C etüvde 2 saat kurutularak tespit edilen, en fazla %8.0.

Bütün kül (2.4.16): En fazla %5.0.

EK.2. TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi ve tez çalışmalarımın her aşamasında yardımını, desteğini, emeğini ve ilgisini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. İlhan GÜRBÜZ'e,

Tez çalışmalarım boyunca engin tecrübesi ve bilgi birikimiyle her konuda yol gösteren sayın hocam Prof. Dr. Ekrem SEZİK'e,

Samimiyeti ve desteğini her zaman hissettiren Farmakognozi Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turhan BAYKAL'a,

Fotoğrafları ile tez çalışmama katkıda bulunan Prof.Dr. Mehmet KOYUNCU'ya,

Yüksek lisans dönemim boyunca sağladıkları maddi ve manevi katkı, gösterdikleri özveri ve hoşgörü nedeniyle Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK),

Hayatımın her döneminde sonsuz sevgi, ilgi, fedakârlık, sabır ve hoşgörü gösteren, emeklerini ödeyemeyeceğim canım annem Sabriye YENER'e, canım babam Atilla YENER'e ve canım ablam Pınar YENER ÇELİKEL'e teşekkürlerimi sunarım.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : İREM
Soyadı : YENER
Doğum Yeri ve Yılı : ANKARA 1984
Eğitimi : Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
(2006-2002)
Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (2002-1995)
Halide Edip Adıvar İlk Öğretim Okulu
(1995-1990)
İş Deneyimi : Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel
Müdürlüğü - Eczacı (2009-...)
Ankara Güven Hastanesi - Eczacı (2006-2008)
Yabancı Dili : İngilizce