



Investigation of *Peganum harmala* L. (Üzerlik) fruits sold in the market from the view of pharmaceutical botany

Muhammed Mesud HÜRKÜL^{*1}, Ayşegül KÖROĞLU^{1,2}
ORCID: 0000-0002-9241-2496; 0000-0002-8450-1376

¹ Ankara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Botany, Ankara, Turkey

² Afyonkarahisar University of Health Sciences, Faculty of Pharmacy, Afyonkarahisar, Turkey

Abstract

Peganum harmala L. (üzerlik; Nitrariaceae) is well-known herb amongst the public, which is also used to treat various health problems besides the widespread using of as a fumigant. In this study, the traditional use, chemical composition and biological effects of this plant, have been compiled as a monograph in the light of previous studies in our country and around the World. The samples of *P. harmala* sold under the name of "üzerlik" on the market were purchased from various districts of Turkey, as well as the samples collected from nature were used as a standard. For this purpose, 10 samples were purchased from Ankara, Gaziantep and Van markets. In addition, *P. harmala* samples collected from nature in Haymana (Ankara) were used as standard drugs. Morphological and anatomical structures of powdered drug samples were investigated to determine whether the samples were correctly obtained and whether they were the right drugs. In addition, the intended use of these herbal drugs have been determined and the sales forms were evaluated in terms of public health.

Key words: *Peganum harmala*, üzerlik, fruit, powdered drug, morphology

----- * -----

Piyasada satılan *Peganum harmala* L. (Üzerlik) meyvelerinin farmasötik botanik açısından incelenmesi

Özet

Peganum harmala L. (üzerlik; Nitrariaceae), tütsü olarak yaygın kullanımı dışında çeşitli sağlık sorunlarını tedavi etmek için de kullanılan, halk arasında iyi bilinen bir bitkidir. Bu çalışmada, türün ülkemizde ve dünyadaki geleneksel kullanılışı, kimyasal bileşimi ve biyolojik etkileri daha önce yapılan çalışmalar ışığında monograf şeklinde derlenmiştir. Piyasada "üzerlik" adı altında satılan *P. harmala* örnekleri çeşitli illerimizden satın alınmış, doğadan topladığımız örnekler ise standart olarak kullanılmıştır. Bu amaçla Ankara, Gaziantep ve Van piyasasından 10 numune satın alınmıştır. Ayrıca Haymana (Ankara)'da doğadan toplanan *P. harmala* örnekleri standart drog olarak kullanılmıştır. Satışı yapılan numunelerin doğru bitkiden elde edilip edilmediği ve doğru drog olup olmadığı öncelikli olarak morfolojik ve toz droğun karakteristik özellikleri yönünden anatomik çalışmalarla incelenmiştir. Ayrıca satışı sunulan bu drogların kullanım amaçlarının belirlenmesi ve halk sağlığı açısından uygun şartlarda tüketiciye sunulup sunulmadığı değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Peganum harmala*, üzerlik, meyve, morfoloji, toz drog

1. Giriş

Nitrariaceae (Üzerlikgiller), tek yıllık ya da çok yıllık otsu, çalimsı ya da çalı formunda bitkileri içeren, Akdeniz'den Orta Asya'ya kadar ayrıca Sibiryaya, Batı Avusturalya ve Kuzey Amerika'nın güneybatısında yayılış gösteren, dünya genelinde 3 cins ve 13 tür ile temsil edilen bir familyadır [1]. *Peganum* L. Türkiye'de 3 cinsi (*Nitraria* L., *Peganum*, *Tetradiclis* Stev. ex M. Bieb.) ve bu üç cinsine ait 3 taksonu doğal olarak yetişen familyanın bir üyesidir [2]. Cinsin tek türü olan *Peganum harmala* L. çok yıllık, dik, otsu, tüysüz ve sert bir gövdeye sahip olup, geniş bir yayılış gösterir. Bitkinin

* Corresponding author / Haberleşmeden sorumlu yazar: Tel.: +903122033035; Fax.: +903122131081; E-mail: huerkulmm@gmail.com

yaprakları 3-5 cm uzunluğunda, alternat, çok küçük düşücü stipulalıdır. Yaprak düzensiz bir şekilde linear, lanseolat ya da dar eliptik parçalara bölünmüştür, çoğunlukla tabanda üç parçalıdır. Çiçekleri sapsız, genellikle yaprak ile karşılıklı konumlanır. Sepaller linear, yeşil, yaprak parçalarına benzeyen ve çoğunlukla düzensiz parçalanmıştır. Çok küçük epikaliks taşır. Petaller beyaz, eliptik, 10-13(-19) mm, genellikle sepalleri biraz geçer. Meyve kısa saplı, genişçe obovoid ya da küremsi, 8x8 mm boyutunda, lokulisit bir kapsüldür [3] (Şekil 1).



A
Şekil 1. *Peganum harmala* A- Genel görünüşü; B- Çiçekli bitki (Foto.: Ayşegül KÖROĞLU)

Ülkemizde bitkinin meyve ve tohumları çoğunlukla tütsü olarak nazara karşı kullanılmaktadır, bunun yanında basur tedavisi, baş ağrısı ve deri enfeksiyonlarında da kullanımı vardır. Ayrıca tohum ve kök kısmı kurt düşürücü, adet söktürücü, uyuşturucu, terletici ve yatıştırıcı etkileri nedeniyle de tüketilmektedir [4,5].

1.1. *Peganum harmala* L. Üzerinde Yapılan Etnobotanik Çalışmalar

Ülkemizde halk geleneksel olarak, Adana'da bitkinin tohumlarını [6], Midyat (Mardin)'ta çiçek ve tohumlarını [7], Afyonkarahisar'da herbasını [8], Uşak'ta meyveli dallarını [9], Kars'ta çiçek, dal ve meyvelerini [10], Sivas ve Yozgat'ta meyvelerini [11] duvara asarak nazarlık olarak kullanılmaktadır (Şekil 2). Ayrıca Uşak'ta meyveli dalları [9], Yahyalı (Kayseri) ve Tarsus (Mersin)'da tohumları [12] yakılarak tütsü şeklinde nazara karşı kullanılmaktadır.



Şekil 2. Nazarlık olarak kullanılan *Peganum harmala* meyveleri (Foto.: Ayşegül KÖROĞLU)

P. harmala basur (hemoroit) tedavisinde ülkemizde halk arasında geleneksel olarak yaygın bir biçimde kullanılır. Uşak'ta bitkinin meyveli dalları [9], Doğu Anadolu bölgesinde kök ve tohumlarından hazırlanan dekoksasyon dahilen [13], Pınarbaşı (Kayseri)'nda olgun meyveli herbasının yakılıp külleri arpa unu ve zeytin yağı ile karıştırılarak haricen [14], Bozüyük (Bilecik)'te tohumları [15], Aladağlar (Niğde)'da tohum ve kökleri kavrulup yenerek [16] ve Edremit (Balıkesir)'te tohumlarının haricen [17] hemoroit tedavisinde kullanıldığı belirlenmiştir. Bu kullanımlarının yanında ayrıca ülkemizde halk *P. harmala* bitkisinin kök ve tohumlarını Doğu Anadolu bölgesinde, dekoksasyon şeklinde dahilen romatizma tedavisinde [13], Turgutlu (Manisa)'da meyvelerini dekoksasyon şeklinde karın ağrısı tedavisinde [18], Uşak'ta tohumlarını göz rahatsızlıkları ve romatizmada [19], Bozüyük (Bilecik)'te tohumlarını toz ederek haricen egzama

tedavisinde [15], Elazığ'da tohumlarından hazırlanan infüzyon balgam sökücü ve öksürük kesici olarak [20], Erzincan'da kök ve tohumlarını infüzyon şeklinde balgam sökücü ve sinirleri uyarıcı olarak, ayrıca karın ağrısı tedavisinde [21], Aladağlar (Niğde)'da tohum ve kökleri taze yenerek kurt düşürücü ve adet sökücü, infüzyonu ise sedatif olarak [16], Giresun'un Espiye ilçesinde tohumlarından hazırlanan infüzyon öksürük kesici ve balgam sökücü olarak [22], Yahyalı (Kayseri) ve Tarsus (Mersin)'da tohumları yakılarak külleri haricen çıban tedavisinde [12], Manisa'nın Sarıgöl ilçesinde herba, çiçekli dallar ve tohumları dekoksasyon şeklinde dahilen diyabet, mide ağrısı, taşikardi ve hipertansiyonda, lapa şeklinde siğil ve nasır tedavisinde, buğu şeklinde ise psikolojik rahatsızlıklarda [23], Malatya'da toz edilen tohumlar yenerek akciğer rahatsızlıklarında [24], Emirdağ (Afyonkarahisar)'da ise meyveleri olgunlaşmış bitkinin herbası yakılarak saç ve deri bakımında tütsü olarak [25] kullanılmaktadır.

Kuzey İran'da halkın geleneksel olarak, *P. harmala*'nın tohumlarını yiyerek kalp rahatsızlıkları, kas spazmı, gıda zehirlenmesi, kuduz ve yılan sokmalarında [26], Taflan dağı ve çevresinde herba, yaprak, meyve ve kökleri, dekoksasyon, infüzyon şeklinde ya da doğrudan yiyerek mide rahatsızlıkları, diş ağrısı, kanser, hipertansiyon, romatizma, böbrek taşı, mesane taşı, arı ve akrep sokması, el ve ayak ağrılarında [27], Kohghiluyeh ve Boyer Ahmad Bölgesinde meyveleri toz edip yiyerek veya dekoksasyon şeklinde jinekolojik enfeksiyonlar ve menstrüasyon bozukluklarında [28], Sirjan'da meyveleri tütsü şeklinde ya da doğrudan yiyerek sıtma tedavisinde ve antiseptik olarak [29], Balucistan'ın Saravan bölgesinde ise meyve ve yaprakları toz edip yenerek diyabet, su ile ıslatıp haricen antiseptik ve yara iyi edici olarak [30] kullandığı tespit edilmiştir.

Irak'ın kuzeyinde tohumlar geleneksel olarak tütsü şeklinde nazara karşı, dekoksasyon şeklinde ise sırt ağrısı ve eklem ağrılarında kullanılır [31].

Lübnan'da halk *P. harmala* bitkisinin köklerini, tütsü şeklinde kullanmanın yanısıra, antinevraljik ve antiromatik olarak kullanmaktadır [32].

Ürdün'de halk geleneksel olarak tohumları dekoksasyon şeklinde hipertansiyon, soğuk algınlığı, öksürük, grip, sırt ağrısı, artrit, ülser, iktidarsızlık, asabiyet ve kan dolaşımı rahatsızlıklarında [33,34], Ajloun bölgesinde tohum ve yaprakları dekoksasyon ya da buğu şeklinde doğum sancısı ve mide ağrılarında [35], Kuzey Badia bölgesinde tohum ve yaprakları dekoksasyon şeklinde deri rahatsızlıklarında, mide-bağırsak rahatsızlıklarında ve ağrı kesici olarak, buğu şeklinde ise yara iyileştirici olarak ve bitlenmeye karşı [36,37], Mujib bölgesinde tohumları ve yaprakları duvarlara asarak nazara karşı [38] kullanılmaktadır.

İsrail'de bitkinin tohumlarının kalp rahatsızlıklarında, tonik olarak ya da kan şekeri düzenleyici olarak [39]; Golan tepeleri ve Batı Şeria'da zeytin yağında bekleterek deri rahatsızlıkları, yara iyi edici olarak ve bitlenmeye karşı haricen, sirke ile ıslatıp su ile seyreltip içerek sinir sistemi rahatsızlıkları, obezite ve öksürük tedavisinde [40] geleneksel olarak kullanıldığı tespit edilmiştir.

Pakistan'da taze köklerinin suyu sarılık tedavisinde, yapraklarının dekoksasyonu ateş düşürücü olarak ve astım tedavisinde [41], meyveleri kalp rahatsızlıklarında, tohumları ise ateş düşürücü, antihelmintik olarak ve kolik tedavisinde [42], tohumları *Skimmia laureola* (Candolle) Siebold & Zuccarini ex Walpers yaprakları ile birlikte yakılarak tütsü şeklinde nazara karşı [43] geleneksel olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Pakistan'ın Soon vadisinde tohum ve yapraklarının dekoksasyon şeklinde romatizma tedavisinde, tohumlarının dekoksasyonunun ateş düşürücü olarak, astım ve eklem ağrıları tedavisinde, tohumları toz edilip yenerek sıtma ateşine karşı [44,45], Chitral bölgesinde aynı şekilde antihelmintik olarak [46], Khattak kabilesi içinde herbasının taze suyu kan temizleyici olarak ve diyabet tedavisinde ayrıca yanan herbasının dumanı yaraların iyileştirilmesinde [47], Himalayalar bölgesinde bitkinin tamamı tütsü olarak sıtmaya karşı [48], kuzey bölgelerinde bitkinin tamamı ve tohumu tütsü olarak nazara karşı ve insektisit olarak, sadece tohumları ateş düşürücü, antihelmintik olarak ve sarılık tedavisinde [49], Wana bölgesinde tohumları toz edilip yenerek astım, kolik, sarılık, sıtma tedavisinde ve antihelmintik olarak, dekoksasyon şeklinde ise boğaz iltihaplarında, süt arttırıcı, düşük yapıcı ve uyarıcı olarak [50], Lakki Marwat bölgesinde tohumlar yutulurak kolik tedavisinde, tütsü şeklinde nazara karşı ve sivrisinek kovucu olarak [51] kullanılmaktadır.

Hindistan'ın Churu Bölgesi'nde halk, bitkinin tohumlarını toz edip yiyerek ya da infüzyon şeklinde astım, kolik ve sarılık tedavisinde [52], Doğu Rajasthan Bölgesi'nde ise tohumları susam yağında pişirerek kulak ağrılarında kulağa damlatmak şeklinde, ham haldeyken ise yiyerek süt arttırıcı olarak ve göz rahatsızlıklarında [53] kullanılmaktadır.

Azerbaycan, Türkmenistan, Kırgızistan, Kazakistan, Tacikistan, Moldova, Belarus, Rusya, Ukrayna, Özbekistan, Gürcistan ve Ermenistan'ın yer aldığı Bağımsız Devletler Topluluğu'nda bitkinin herbası diüretik, diyaforetik, süt arttırıcı, afrodisyak olarak, ayrıca astım tedavisinde; meyve ve tohumları ise orta kulak iltihabı ve katarak tedavisinde kullanılmaktadır [54].

Kırgızistan'ın güneybatısında bitkinin kök ve herbası dekoksasyon şeklinde, banyo suyuna katılarak deri rahatsızlıklarında ve uyuz tedavisinde, tütsü şeklinde ise öksürük ve bronşit tedavisinde geleneksel olarak kullanılmaktadır [55].

Özbekistan'ın Taşkent, Cizzak ve Semerkant illerinde bitkinin herbasının dekoksasyon şeklinde, haricen ya da içilerek kaşıntılara karşı, gargara şeklinde ise diş ağrılarına karşı, herbasının tütsü şeklindegrip ve soğuk algınlığında, tohumlarının ise buğu şeklinde ya da yutulurak soğuk algınlığı tedavisinde geleneksel olarak kullanıldığı tespit edilmiştir [56].

Fas'ta bitkinin tohumları tütsü, lapa, infüzyon şeklinde deri rahatsızlıkları, yara iyi edici, kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları, üst solunum sistemi rahatsızlıkları, pediatrik rahatsızlıklar ve dini törenlerde [57] ayrıca diyabet ve

hipertansiyonda [58], ülkenin güneydoğu bölgelerinde yaprak ve gövdesi dekoksasyon ve infüzyon şeklinde hipertansiyon tedavisinde [59], Tafilalet bölgesinde ise tohumları diyabet, hipertansiyon ve kalp rahatsızlıklarında [60] kullanılmaktadır.

Cezayir'in M'Sila Bölgesi'nde herba ve tohumları dekoksasyon, infüzyon şeklinde ya da toz edip yenilerek diyabet ve hipertansiyonda [61], kuzeydoğu bölgelerinde ise diyabet, hipertansiyon, romatizma, sırt ağrısı, ateş, uçuk, sarılık, sinir sistemi rahatsızlıklarında, ayrıca afrodisyak ve antihelmintik etkileri nedeniyle [62] halk arasında geleneksel olarak kullanılmaktadır.

1.2. *Peganum harmala* L. Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar

Peganum L. cinsinin β -karbolin alkaloidleri, kuinazolin alkaloidleri, flavonoid, triterpenoid, antrakinonlar, fenilpropanoid, yağ asitleri, steroller ve uçucu yağ taşıdığı belirlenmiştir [63].

Peganum harmala'nın zehirli bir bitki olması taşıdığı alkaloidlerden kaynaklanır. Taşıdığı en önemli alkaloidler, adımı bitkiden alan harmin, harmalol ve harmalindir, bu alkaloidler çoğunlukla bitkinin tohumlarından izole edilmiştir [64-67]. Türkiye'de Van'dan toplanan *P. harmala* tohumlarının YPSK (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) analizi ile yapılan çalışmada harmol, harmalol, harmin ve harmalin'in kalibrasyon aralıkları sırasıyla 9.375-250, 30.750-246, 31.250-500 ve 31.000-248 $\mu\text{g/ml}$ olarak bulunmuştur [68]. Bitkinin tohum, kök, çiçek, yaprak, gövde ve meyveleri üzerinde yapılan bir çalışmada, peganin (vasisin), deoksipeganin (deoksivasisin) ve peganin β -D-glukopiranozil-(1 \rightarrow 6)- β -D-glukopiranozit (peganin glikozit) izole edilmiştir. Peganin miktarının çiçek ve yapraklarda diğer bitki kısımlarından daha yüksek oranda bulunduğu belirlenmiştir. Deoksipeganin ve peganin miktarları olgunlaşmamış meyvelerde en yüksek çıkarken, kuru tohumlarda ise peganin ve peganin glikozit miktarı en yüksek olarak tespit edilmiştir [69]. Bir başka çalışmada ise tohumların etanol ekstresinden galantamin, harmin, harmol, harman, 1-hidroksi-7-metoksi- β -karbolin, asetilnorharmin, (1S)-2-aldehit-tetrahidroharmin, tetrahidroharmin, harmalanin, harmin N-oksit, 6-metoksiindolin, deoksivasisin, vasisin, vasisinon, 2-karboksil-3,4-dihidrokuinazolin, pegamin, şiringin, 1-O- β -D-ksilopiranoz sinapil alkol izole edilmiştir [70]. *P. harmala* herbasından (\pm)-vasisin, deoksivasisin izole edilmiş ve izole edilen vasisinden ise (\pm)-vasisinon sentezlenmiştir [71]. Bir başka çalışmada tohumların etanol ekstresinden peganumalin A-F maddeleri izole edilmiştir [72]. İzoharmin alkaloidi olan β -karbolin, bitkinin tohumlarından izole edilmiştir [73].

P. harmala herbasının metanol ekstresinden flavonoid yapısında olan, asasetin 7-O-ramnozid, 7-O-[6"-O-glukozil-2"-O-(3"-asetilramnosil)glukozit], 7-O-(2"-O-ramnozil-2"-O-glukozilglukozit), glikoflavon 2"-O-ramnozil-2"-O-glukozilsitosisozit ilk defa izole edilmiştir [74].

P. harmala bitkisinin tamamından hazırlanan hekzan ekstresiyle yapılan GC-MS (Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi) analizinde, doymuş yağ asitleri ve türevleri olarak tridekanoik asit, tetradekanoik asit, pentadekanoik asit, heksadekanoik asit, heptadekanoik asit, oktadekanoik asit ve 12-metil tetradekanoik asit, 5,9,13-trimetil tetradekanoik asit, 2-metil oktadekanoik asit tespit edilmiştir. Hekzadekanoik asit %48.13 ve oktadekanoik asit %13.80 olarak en yüksek miktarda bulunmuştur. Doymamış yağ asitleri olarak (E)-9-dodekenoik asit, (Z)-9-heksadekanoik asit, (Z,Z)-9,12-oktadekadienoik asit, (Z,Z,Z)-9,12,15-oktadekatrienoik asit belirlenmiştir. Bunlar arasından da % 10.61 ile (Z,Z)-9,12-oktadekadienoik asit ve % 14.79 ile (Z,Z,Z)-9,12,15-oktadekatrienoik asit en yüksek miktarda tespit edilmiştir [75].

1.3. *Peganum harmala* L. Üzerinde Yapılan Biyolojik Etki Çalışmaları

1.3.1. *In Vitro* Çalışmalar

1.3.1.1. Antimikrobiyal Etki

Peganum harmala tohumlarından hazırlanan petrol eteri, kloroform ve metanol ekstralarının, agar dilüsyon yöntemi kullanılarak, *Staphylococcus aureus* (MTCC737), *Pseudomonas aeruginosa* (MTCC1688), *Escherichia coli* (MTCC1687), *Klebsiella pneumoniae* (MTCC109) ve *Proteus vulgaris* (MTCC1771) mikroorganizmalarına karşı antibakteriyel etkisi incelenmiştir. Tüm ekstraların *S. aureus*'a karşı güçlü etki gösterdiği tespit edilmiştir. Bunun yanında metanol ekstresinin tüm organizmalara karşı çok güçlü bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir [76].

P. harmala metanol ekstresinden hazırlanan hekzan ve diklorometan fraksiyonları birleştirilerek yapılan antibakteriyel ve antifungal etki çalışmasında, disk difüzyon yöntemi kullanılarak, ekstranın *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans* mikroorganizmalarına etkisi çalışılmıştır. Bu ekstranın yanı sıra harman, harmin, harmalin ve harmalol dışında harman+harmin, harman+harmalin, harman+harmalol, harmin+harmalin, harmin+harmalol, harmalin+harmalol karışımları da test edilmiştir. Buna göre *P. vulgaris*, *B. subtilis* ve *C. albicans*'a karşı en etkili olan bileşiğin harmin olduğu tespit edilmiştir. İnhibisyon zonu 21.2 ile 24.7 mm aralığında belirlenmiştir. Bunun dışında alkaloidlerin ikiye katlanmasının tek olarak uygulanmasına oranla sinerjik etki yaratarak aktiviteyi artırdığı gözlenmiştir [77].

1.3.1.2. Sitotoksik Etki

P. harmala tohumlarının metanol ekstresi, üç tümör hücre hattında (UCP-Med carcinoma, UCP-Med sarcoma, Med-mek carcinoma) test edilmiştir. UCP-Med karsinom hücreleri ilk 24 saat boyunca çok yavaş bir gelişme göstermiştir. Daha sonra 24-72 saat arasında hücre lizisi görülmüştür. UCP-Med sarkoma hücreleri 20 µg/mL’de ilk 24 saat boyunca yavaş bir büyüme göstermiştir. 24 saat sonunda 60-100 µg/mL dozlarda hücre ölümü oranı % 100 olarak tespit edilmiştir. Med-mek karsinom hücreleri 80 ve 100 µg/mL dozlarda büyüme inhibisyonu göstermiştir. Zamanla artarak 48 saat sonra canlı hücre bulunamamıştır. Buna göre her üç hücre hattında da sitotoksitesite zamana ve konsantrasyona bağlı olarak artmıştır. 24 saat sonunda UCP-Med karsinom, UCP-Med sarkoma ve Med-mek karsinom hücreleri için IC₅₀ değerleri sırasıyla 33.67 µg/mL, 23.14 µg/mL ve 18.42 µg/mL olarak hesaplanmıştır [78].

1.3.1.3. Antioksidan Etki

P. harmala tohumlarından hazırlanan metanol-su (3:1) ekstresi ile yapılan antioksidan etki çalışmasında, 2,2'-azo-bis-(2-amidinopropan) dihidroklorit (AAPH)/linoleik asit, 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ve 2,2'-azino-bis-3-etilbenzotiyazolin-6-sulfonat (ABTS) testleri kullanılmıştır. DPPH testinde ekstrenin IC₅₀ değeri C vitaminine (3.89 µg/mL) kıyasla 70.16 µg/mL, ABTS testinde ise yine C vitaminine (2.02 µg/mL) kıyasla 90.70 µg/mL olarak hesaplanmıştır. AAPH/linoleik asit testinde ise anlamlı bir sonuç bulunamamıştır [79].

1.3.1.4. Antikanser Etki

MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattında, apoptozisin indüksiyonunu değerlendirmek için yapılan çalışmada *P. harmala* tohum ekstresi kullanılmıştır. Apoptozis oranı Annexin-V-Flouos kiti ile değerlendirilmiştir. Antiapoptoz Bcl-2 geninin ekspresyonunun azaldığı, Bax ve Puma genlerinde ise aşırı bir ekspresyon izlenmiştir. Bid geninde olduğu gibi ayrıca TRAIL ve Caspase8 geninde de aşırı ekspresyon kaydedilmiştir. Sonuçlar ekstrenin apoptoz mekanizmasını indükleyerek kanser hücre hattının büyüme hızını azalttığını göstermiştir [80].

1.3.1.5. Antidepresan Etki

P. harmala bitkisinin tohum, kök, çiçek, yaprak ve meyve kısımlarından 0.6 M HClO₄ + metanol (1:1) ile hazırlanan ekstrelerle yapılan çalışmada, ekstrelerin monoamin oksidaz (MAO-A ve MAO-B) inhibisyon etkisine bakılarak antidepresan potansiyelleri değerlendirilmiştir. Tohum ekstresinin insan MAO-A'nın güçlü inhibitörü olduğu belirtilmiştir (IC₅₀: 159 µg/mL). Buna karşı tohum ve kök ekstrelerinin MAO-B'yi zayıf bir şekilde inhibe ettiği tespit edilmiştir [81].

1.3.1.6. Antiviral Etki

P. harmala tohumlarından elde edilen etanol ekstresi ve bu ekstreten elde edilen total alkaloid fraksiyonunun, influenza A/Puerto Rico/8/34(H1N1; PR8) virüsüne karşı antiviral etkisi, Madin-Darby köpek böbrek hücre hattı (MDCK) kullanılarak çalışılmıştır. Çalışma, viral RNA transkripsiyonunu ve replikasyonunu inhibe ederek değerlendirilmiştir. Ham ekstre bu hücre hattında influenza A PR8 virüs replikasyonunu inhibe (IC₅₀: 9.87 µg/mL, SI: 12.45) etmiştir. Total alkaloid ekstresi ise ham ekstreten daha güçlü (IC₅₀: 5.8 µg/mL, SI: 23.1) bir etki göstermiştir [82].

1.3.2. In Vivo Çalışmalar

1.3.2.1. Hipotermik Etki

P. harmala tohumlarından elde edilen total alkaloid ekstresi, harmin ve harmalin ile yapılan hipotermik etki çalışmasında *P. harmala* alkaloidleri 5-HT_{1A} reseptörünün endojen 5-HT stimülasyonu yoluyla hipotermik etki göstermiştir. Buna göre *P. harmala* ekstresinin intraperitoneal uygulanması ile erkek wistar sıçanlarda, doza bağlı olarak hipotermi meydana getirmiştir. Aynı şekilde yine doza bağlı olarak harmin ve harmalin de benzer etki göstermiştir. Üç gün boyunca günde bir kez olmak üzere bir 5-HT sentez inhibitörü olan *p*-klorofenilalanin (100 mg/kg) tedavi uygulamasında, ekstrenin ve harminin hipotermik etkisini azaltırken, harmalinin etkisini bloke etmiştir. Bir 5-HT antagonisti olan metisergit (2 mg/kg), ekstrenin neden olduğu hipotermiyi önemli ölçüde zayıflatmıştır. 5-HT_{1A} reseptörü ve β-adrenoseptör antagonisti olan pindolol (0.05-2 mg/kg) doza bağlı olarak ekstrenin hipotermik etkisini kısmen bloke ederken, β-adrenoseptör antagonisti olan propranolol (10 mg/kg) ise bir etki göstermemiştir. Bu durum β-adrenoseptör'ün alkaloidlerin neden olduğu hipotermik etkiye bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Dopamin reseptör antagonisti olan haloperidol ile yapılan ön tedavide haloperidol, alkaloidlerin neden olduğu hipotermik etkiyi önemli ölçüde azaltmıştır [83].

1.3.2.2. Diüretik Etki

P. harmala metanol ekstresi ile yapılan diüretik etki çalışmasında, susuz bırakılan wistar albino sıçanlara bitki ekstresi üç farklı dozda (150, 300 ve 450 mg/kg), oral yolla verilmiştir. Diüretik etki idrarın hacmi, pH'sı, elektrolit seviyesi, natriüretik ve saliüretik etkileri değerlendirilerek hesaplanmıştır. İdrar hacmi (mL) 5 ve 24 saatte, 24 saat süre

ile de elektrolit (Na⁺, K⁺, Cl⁻) atılımı ölçülmüştür. Ekstre verilen sıçanlarda idrar çıkışı ve idrar elektrolit atılımı doza bağlı olarak normal sıçanlara göre anlamlı olarak daha yüksek ($p < 0.05$) bulunmuştur [84].

1.3.2.3. Antitussif, Balgam Söktürücü ve Bronkodilasyon Etki

P. harmala toprak üstü kısımlarının %50'lik metanol ekstresinden (±)-vasisin, deoksivasisin izole edilmiş ve izole edilen vasisinden ise (±)-vasisinon sentezlenmiştir. Antitussif etki çalışması amonyak likörü, kapsaisin ve sitrik asit ile uyarılan farelerde ve kobaylarda öksürük modelleri ile çalışılmıştır. Balgam sökücü etki fareler üzerinde fenol kırmızısı salgılama yöntemi ile test edilmiştir. Bronkodilatör etki, asetilkolin klorür ve histaminle tetiklenen kobaylarda bronkokonstriktif testi ile değerlendirilmiştir. (±)-vasisin, deoksivasisin ve (±)-vasisinon öksürük sıklığını önemli ölçüde inhibe edip, hayvanlarda öksürük gecikme süresini uzatmıştır. Yüksek dozda verildiğinde (45 mg/kg) bu maddelerin kodein fosfat (30 mg/kg) kadar etki yarattığı belirtilmiştir. (±)-Vasisin, deoksivasisin ve (±)-vasisinon 5, 15 ve 45 mg/kg dozlarda verildiğinde farelerde kontrol grubuna oranla sırasıyla ortalama 0.54, 0.79, 0.97; 0.46, 0.73, 0.96; 0.60, 0.99, 1.06 kat fenol kırmızı sekresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Standart olarak kullanılan amonyum klorürün (1500 mg/kg) ise 0.97 kat arttırdığı hesaplanmıştır. Aminofilin, kobaylarda prekonvulsif zamanı %46.98 oranında uzatmaktadır. (±)-Vasisin, deoksivasisin ve (±)-vasisinon 45 mg/kg dozda verildiğinde sırasıyla %28.59, %29.66 ve % 57.21 oranında prekonvulsif zamanı uzattığı belirtilmiştir [71].

P. harmala toprak üstü kısımları %50'lik metanol ile ekstre edilip, makro gözenekli reçine yardımıyla alkaloit ve flavonoit fraksiyonları hazırlanmıştır. Antitussif etki çalışması amonyak likörü, kapsaisin ve sitrik asit ile uyarılan farelerde ve kobaylarda öksürük modelleri ile çalışılmıştır. Balgam sökücü etki fareler üzerinde fenol kırmızısı salgılama yöntemi ile test edilmiştir. Bronkodilatör etki, asetilkolin klorür ve histaminle uyarılan kobaylarda bronkokonstriktif testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre metanol ekstresi ve alkaloit fraksiyonunun öksürük sıklığını önemli ölçüde inhibe ettiği ve hayvanlarda öksürük latent periyodunu uzatabildiği görülmüştür. Yüksek dozda verilen metanol ekstresi (1650 mg/kg) ve alkaloit fraksiyonunun (90 mg/kg) kodein fosfat (30 mg/kg) kadar iyi tedavi edici etki gösterdiği tespit edilmiştir. Metanol ekstresinin kontrol grubuna oranla 183, 550 ve 1650 mg/kg dozlarda verildiğinde ortalama 0.64, 1.08 ve 1.29 kat farelerde fenol kırmızı sekresyonunu önemli ölçüde arttırdığı tespit edilmiştir. Alkaloit fraksiyonunun 10, 30 ve 90 mg/kg dozlarda verildiğinde ortalama 0.63, 0.96 ve 1.06 kat, standart olarak kullanılan amonyum klorürün (1500 mg/kg) ise 0.97 kat fenol kırmızı sekresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Aminofilin, kobaylarda prekonvulsif zamanı %162.28 oranında önemli ölçüde uzatmaktadır. Metanol ekstresi ise 183, 550 ve 1650 mg/kg dozlarda verildiğinde %67.34, % 101.96 ve %138.00 oranında, alkaloit fraksiyonu 10, 30 ve 90 mg/kg dozlarda verildiğinde %55.47, %97.74 ve %126.77 oranında, flavonoit fraksiyonu 10, 30 ve 90 mg/kg dozlarda verildiğinde %84.69, %95.94 ve %154.52 oranında prekonvulsif zamanı uzatmıştır [85].

1.3.2.4. Antiülser Etki

P. harmala tohumlarının etanol ekstresinden izole edilen peganin hidroklorit ile yapılan gastrik ülser testinde, alkol ile uyarılmış, aspirin ile uyarılmış, soğuk ile uyarılmış stres ve pilor bağlama ülser modelleri test edilmiştir. Deneyle ilgili Sprague Dawley sıçanları kullanılmıştır. Peganin'in soğuk ile uyarılmış stres ülser modelinde %50, aspirin ile uyarılmış ülser modelinde %58.5, alkol ile uyarılmış ülser modelinde % 89.41 ve pilor bağlama ülser modelinde ise %62.5 koruma sağladığı tespit edilmiştir. Referans ilaç olarak kullanılan omeprazol soğuk ile uyarılmış stres ülser modelinde %77.45, aspirin ile uyarılmış ülser modelinde %49.97, pilor bağlama ülser modelinde %69.42 koruma sağlamıştır [86].

1.3.2.5. Analjezik Etki

P. harmala tohumlarından elde edilen metanol ekstresi ile Swiss albino fareler (*Mus musculus* L.) üzerinde yapılan analjezik etki çalışmasında, her bir gruba sırasıyla serum fizyolojik, dimetil sülfoksit (DMSO), tohum ekstresi, aspirin ve morfin uygulanmıştır. Asetik asit ile ağrı oluşturma testinde, ekstrenin 30 ve 60 mg/kg dozlarda aspirine göre anlamlı, 90 mg/kg dozda aspirine göre çok anlamlı etki gösterdiği tespit edilmiştir. Kuyruk sallama testinde ise ekstrenin, 30 ve 60 mg/kg dozlarda yaptığı etkide 100 mg/kg aspirine eşdeğer bir etki bulunmuştur. 10 mg/kg morfine göre ise istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmediği belirtilmiştir [87].

2. Materyal ve yöntem

Çalışmanın deneysel kısmında kullanılmak üzere, Ankara (1), Gaziantep (5) ve Van (4) illerinden "üzerlik" adı ile satılan 10 örnek satın alınmıştır. Morfolojik ve anatomik özellikleri türe özgü olarak belirlemek için Ankara (Haymana)'da doğadan toplanan üzerlik meyveleri standart örnek olarak kullanılmıştır (Tablo 1).

Bu çalışmada öncelikle doğadan topladığımız üzerlik meyve ve tohumlarının morfolojik yapısı belirlenmiştir. Morfolojik olarak örneklerin genel görünüşü, rengi, şekli ve boyutları tespit edilmiştir. Standart drog olarak kullandığımız örneklerin karakteristik anatomik elemanlarının belirlenmesi için toz edilen numunelerden *Sartur çözeltisi* (TFR) [88,89] ile preparatlar hazırlanmıştır. Bu preparatlar mikroskopta (Leica CME) incelenmiş ve karakteristik elemanlarının fotoğrafları çekilmiştir (Leica DM 4000B). Ayrıca satın alınan aktar örneklerinin morfolojik olarak teşhisleri yapılmış ve

örnekler fotoğraflanmıştır (Panasonic DMC-FX33). Piyasadan satın alınan örneklerden hazırlanan toz drogların anatomik özellikleri standart droğun anatomik özellikleri ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 1. Çalışma sırasında materyal olarak kullanılan örneklerin temin edildiği yerler

Materyal	Aktar örneklerinin satın alındığı yer	Şekil no.
P1	Gaziantep	Şekil 5
P2	Gaziantep	Şekil 6
P3	Gaziantep	Şekil 7
P4	Gaziantep	Şekil 8
P5	Gaziantep	Şekil 9
P6	Van	Şekil 10
P7	Van	Şekil 11
P8	Van	Şekil 12
P9	Van	Şekil 13
P10	Ankara	Şekil 14
Standart	B4 Ankara: Haymana, kırsal alan, 28 Temmuz 2016, A. KÖROĞLU, (AEF 27198)	

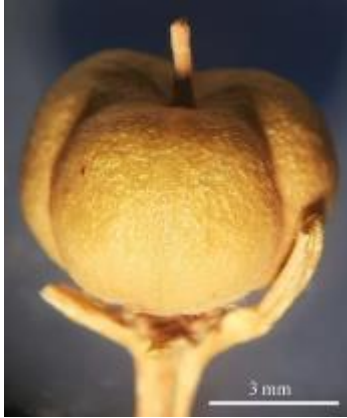
3. Bulgular

3.1. Droğun kullanılışı ile ilgili bulgular

Satıcılar ile yapılan görüşmelerde droğun, çalışma materyali aldığımız üç ilde de nazara karşı tütsü olarak kullanılmak üzere önerildiği belirlenmiştir.

3.2. Morfolojik bulgular

Haymana'dan toplanan ve standart örnek olarak kullanılan meyveler, koyu sarı-açık turuncu renkli, 7-12 mm çapında, küremsi, lokulisit bir kapsüldür. Kapsül 3 parçalı olup, karpel izleri dışarıdan girinti yapmıştır. Meyve tabanında kaliks (çanak yaprak), tepesinde ise stilus (boyuncuk) kalıntısı taşır (Şekil 3). Tohum çok sayıda, açılı, genellikle üçgen şekilli, koyu kahverengi-siyah renkli, yüzeyi pürüzlü, kenarları ise sarımsı renkli, 3-4 mm uzunluğunda, 0.5-1.5 mm genişliğindedir (Şekil 4).



Şekil 3. *Peganum harmala* meyvesi



Şekil 4. *Peganum harmala* tohumu

Piyasadan satın aldığımız 10 farklı numunenin incelenmesi ile elde edilen morfolojik özellikler Tablo 2 ve Şekil 5-14'te verilmiştir.



Şekil 5. Üzerlik örnekleri (P1) ve yabancı madde içerikleri



Şekil 6. Üzerlik örnekleri (P2) ve yabancı madde içerikleri



Şekil 7. Üzerlik örnekleri (P3) ve yabancı madde içerikleri



Şekil 8. Üzerlik örnekleri (P4) ve yabancı madde içerikleri



Şekil 9. Üzerlik örnekleri (P5) ve yabancı madde içerikleri



Şekil 10. Üzerlik örnekleri (P6) ve yabancı madde içerikleri



Şekil 11. Üzerlik örnekleri (P7) ve yabancı madde içerikleri



Şekil 12. Üzerlik örnekleri (P8) ve yabancı madde içerikleri



Şekil 13. Üzerlik örnekleri (P9) ve yabancı madde içerikleri



Şekil 14. Üzerlik örnekleri (P10) ve yabancı madde içerikleri

Tablo 2. Satın alınan “üzerlik” örneklerinin morfolojik özellikleri ve yabancı madde içerikleri

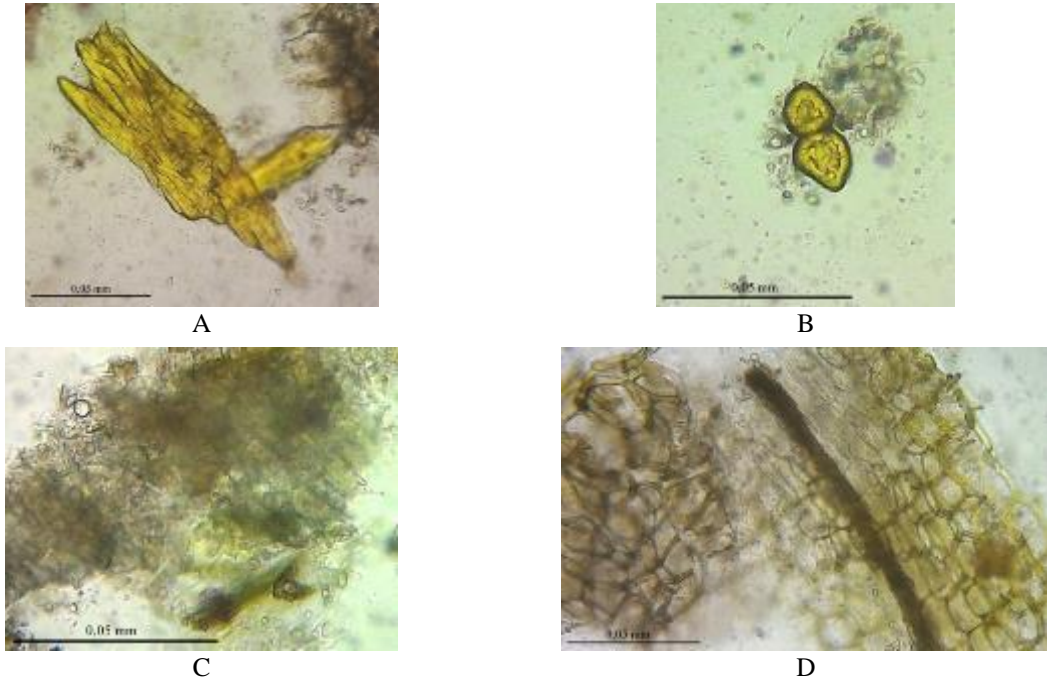
Numune	Satılan kısım	Satılış şekli	Genel görünüş	Renk	Droğa ait olmayan maddelerin varlığı
P1	Tohum	Açıkta	Tozlu	Kahverengi	Bitkiye ait diğer kısımlar
P2	Tohum	Açıkta	Çok tozlu	Kahverengi	Taş parçaları
P3	Tohum	Açıkta	Çok tozlu	Kahverengi	Bitkiye ait diğer kısımlar ve taş parçaları
P4	Tohum	Açıkta	Çok tozlu	Kahverengi	Bitkiye ait diğer kısımlar ve taş parçaları
P5	Tohum	Açıkta	Çok tozlu	Kahverengi	Bitkiye ait diğer kısımlar ve taş parçaları
P6	Tohum	Açıkta	Çok tozlu	Kahverengi	Bitkiye ait diğer kısımlar
P7	Tohum	Açıkta	Çok tozlu	Kahverengi	Bitkiye ait diğer kısımlar
P8	Tohum	Açıkta	Çok tozlu	Kahverengi	Bitkiye ait diğer kısımlar
P9	Tohum	Açıkta	Çok tozlu	Kahverengi	Taş parçaları
P10	Meyve	Paketlenmiş	Hafif tozlu	Sarı-kahverengi	Bitkiye ait diğer kısımlar

3.3. Organoleptik bulgular

Organoleptik incelemesi yapılan meyvelerin heterojen bir görünüme, sarı-kahverengi bir renge sahip olduğu, tohumların ise homojen, koyu kahverenkli-siyah olduğu belirlenmiştir.

3.4. Toz drog incelemesi

Üç farklı ilden satın alınan 10 ayrı örnek ve standart olarak kullanılan üzerlik numunelerinden elde edilen toz drogların, *Sartur çözeltisi* (TFR) ile hazırlanan preparatları, ışık mikroskobu ile incelenmiştir. Standart olarak kullanılan toz droğun karakteristik elemanlarının özellikleri tanımlanarak, mikro fotoğrafları çekilmiştir (Şekil 15). Elde edilen bulgular, satın alınan üzerlik örneklerinin karakteristik özellikleri ile karşılaştırılmıştır. İnceleme sonucunda, piyasa örneklerinin anatomik yapısının standart olarak kullanılan üzerlik örnekleriyle aynı karakteristik özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir.



Şekil 15. Üzerlik meyvesi toz droğunun karakteristik elemanları: A. Tohum kabuğunda (testa) sklerenkima demeti B. Perikarpta taş hücreleri C. Tohumda endosperma D. Perikarpta mezokarp ve endokarp tabakası

4. Sonuçlar ve tartışma

Bu çalışmada, ülkemizde yaygın bir şekilde yetişen ve halkımızın daha çok nazara karşı kullandığı bir tür olan *Peganum harmala* (üzerlik), daha önce yayınlanmış bilimsel çalışmalar ışığında incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda

bitkinin kimyasal bileşimi, geleneksel kullanılışı ve biyolojik etkileri ayrı başlıklar altında verilmiştir. Ayrıca Ankara, Gaziantep ve Van illerimizin piyasasında örnekler satın alınmış ve bu örnekler farmasötik özellikleri açısından morfolojik ve anatomik çalışmalarla incelenmiştir. *P. harmala* üzerinde yapmış olduğumuz bu çalışmada, etnobotanik verilerin ışığında, ülkemizde bitkinin nazara karşı duvarlara asılarak [6-11] ya da tütsü şeklinde [9,12] kullanımının dışında, birçok rahatsızlığın tedavisinde de geleneksel olarak kullanıldığı belirlenmiştir. Bitki hemoroit [9,13-17], romatizma [13,19], karın ağrısı [18,21,23], göz rahatsızlıkları [19], egzama [15], diyabet, taşikardi, hipertansiyon, psikolojik rahatsızlıklar [23], akciğer rahatsızlıkları [24], çıban [12], siğil ve nasır [23] tedavisinde, ayrıca balgam sökücü, öksürük kesici [20,22], sinirleri uyarıcı [21], antihelmintik, adet sökücü ve sedatif [16] olarak da geleneksel kullanıma sahiptir. Bitki ayrıca İran [26-30], Irak [31], Lübnan [32], Ürdün [33-38], İsrail [39,40], Pakistan [41-51], Hindistan [52,53], Kırgızistan [55], Özbekistan [56], Fas [57-60] ve Cezayir [61,62]'de de geleneksel olarak kullanılmaktadır.

Tohumların satın alındığı üç farklı ilde de üzerliğin nazara karşı duvara asılarak ya da tütsü olarak kullanıldığı ve piyasada da bu amaçla satıldığı tespit edilmiştir. Bu bulgu bitkinin meyvelerinin geleneksel olarak ülkemizde [6-12] ve diğer ülkelerde [31,32,38,43,49,51] kullanılmasında bilgisi ile uyumludur.

Çalışmada, üzerlik meyve ve tohumları morfolojik ve anatomik olarak incelenmiştir. Piyasada satılan drogların *Peganum harmala* bitkisinden elde edildiği, ancak çoğunlukla paketlenmemiş halde satıldıkları için hepsinde dış ortam kaynaklı tozlanmanın olduğu görülmüştür. Bunun yanında bazı örneklerde taş parçalarına da rastlanmıştır (Şekil 6, 7, 8, 9, 13).

Örnekler üzerinde yapılan toz drog çalışmasında, standart olarak kullandığımız numunenin anatomik özellikleri ile piyasadaki satın aldığımız örneklerin aynı anatomik yapıya sahip olduğu tespit edilmiştir. Tohum kabuğunda tespit ettiğimiz *Peganum* cinsi için karakteristik olan uzunlamasına ligninleşmiş hücrelerden oluşan sklerenkima demetleri kaynak veriler ile uyumludur [90,91]. Drog analizleri kullanılan standart numune ile uyumlu çıkmıştır, fakat açıkta satılan örneklerin, drog her ne kadar nazara amaçlı ve tütsü olarak ya da duvara asılarak kullanılsa da, droğun yabancı organik ve inorganik bulaşma ve safsızlıkları taşıması nedeniyle standart drog özelliğine sahip olmadığı kanısına varılabilir.

Teşekkür

Gaziantep örneklerinin temininde yardımları için A. Hilal Yıldırım'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- [1] Byng, J.W. (2014). *The Flowering Plants Handbook: A practical guide to families and genera of the World*. Hertford: Plant Gateway.
- [2] Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., Babaç, M.T. (Edlr.) (2012). *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)*. Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını. İstanbul.
- [3] Coode, M.J.E. (1967). "*Peganum*". In: *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*. Vol. 2, PH. Davis (Ed.). Edinburgh: Edinburgh University Press.
- [4] Baytop, T. (1999). *Türkiye'de bitkilerle tedavi, geçmişte ve bugün*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- [5] Kırıcı, S., Demirci Kayıran, S., Tokuz, G. (2018). Doğu Akdeniz bölgesinde üzerlik (*Peganum harmala* L.) bitkisinin tütsü olarak kullanımı. *Lokman Hekim Dergisi*, 8(1), 01-12.
- [6] Akbulut, S. (2015). Differences in the Traditional Use of Wild Plants between Rural and Urban Areas: The Sample of Adana. *Studies on Ethno-Medicine*, 9(2), 141-150.
- [7] Akgül, A., Akgül, A., Şenol, S.G., Yıldırım, H., Seçmen, Ö., Doğan, Y. (2018). An ethnobotanical study in Midyat (Turkey), a city on the silk road where cultures meet. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 14, 12.
- [8] Arı, S., Temel, M., Kargioğlu, M., Konuk, M. (2015). Ethnobotanical survey of plants used in Afyonkarahisar-Turkey. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 11, 84.
- [9] Deniz, L., Serteser, A., Kargioğlu, M. (2010). Uşak üniversitesi ve yakın çevresindeki bazı bitkilerin mahalli adları ve etnobotanik özellikleri. *AKÜ Fen Bilimleri Dergisi*, 01, 57-72.
- [10] Güneş, F., Özhatay, N. (2011). An ethnobotanical study from Kars (eastern) Turkey. *Biological Diversity and Conservation*, 4(1), 30-41.
- [11] Özüdoğru, B., Akaydın, G., Erik, S., Yeşilada, E. (2011). Inferences from an ethnobotanical field expedition in the selected locations of Sivas and Yozgat provinces (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 137, 85-98.
- [12] Sağiroğlu, M., Topuz, T., Ceylan, K., Turna, M. (2013). An ethnobotanical survey from Yahyalı (Kayseri) and Tarsus (Mersin). *SAÜ Fen Edebiyat Dergisi*, 2, 13-37.
- [13] Altundağ, E., Öztürk, M. (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia Social and Behavioral Sciences*, 19, 756-777.
- [14] Gençler Özkan, A.M., Koyuncu, M. (2005). Traditional medicinal plants used in Pınarbaşı area (Kayseri-Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 63-82.
- [15] Güler, B., Manav, E., Uğurlu, E. (2015). Medicinal plants used by traditional healers in Bozüyük (Bilecik-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 173, 39-47.

- [16] Özdemir, E., Alpinar, E. (2015). An ethnobotanical survey of medicinal plants in western part of central Taurus Mountains: Aladaglar (Nigde-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 166, 53-65.
- [17] Polat, R., Satıl, F. (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 139, 626-641.
- [18] Bulut, G., Tuzlacı, E. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Turgutlu (Manisa-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 149, 633-647.
- [19] Bulut, G., Bozkurt, M.Z., Tuzlacı, E. (2017). The preliminary ethnobotanical study of medicinal plants in Uşak (Turkey). *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(2), 305-310.
- [20] Hayta, Ş., Polat, R., Selvi, S. (2014). Traditional uses of medicinal plants in Elazığ (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 154, 613-623.
- [21] Korkmaz, M., Karakuş, S., Özçelik, H., Selvi, S. (2016). An ethnobotanical study on medicinal plants in Erzincan, Turkey. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 15(2), 192-202.
- [22] Polat, R., Çakılcıoğlu, U., Kaltahoğlu, K., Ulsan, M.D., Türkmen, Z. (2015). An ethnobotanical study on medicinal plants in Espiye and its surrounding (Giresun-Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 163, 1-11.
- [23] Sargin, S.A., Selvi, S., López, V. (2015). Ethnomedicinal plants of Sarıgöl district (Manisa), Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, 171, 64-84.
- [24] Tetik, F., Civelek, Ş., Çakılcıoğlu, U. (2013). Traditional uses of some medicinal plants in Malatya (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 146, 331-346.
- [25] Koyuncu, O., Öztürk, D., Potoğlu Erkara, I., Yaylacı, Ö.K., Ardiç, M. (2009). Production and usage of different types of ash-cakes from *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae) in Anatolia, Turkey. *Bangladesh Journal of Botany*, 38(2), 211-213.
- [26] Ghorbani, A. (2005). Studies on pharmaceutical ethnobotany in the region of Turkmen Sahra, north of Iran (Part 1): General results. *Journal of Ethnopharmacology*, 102, 58-68.
- [27] Maleki, T., Akhiani, H. (2018). Ethnobotanical and ethnomedicinal studies in Baluchi tribes: A case study in Mt. Taftan, southeastern Iran. *Journal of Ethnopharmacology*, 217, 163-177.
- [28] Mosaddegh, M., Naghibi, F., Moazzeni, H., Pirani, A., Esmaeili, S. (2012). Ethnobotanical survey of herbal remedies traditionally used in Kohgiluyeh va Boyer Ahmad province of Iran. *Journal of Ethnopharmacology*, 41, 80-95.
- [29] Nasab, F.K., Khosravi, A.R. (2014). Ethnobotanical study of medicinal plants of Sirjan in Kerman Province, Iran. *Journal of Ethnopharmacology*, 154, 190-197.
- [30] Sadeghi, Z., Kuhestani, K., Abdollahi, V., Mahmood, A. (2014). Ethnopharmacological studies of indigenous medicinal plants of Saravan region, Baluchistan, Iran. *Journal of Ethnopharmacology*, 153, 111-118.
- [31] Mati, E., De Boer, H. (2011). Ethnobotany and trade of medicinal plants in the Qaysari Market, Kurdish Autonomous Region, Iraq. *Journal of Ethnopharmacology*, 133, 490-510.
- [32] Marc, E.B., Nelly, A., Annick, D.-D., Frederic, D. (2008). Plants used as remedies antirheumatic and antineuralgic in the traditional medicine of Lebanon. *Journal of Ethnopharmacology*, 120, 315-334.
- [33] Afifi, F.U., Abu-Irmaileh, B.E. (2000). Herbal medicine in Jordan with special emphasis on less commonly used medicinal herbs. *Journal of Ethnopharmacology*, 72, 101-110.
- [34] Abu-Irmaileh, B.E., Afifi, F.U. (2003). Herbal medicine in Jordan with special emphasis on commonly used herbs. *Journal of Ethnopharmacology*, 89, 193-197.
- [35] Aburjai, T., Hudaib, M., Tayyem, R., Yousef, M., Qishawi, M. (2007). Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Jordan, the Ajloun Heights region. *Journal of Ethnopharmacology*, 110, 294-304.
- [36] Alzweiri, M., Al Sarhan, A., Mansib, K., Hudaiba, M., Aburjai, T. (2011). Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Jordan, the Northern Badia region. *Journal of Ethnopharmacology*, 137, 27-35.
- [37] Nawash, O., Shudiefat, M., Al-Tabini, R., Al-Khalidi, K. (2013). Ethnobotanical study of medicinal plants commonly used by local bedouins in the badia region of Jordan. *Journal of Ethnopharmacology*, 148, 921-925.
- [38] Hudaib, M., Mohammad, M., Bustanji, Y., Tayyem, R., Yousef, M., Abuirjeied, M., Aburjai, T. (2008). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Jordan, Mujib Nature Reserve and surrounding area. *Journal of Ethnopharmacology*, 120, 63-71.
- [39] Lev, E., Amar, Z. (2000). Ethnopharmacological survey of traditional drugs sold in Israel at the end of the 20th century. *Journal of Ethnopharmacology*, 72, 191-205.
- [40] Said, O., Khalil, K., Fulder, S., Azaizeh, H. (2002). Ethnopharmacological survey of medicinal herbs in Israel, the Golan Heights and the West Bank region. *Journal of Ethnopharmacology*, 83, 251-265.
- [41] Ahmad, M., Khan, M.P.Z., Mukhtar, A., Zafar, M., Sultana, S., Jahan, S. (2016). Ethnopharmacological survey on medicinal plants used in herbal drinks among the traditional communities of Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 184, 154-186.
- [42] Abdul Aziz, M., Khan, A.H., Adnan, M., Izatullah, I. (2017). Traditional uses of medicinal plants reported by the indigenous communities and local herbal practitioners of Bajaur Agency, Federally Administrated Tribal Areas, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 198, 268-281.
- [43] Sher, H., Bussmann, R.W., Hart, R., De Boer, H.J. (2016). Traditional use of medicinal plants among Kalasha, Ismaeli and Sunni groups in Chitral District, Khyber Pakhtunkhwa province, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 188, 57-69.

- [44] Bibi, S., Sultana, J., Sultana, H., Malik, R.N. (2014). Ethnobotanical uses of medicinal plants in the highlands of Soan Valley, Salt Range, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 155, 352-361.
- [45] Shah, A., Rahim, S. (2017). Ethnomedicinal uses of plants for the treatment of malaria in Soon Valley, Khushab, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 200, 84-106.
- [46] Jan, H.A., Jan, S., Ahmad, N., Aysha, M. (2017). Ethno-medicinal survey of indigenous medicinal plants used by the local population of Goleen Valley, Chitral, Pakistan. *SM Journal of Medicinal Plant studies*, 1(1), 1004.
- [47] Rehman, K., Mashwani, Z.-R., Khan, M.A., Ullah, Z., Chaudhary, H.J. (2015). An ethnobotanical perspective of traditional medicinal plants from the Khattak tribe of Chonthra Karak, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 165, 251-259.
- [48] Shah, G.M., Abbasi, A.M., Khan, N., Guo, X., Khan, M.A., Hussain, M., Bibi, S., Nazir, A., Tahir, A.A. (2014). Traditional uses of medicinal plants against malarial disease by the tribal communities of Lesser Himalayas-Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 155, 450-462.
- [49] Shinwari, Z.K., Gilani, S.S. (2003). Sustainable harvest of medicinal plants at Bulashbar Nullah, Astore (Northern Pakistan). *Journal of Ethnopharmacology*, 84, 289-298.
- [50] Ullah, M., Khan, M.U., Mahmood, A., Malik, R.N., Hussain, M., Wazir, S.M., Daud, M., Shinwari, Z.K. (2013). An ethnobotanical survey of indigenous medicinal plants in Wana district south Waziristanagency, Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 150, 918-924.
- [51] Ullah, S., Khan, M.R., Shah, N.A., Shah, S.A., Majid, M., Farooq, M.A. (2014). Ethnomedicinal plant use value in the Lakki Marwat District of Pakistan. *Journal of Ethnopharmacology*, 158, 412-422.
- [52] Parveen, Upadhyay, B., Roy, S., Kumar, A. (2007). Traditional uses of medicinal plants among the rural communities of Churu district in the Thar Desert, India. *Journal of Ethnopharmacology*, 113, 387-399.
- [53] Upadhyay, B., Parveen, Dhaker, A.K., Kumar, A. (2010). Ethnomedicinal and ethnopharmaco-statistical studies of Eastern Rajasthan, India. *Journal of Ethnopharmacology*, 129, 64-86.
- [54] WHO. (2010). WHO (World Health Organization) monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). WHO Press, Geneva, Switzerland.
- [55] Pawera, L., Verner, V., Termote, C., Sodobekov, I., Kandakov, A., Karabaev, N., Skalicky, M., Polesny, Z. (2016). Medical ethnobotany of herbal practitioners in the Turkestan Range, southwestern Kyrgyzstan. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*, 85(1), 3483.
- [56] Sezik, E., Yeşilada, E., Shadidoyatov, H., Kulivey, Z., Nigmatullaev, A.M., Aripov, H.N., Takaishi, Y., Takeda, Y., Honda, G. (2004). Folk medicine in Uzbekistan I. Toshkent, Djizzax, and Samarqand provinces. *Journal of Ethnopharmacology*, 92, 197-207.
- [57] Teixidor-Toneu, I., Martin, G.J., Ouhammou, A., Puri, R.K., Hawkins, J.A. (2016). An ethnomedicinal survey of a Tashelhit-speaking community in the High Atlas, Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, 188, 96-110.
- [58] Ziyat, A., Legssyer, A., Mekhfi, H., Dassouli, A., Serhrouchni, A., Benjelloun, W. (1997). Phytotherapy of hypertension and diabetes in oriental Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, 58, 45-54.
- [59] Tahraoui, A., El-Hilaly, J., Israili, Z.H., Lyoussi, B. (2007). Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province). *Journal of Ethnopharmacology*, 110, 105-117.
- [60] Eddouks, M., Maghrani, M., Lemhadri, A., Ouahidi, M.-L., Jouad, H. (2002). Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilalet). *Journal of Ethnopharmacology*, 82, 97-103.
- [61] Boudjelal, A., Henchiri, C., Sari, M., Sarri, D., Hendel, N., Benkhaled, A., Ruberto, G. (2013). Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (NorthAlgeria): an ethnopharmacology survey. *Journal of Ethnopharmacology*, 148, 395-402.
- [62] Ouelbani, R., Bensari, S., Mouas, T.N., Khelifi, D. (2016). Ethnobotanical investigations on plants used in folk medicine in the regions of Constantine and Mila (North-East of Algeria). *Journal of Ethnopharmacology*, 194, 196-218.
- [63] Li, S., Cheng, X., Wang, C. (2017). A review on traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of the genus *Peganum*. *Journal of Ethnopharmacology*, 203, 127-162.
- [64] Benarous, K., Bombarda, I., Iriepa, I., Moraledo, I., Gaetan, H., Linani, A., Tahri, D., Sebaa, M., Yousfi, M. (2015). Harmaline and hispidin from *Peganum harmala* and *Inonotus hispidus* with binding affinity to *Candida rugosa* lipase: In silico and in vitro studies. *Bioorganic Chemistry*, 62, 1-7.
- [65] Berrougui, H., Martin-Cordero, C., Khalil, A., Hmamouchia, M., Ettiab, A., Marhuenda, E., Herrera, M.D. (2006). Vasorelaxant effects of harmine and harmaline extracted from *Peganum harmala* L. seed's in isolated rat aorta. *Pharmacological Research*, 54, 150-157.
- [66] Deng, C., Shao, H., Pan, X., Wang, S., Zhang, D. (2014). Herbicidal effects of harmaline from *Peganum harmala* on photosynthesis of *Chlorella pyrenoidosa*: Probed by chlorophyll fluorescence and thermoluminescence. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 115, 23-31.
- [67] Lansky, E.S., Lansky, S., Paavilainen, H.M. (2017). *Harmal: The Genus Peganum*. CRC Press.
- [68] Kartal, M., Altun, M.L., Kurucu, S. (2003). HPLC method for the analysis of harmol, harmalol, harmine and harmaline in the seeds of *Peganum harmala* L. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 31, 263-269.

- [69] Herraiz, T., Guillén, H., Aran, V.J., Salgado, A. (2017). Identification, occurrence and activity of quinazoline alkaloids in *Peganum harmala*. *Food and Chemical Toxicology*, 103, 261-269.
- [70] Yang, Y., Cheng, X., Liu, W., Chou, G., Wang, Z., Wang, C. (2015). Potent AChE and BChE inhibitors isolated from seeds of *Peganum harmala* Linn by a bioassay-guided fractionation. *Journal of Ethnopharmacology*, 168, 279-286.
- [71] Liu, W., Wang, Y., He, D., Li, S., Zhu, Y., Jiang, B., Cheng, X., Wang, Z., Wang, C. (2015). Antitussive, expectorant, and bronchodilating effects of quinazoline alkaloids (\pm)-vasicine, deoxyvasicine, and (\pm)-vasicinone from aerial parts of *Peganum harmala* L. *Phytomedicine*, 22, 1088-1095.
- [72] Wang, K., Hua, X., Lia, S., Lia, X., Lia, D., Baia, J., Peia, Y., Lia, Z., Hua, H. (2018). Racemic indole alkaloids from the seeds of *Peganum harmala*. *Fitoterapia*, 125, 155-160.
- [73] Ayoub, M.T., Rashaan, L.J. (1991). Isoharmine, a β -carboline alkaloid from *Peganum harmala* seeds. *Phytochemistry*, 30(3), 1046-1047.
- [74] Sharaf, M., El-Ansari, M.A., Matlin, S.A., Saleh, A.M. (1997). Four flavonoid glycosides from *Peganum harmala*. *Phytochemistry*, 44(3), 533-536.
- [75] Moussa, T.A.A., Almaghrabi, O.A. (2016). Fatty acid constituents of *Peganum harmala* plant using Gas Chromatography-Mass Spectroscopy. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 23, 397-403.
- [76] Prashanth, D., John, S. (1999). Antibacterial activity of *Peganum harmala*. *Fitoterapia*, 70, 438-439.
- [77] Nenaah, G. (2010). Antibacterial and antifungal activities of (beta)-carboline alkaloids of *Peganum harmala* (L) seeds and their combination effects. *Fitoterapia*, 81, 779-782.
- [78] Lamchouria, F., Settaf, A., Cherrah, Y., Hassar, M., Zenzamib, M., Atif, N., Nadorib, E.B., Zaid, A., Lyoussi, B. (2000). *In vitro* cell-toxicity of *Peganum harmala* alkaloids on cancerous cell-lines. *Fitoterapia*, 71, 50-54.
- [79] Khelifi, D., Sghaier, R.M., Amouri, S., Laouini, D., Hamdi, M., Bouajila, J. (2013). Composition and anti-oxidant, anti-cancer and anti-inflammatory activities of *Artemisia herba-alba*, *Ruta chalapensis* L. and *Peganum harmala* L. *Food and Chemical Toxicology*, 55, 202-208.
- [80] Hashemi Sheikh Shabani, S., Tehrani, S.S.H., Rabiei, Z., Enferadi, S.T., Vannozi, G.P. (2015). *Peganum harmala* L.'s anti-growth effect on a breast cancer cell line. *Biotechnology Reports*, 8, 138-143.
- [81] Herraiz, T., González, D., Ancin-Azpilicueta, C., Aran, V.J., Guillén, H. (2010). β -Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food and Chemical Toxicology*, 48, 839-845.
- [82] Moradi, M.-T., Karimi, A., Rafieian-Kopaei, M., Fotouhi, F. (2017). *In vitro* antiviral effects of *Peganum harmala* seed extract and its total alkaloids against Influenza virus. *Microbial Pathogenesis*, 110, 42-49.
- [83] Abdel-Fattah, A. M., Matsumoto, K., Gammaz, H.A., Watanabe, H. (1995). Hypothermic effect of harmala alkaloid in rats: Involvement of serotonergic mechanism. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 52(2), 421-426.
- [84] Al-Saikhan, F.I., Ansari, M.N. (2016). Evaluation of the diuretic and urinary electrolyte effects of methanolic extract of *Peganum harmala* L. in wistar albino rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 23, 749-753.
- [85] Liu, W., Cheng, X., Wang, Y., Li, S., Zheng, T., Gao, Y., Wang, G., Qi, S., Wang, J., Ni, J., Wang, Z., Wang, C. (2015). *In vivo* evaluation of the antitussive, expectorant and bronchodilating effects of extract and fractions from aerial parts of *Peganum harmala* linn. *Journal of Ethnopharmacology*, 162, 79-86.
- [86] Singh, V.K., Mishra, V., Tiwari, S., Khaliq, T., Barthwal, M.K., Pandey, H.P., Palit, G., Narender, T. (2013). Anti-secretory and cyto-protective effects of peganine hydrochloride isolated from the seeds of *Peganum harmala* on gastric ulcers. *Phytomedicine*, 20, 1180-1185.
- [87] Koçak, Y., Şahin, A. (2009). *Peganum harmala* L. (üzerlik) tohum ekstresinin analjezik aktivitesi ve akut toksisitesinin fareler üzerinde belirlenmesi. *Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20(1), 27-30.
- [88] Çelebioğlu, S., Baytop, T. (1949). A new reagent for microscopical investigation of plant. *Publication of the Institute of Pharmacognosy*, 10 (19), 301.
- [89] TF, (2017). Türk Farmakopesi, Genel Monograflar I. T.C. Sağlık Bakanlığı, TİTCK yayın no.: 21, Ankara.
- [90] Corner, E.J.H. (1976). *The Seeds of Dicotyledons*. Vol. 1, Cambridge: Cambridge University Press.
- [91] Boesewinkel, F.D., Bouman, F. (1995). "The Seed: Structure and Function". In: *Seed Development and Germination*. Kigel, J., Galili, G. (Eds.). New York: Marcel Dekker.

(Received for publication 22 October 2018; The date of publication 15 August 2019)