



Harpagophytum procumbens Ekstraktının Klinik Kullanımı

Dilek AKŞİT^{1, a,*}, Mustafa ERKEK^{1, b}

¹Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.

² Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.

^aORCID: 0000-0001-6595-7821

^bORCID: 0000-0001-5728-4460

Geliş Tarihi: 30.05. 2023

Kabul Tarihi: 19.07.2023

Bu makale Nasıl kaynak gösterilir: Akşit D, Erkek M. (2023). *Harpagophytum procumbens* Ekstraktının Klinik Kullanımı. Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 12(2): 253-258. DOI:10.1307116/huvfd.1307116.

***Yazışma adresi:** Dilek AKŞİT

Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Ana Bilim Dalı, Balıkesir, Türkiye.

e-mail: dilekaksit@balikesir.edu.tr

Online erişim adresi:

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/huvfd>

Özet: Günümüzde tedavide kullanılan ilaçların bazılarının yan etkileri ve toksisiteleri nedeniyle fitoterapi ve doğal tedavilere yönelim artmıştır. Tıbbi ve aromatik bitkiler içerisinde yer alan *Harpagophytum procumbens* (HP), meyvesi dış görünümü nedeniyle Şeytan pençesi olarak da isimlendirilmiştir. Şeytan pençesi bitkisi genellikle Güney Afrika'nın Kalahari Çölü, Namibya, Botswana, Zambiya, Zimbabwe ve Mozambik'te yetişen otsu bir bitkidir. Geleneksel tıpta, şeytan pençesi uzun yıllardır infüzyon, kaynatma, tentür, toz ve özüt formlarında kullanılmaktadır. Bitkinin köklerinde bulunan ana kimyasal bileşikler; iridoid glikozitler, triterpenoitler (oleanolik ve ursolik asit), şekerler (tetrasakkarit, stakioz), aromatik asitler (kafeik, sinnamik ve klorojenik asitler), fitosteroller (beta-sitosterol) ve flavonoidlerdir (luteolin ve kemferol). Son yıllarda yapılan araştırmalarda harpagosid ve harpagid gibi biyoaktif bileşenlerin, antienflamatuar, analjezik ve antioksidan etkilerinin olduğu bildirilmiştir. HP ekstraktlarındaki antioksidan aktiviteden sorumlu bileşenler, serbest radikal süpürücüsü olarak bilinen flavonoidler, hidrojen donörleri ve oksijen radikal nötürleştiricileri olarak işlev gören bitki fenolleridir. Klinik olarak şeytan pençesi sedatif, ateş düşürücü, öksürük kesici, yara iyileştirici, ülser ve çıbanlar gibi deri lezyonları ve hazımsızlık tedavisinde ayrıca osteoartrit, romatoid artrit, tip 2 diyabet, obezite, kan hastalıkları, kanser, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu makalede HP'nin genel özellikleri ve klinik kullanımı mevcut literatürlerden yararlanılarak derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Analjezik, Antienflamatuar, Antioksidan, Şeytan pençesi.

Clinical Usage of *Harpagophytum procumbens* Extract

Abstract: Due to the side effects and toxicities of some drugs used in treatment today, the orientation towards phytotherapy and natural therapies has increased. *Harpagophytum procumbens* (HP), which is among medicinal and aromatic plants, is also called Devil's Claw because of the external appearance of its fruit. Devil's claw is a herbaceous plant predominantly grown in South Africa's Kalahari Desert, Namibia, Botswana, Zambia, Zimbabwe, and Mozambique. In traditional medicine, Devil's claw has been used in the forms of infusions, decoctions, tinctures, powders, and extracts for many years. The main chemical compounds found in the plant's roots include iridoid glycosides, triterpenoids (oleanolic and ursolic acid), sugars (tetrasaccharide, stachyose), aromatic acids (caffeic, cinnamic, and chlorogenic acids), phytosterols (beta-sitosterol), and flavonoids (luteolin and chempferol). In recent years, it has been reported that bioactive components such as harpagoside and harpagid have anti-inflammatory, analgesic, and antioxidant effects. The features responsible for the antioxidant activity in HP extracts are flavonoids known as free radical scavengers, plant phenols that act as hydrogen donors, and oxygen radical neutralizers. Clinically, Devil's claw is used as a sedative, antipyretic, antitussive, wound healer in the treatment of skin lesions such as ulcers and abscesses, and dyspepsia, as well as in the treatment of various diseases such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, type 2 diabetes, obesity, blood diseases, cancer, cardiovascular and pulmonary diseases. This article reviews the general characteristics and clinical usage of HP using the available literature.

Keywords: Analgesic, Antiinflammatory, Antioxidant, Devil's claw.

Giriş

Kronik hastalıklarda sık kullanılan özellikle non steroidal antienflamatuar (NSAID) ilaçların kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği ile gastrointestinal lezyonlar gibi sık görülen yan etkilerinden dolayı araştırmacılar çeşitli doğal alternatiflere yönelmişlerdir (Bindu ve ark., 2020; Nyberg ve ark., 2020; Rotunno ve ark., 2018). Geleneksel tıpta enflamasyon süreçlerinin altında yatan temel mekanizmaları etkileyebilecek çok sayıda bitki bulunduğu bilinmektedir. *Harpagophytum procumbens* (HP), bu tür bitkiler arasında üzerinde en çok araştırma yapılan bitkilerden biri olma özelliğini taşımaktadır (Asadi-Samani ve ark., 2017).

Özellikle Güney Afrika'nın Kalahari Çölü başta olmak üzere Angola, Botsvana, Namibya gibi ülkelerde yaygın şekilde yetiştiği bilinen HP; şeytan pençesi, çeneli bitki, ağaç örümceği olarak da bilinmektedir. Bitkinin adı odunsu kollarının üzerinde bulunan dikensi çıkıntıya benzer görünümünden ileri gelmekte ve bitki büyük su depolayan borulu kökleri ile tanınmaktadır. Şeytan pençesi, Güney Afrika'da bulunan yerliler tarafından bazı hastalıkların tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bitkinin köklerine ait içeriklerin özellikle ağrı ve iltihap tedavisinde etkili olduğu yapılan çalışmalarla da kanıtlanmıştır (Khumalo ve ark., 2022). Şeytan pençesi köklerinin antienflamatuar etkisinin içerdiği iridoid glikozit ve harpagosidlere bağlı olduğu bildirilmiştir (Mncwangi ve ark., 2012).

Meyvesinin dış görüntüsü nedeniyle şeytan pençesi olarak adlandırılan HP'nin yumrulu köklerinin, hazımsızlık, kan hastalıkları, menstrual problemler, yara, ülserler, çıban, frengi, ateş, iştah kaybının tedavisi ve hatta harici kanserli büyümeler dahil diğer cilt lezyonlarının tedavisi için yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. HP, infüzyon, kaynatma, tentür, toz ve özüt şeklinde farklı hastalıkların tedavileri için de kullanılır. Ayrıca Alzheimer, obezite, tip 2 diabetes, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar, artrit, romatizmal, bakteriyel, fungal ve viral hastalıklarda da kullanıldığı belirtilmiştir (Gxaba and Manganyi, 2022; Serrano ve ark., 2018).

Harpagophytum procumbens Kullanımının Tarihsel Süreci: HP yumrularının yüzyıllardır Güney Afrika'daki yerli halk (San, Khoi, Bantu halkı) tarafından bitkinin sekonder yumrularının kaynatılarak veya tentür, toz, özüt şeklinde ilaç olarak kullanıldığı rapor edilmiştir (Van den Eynden ve ark., 1992; Watt ve Breyer-Brandwijk, 1962). Avrupalı bilim adamları tarafından HP ilk defa 1820 yılında bulunmuş ve 1900'lü yılların başından itibaren tedavi amacıyla resmi olarak kullanılmaya başlanmıştır (Stewart ve Cole, 2005).

HP, farmakolojik aktivite analizi ve klinik testleri 1960'lı yıllardan bu yana yapılan ve en çok araştırılan tıbbi bitkilerden biri olarak başı çekmektedir (Georgiev ve ark., 2012). 1960'lı yıllarda HP Avrupa'ya tanıtılarak Harpagophyti radix farmasötik adıyla ticareti yapılmıştır. Şeytan pençesi ürünleri Fransa ve Almanya'da bitkisel ilaç, İngiltere, Hollanda ve Uzak Doğu'da gıda takviyesi olarak ruhsatlandırılmıştır. Son yıllarda şeytan pençesi, aspirin, ibuprofen gibi NSAİ ilaçlara ve ayrıca reçeteli NSAİ ilaçlara (rofekoksib ve selekoksib) bir alternatif olarak kabul edilmektedir (Stewart ve Cole, 2005).

Farmakolojik İçeriği: HP'nin köklerinde bulunan esas kimyasal yapıları; iridoid glikozitler, triterpenoitler (oleanolik ve ursolik asit), şekerler (özellikle tetrasakkarit, stakioz), aromatik asitler (kafeik, sinamik ve klorojenik asitler), fitosteroller (beta-sitosterol) ve flavonoitler (luteolin ve kemferol) oluşturmaktadır. HP bitkisinin ana bileşenlerini oluşturan iridoid glikozitlerin biyoaktif bileşik olarak en çok araştırılan ve standardizasyon amacıyla belirteç olarak kullanılan harpagosiddir (Açıkgöz ve ark., 2020). Bunun dışında daha az oranda harpagit ve prokumbit de araştırılmıştır. Avrupa'da standart ürünlerde en az %1.2 harpagozit bulunması istenmektedir (Anauate ve ark., 2010). Yapılan bir çalışmada HP kök ekstresinin antienflamatuar etkisinin harpagozit bileşeninden kaynaklandığı belirtilse de bu etki için harpagozitin tek başına yeterli olmadığı ve istenilen etkinin harpagozitin diğer bileşiklerle sinerjist etkileşiminden kaynaklandığı belirtilmiştir (Anauate ve ark., 2010).

Yapılan araştırmalar sonucunda bitkinin ana kimyasal bileşenlerinin ikincil yumrulara birincil yumrulara göre yaklaşık olarak iki kat daha fazla harpagozit içerdiği ifade edilmiştir. Bitkinin çiçek, sap ve olgun meyvelerinde harpagosid bulunmadığı belirtilmiştir. Yapraklarında ise tanımlanamayan bazı iridoid bileşiklerle birlikte harpagosid izlerine rastlanmıştır (Açıkgöz ve ark., 2020).

Farmakolojik Etkileri ve Klinik Kullanımı: Şeytan pençesi bitkisinin, geleneksel tıpta tarihsel olarak antienflamatuar, analjezik, antioksidan, antidiyabetik, antibakteriyel, antiviral, antifungal, antiprotozoal, kemopreventif, nöroprotektif, hepatoprotektif ve immunomodülatör olarak kullanıldığı belirtilmiştir (Atay ve ark., 2016; Grant ve ark., 2007; Serrano ve ark., 2018; Villasenor, 2007). Bu etkilerinden bazıları ile ilgili yapılan çalışmalar;

Antienflamatuar Etkisi: HP'nin antienflamatuar etkisini içerdiği harpagosidin siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerinin inhibisyonu ve proinflamatuar sitokinler ile nitrik oksit (NO) üretiminin regülasyonu ile gösterdiği belirtilmiştir (Mncwangi, 2012). Harpagozitin nükleer faktör-kappa B'yi inhibe ederek ve LPS kaynaklı iNOS ve COX-2 ekspresyonunun da inhibisyonunu sağlayarak antienflamatuar etki gösterdiği tespit edilmiştir (Huang ve ark., 2006; Kaszkin ve ark., 2004). Bu mekanizmanın, COX-2, lökotrienler, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi enflamatuar mediatörlerin inhibisyonu yoluyla olduğu da bildirilmiştir (Chrubasik ve ark., 2006). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada HP'nin biyoaktif bileşenlerinden biri olan harpagosidin anti-inflamatuar özelliklere sahip olup olmadığı, IL-6 ve matriks parçalayıcı proteazlar gibi enflamatuar sitokinlerin/kemokinlerin üretimini baskılama potansiyelinin olup olmadığı osteoartrit modelinde araştırılmıştır. Bu araştırmada, harpagosidin, patolojik koşullar altında osteoartrit kondrositlerinde c-FOS/AP-1 aktivitesini baskılayarak ve aracılık ettiği enflamatuar uyarınları inhibe ederek önemli bir antienflamatuar etki gösterdiği tespit edilmiştir (Haseeb, 2017).

HP köklerinin (yaklaşık %1,5 harpagosid içeren) sulu ekstraktının, kolon dokusunda lipid peroksidasyonu ve enflamasyonu inhibe ettiği belirlenmiştir (Locatelli ve ark., 2017). HP kök ekstraktlarının içerdiği β karyofilen gibi uçucu bileşiklerin de aralarında bulunduğu birkaç bileşik, bitkilerin patojen ve mantar enfeksiyonlarına karşı bir savunma stratejisi olarak üretilmiştir (Gfeller ve ark., 2019). β -karyofilen ve öjenolün antienflamatuar etkiden sorumlu oldukları, β -karyofilenin hem nosiseptif hem de antienflamatuar yollarda yer alan CB2 reseptörünün bir agonisti olarak hareket ettiği gösterilmiştir (Chicca ve ark., 2014).

Analjezik Etkisi: Alternatif tıbbi yönelimin en büyük nedenlerinden birisi analjezik ilaçların uzun süreli kullanımına bağlı gelişen tolerans ve yan etkiler olmuştur. Yapılan çalışmalarda şeytan pençesinin kök ekstraktının (50-800 mg/kg), farelerde deneysel oluşturulan ağrı uyaranlarına karşı önemli analjezik etkilerinin olduğu belirtilmiştir (Mahomed and Ojewole, 2005). Uchida ve ark. (2008) HP ekstraktının sıçanlarda formalin testinde önemli antinöroseptif etkiler gösterdiğini ve bu etkide opioid sistem rol oynadığını belirtmişlerdir. Sıçan omuriliğinde formalin enjeksiyonu sonucu artan nitrit/nitrat (NOx) seviyesinin HP ekstresi ile önemli derecede düştüğü de tespit edilmiştir.

Parenti ve ark. (2015) 800 mg/kg dozda HP ekstresinin intraperitoneal uygulanması ile sıçanlarda deneysel karragenan (İrlanda yosunu) kaynaklı oluşturulan ağrıda önemli derecede azalma gözlemlenmiştir. Parenti ve ark. (2016) yaptıkları başka bir çalışmada ise sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan nöropatik ağrıda, HP ekstresi ve morfin kombinasyonunun şiddetli ağrıya karşı sinerjistik bir şekilde analjezi oluşturduğunu belirlemişlerdir.

Lim ve ark. (2014) sıçanlarda nöropatik ağrı, plantar insizyon ile postoperatif ağrı oluşturdukları siyatik sinir ağrı modelinde, HP ve etanol ekstresi uygulamasından sonra elde edilen sonuçları değerlendirdiklerinde, sıçanlarda akut postoperatif ve kronik nöropatik ağrı durumunda potansiyel analjezik etki oluşturduğunu gözlemlenmiştir.

Antioksidan Etkisi: Doğal kaynaklardan elde edilen antioksidanlar, artrit ve kanser gibi oksidasyona bağlı hastalıkların yüksek insidansı nedeniyle son yıllarda popülerlik kazanmıştır (Betancor ve ark., 2010). HP ekstraktlarındaki antioksidan aktiviteden sorumlu bileşenlerin, serbest radikal olarak bilinen flavonoidler, hidrojen donörleri ve oksijen radikal nötrleştiricileri olarak işlev gören bitki fenollerinin olabileceği ifade edilmiştir (Sawa ve ark., 1999).

HP ekstraktlarının antioksidan ve antiinflamatuar etkilerinin harpagoside, gallik asit, kateşin, epikateşin, resveratrol, fenolik ve flavonoidlerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Bu ekstraktın *Candida albicans* ve *C. tropicalis* gibi kolon iltihabı ile ilişkili olan bakteri ve mantar suşları üzerinde de etkili olduğu rapor edilmiştir (Iliev ve ark., 2012). Ayrıca, HP ekstraktı ile tedavi edilen kolonun proteomik analizinde, peroksiredoksin-2, glutatyon redüktaz, katalaz ve süperoksit dismutaz seviyelerinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Recinella ve ark., 2020).

Antidiyabetik Etkisi: HP yumrularının Güney Afrika'nın bazı topluluklarında uzun yıllardır tip 2 diyabet tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir. Diyete bağlı obez sıçanlarda glikoz intoleransını iyileştirmede antienflamatuar iridoid bileşiklerinin önemli olduğu yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir (Guan ve ark., 2018; Mahomed and Ojewole, 2005).

HP ile Yapılan Diğer Deneysel Çalışmalar: Bitki kaynaklarından geliştirilip alternatif tedavide kullanılan binlerce formülasyon bulunmaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne göre, gelişmekte olan ülkeler dahil olmak üzere, birçok hastalığın tedavisinde öncelikli tedavi seçeneği olarak geleneksel bitkisel ilaçlardan faydalanılmaktadır. Tedavide kullanılan bitkiler üzerine yapılan çalışmalar terapötik etkiler ve olası yan etkilerin belirlenmesi için büyük klinik öneme sahiptir (Cragg ve ark., 2013).

Üçüncü ve ark. (2015) hayvanlarda uygulanan deneysel romatoid artrit modelinde, hayvanlara 30 gün boyunca oral olarak HP ekstresi ile kombine halde glukozamin hidroklorür, bromelain ekstresi, kondroitin sülfat ve metilsülfonilmetan uygulanmışlardır. % 3 harpagosid içeren ekstrenin, bu kombinasyonla kıkırdak yıkımını önlediğini belirtmişlerdir. Yapılan analizler neticesinde malondialdehid, NO, 8-hidroksiguanin seviyelerini ve proenflamatuar sitokin gen seviyelerini düşürerek oksidatif stres ve enflamasyonu baskıladıklarını bildirmişlerdir.

Haseeb ve ark. (2017) harpagosidin IL-6 ve matriks parçalayıcı proteazlar gibi enflamatuar sitokinlerin üretimini baskılamak için osteoartritte in vitro bir inflamasyon modeli kullanmışlardır. IL-1 β tarafından yüksek oranda indüklenen IL-6 ekspresyonunun, osteoartrit kondrositlerinin harpagosid ile muamele edilmesiyle önemli ölçüde inhibe edildiğini tespit etmişlerdir. Harpagosidin, IL-1 β ile indüklenen NF-kappa B (NF-kB) ve C/EBP β transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu inhibe etmediğini, ancak Aktivatör Protein-1 (AP-1)'in ana bileşenlerinden biri olan c-FOS'un IL-1 β ile tetiklenen indüksiyonunu, fosforilasyonunu ve DNA bağlanma aktivitesini baskıladığını belirlemişlerdir. Ayrıca harpagosidin, patolojik koşullar altında osteoartrit kondrositlerinde MMP-13 ekspresyonunu önemli ölçüde inhibe ettiğini, c-FOS/AP-1 aktivitesini baskılayarak aracılık ettiği enflamatuar uyaranları inhibe ederek önemli bir antienflamatuar etki gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Moreau ve ark. (2014) osteoartritli köpeklerde plaseboya kıyasla klinik belirtilerin HP tedavisi ile önemli ölçüde düzeldiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, osteoblast hücre kültürlerinde, kemik mineral yoğunluğunun, trabeküler kemik hacminin ve femurdaki trabeküler sayının iyileşmesini önemli ölçüde arttırdığı ve alkalen fosfataz, telopeptid, tartrat dirençli asit fosfataz, osteokalsin, C terminali gibi kemik kaybının biyokimyasal belirteçlerinin serum seviyelerini etkili bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (Chung ve ark., 2016).

Inaba ve ark. (2010) yaptıkları çalışmada HP'nin ikincil kökünün %50 etanolik ekstraktının art arda oral uygulanması ile sıçan kronik artrit modelinde önemli bir antienflamatuar etki gösterdiği, HP ekstraktının doza bağlı olarak lipopolisakarit ile indüklenen enflamatuar sitokinlerin [interlökin-1beta (IL-1 β), IL-6 ve TNF- α] üretimini baskıladığını tespit etmişlerdir.

Diz veya kalça osteoartritli toplam 122 hastayı içeren bir randomize klinik çalışmada, diaserhein (osteoartrit için yavaş etkili bir ilaç) ve HP ekstraktının oluşan yangıyı önlemede benzer etkinlik gösterdiğini belirtmişlerdir (Chantre ve ark., 2000).

Hu ve ark. (2021) ise spora bağlı hafif/orta derecede boyun/omuz ağrısı olan bireylerde; HP kök ekstresi kremi + standart tedavi (lokal), diklofenak bandı + standart tedavi (lokal) 2 hafta uygulandıktan sonra HP kremi uygulanan grupta ağrı, sertlik, hareketlilik ve çalışma kapasitesinde önemli iyileşme olduğunu gözlemlemişlerdir.

Tapasvi (2022), kuşburnu ekstresi (275 mg), şeytan pençesi ekstresi (100 mg) ve boswellia ekstresinin (50 mg) günde 2 kez 90 gün boyunca lokal olarak kullandığı osteoartritli hastalarda ağrı, hareket kısıtlılığı ve eklem krepiti gibi klinik semptomların tedaviden sonra sırasıyla %62.63, %64.86 ve %69.46 oranında azaldığını tespit etmiştir.

Schopohl ve ark. (2016) harpagidin, hücre göçünü kolaylaştırarak insan monositlerinde ve makrofajlarında güçlü bir bağışıklık modülatörü işlevi gördüğünü ve THP-1 hücre hattında TNF- α salgılamasını azaltabildiği, farklılaşmamış hücrelerde ise lökosit transmigresyonunda yer alan bazı proteinlerin mRNA ekspresyonunu indüklediğini belirtmişlerdir.

Harpagidin, deri epidermoid karsinomu ve serviks adenokarsinomu hücre hatlarına karşı 90 μ g/mL konsantrasyonda dikkate değer antikanser etkiler (%50'nin üzerinde) gösterdiği, fakat aynı konsantrasyonda meme adenokarsinomu hücre hattına karşı daha düşük etkilere (%40'ın üzerinde) sahip olduğu bildirilmiştir (Haznagy-Radnai ve ark., 2008). Mamadalieva ve ark. (2013), yaptıkları çalışmada bu etkileri doğrulamış ve aynı zamanda harpagidin karaciğer kanseri hücre hatlarına karşı da orta düzeyde sitotoksik etkilerinin olduğunu gözlemlemişlerdir.

Kim ve ark. (2003) harpagidin, sıçan kortikal nöron kültürlerinde glutamatla indüklenen oksidatif strese karşı nöroprotektif etki yarattığını tespit etmişlerdir. Harpagidin ayrıca bu hücreleri N-metil-D-aspartat ve kainik asit tarafından indüklenen nörotoksiteden de koruduğunu ve bu etkinin glutatyonun azalmasını önleyen ve nitrik oksitini aşırı üretimini ve hücre peroksit seviyesini büyük ölçüde azaltan antioksidatif savunma sisteminin güçlenmesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir.

Harpagidin, serebral iskemi-reperfüzyon hasarından sonra sıçan kortikal nöronlarında nöroprotektif etkiler gösterdiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda apoptotik hücre ölümünü güçlü bir şekilde önlediği ve bu etkiyi endoplazmik retikulum stresi ile ilgili proteinlerin gen ekspresyon seviyelerinin ve protein üretiminin önemli ölçüde azaltması yoluyla gerçekleştirdiği belirlenmiştir (Wang ve ark., 2020).

Farelerde orta serebral arter tıkanıklığının neden olduğu serebral iskemiden sonra harpagidin hipokampal nöronlar, mitokondriyal fonksiyon ve kaspazdan bağımsız apoptoz yolu üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu durumda apoptozu indükleyen faktörün ekspresyonu ve endonükleaz G ile pro-kaspaz-3 ekspresyonu gözlenerek harpagidin fare beyninin hipokampal nöronlarının apoptoz oranını önemli ölçüde azaltabildiği belirtilmiştir (Zhou ve ark., 2017).

Tang ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada harpagidin, sinaptik dopamin salınımını büyük ölçüde arttırdığı ve hasarlı nöronlarda normal seviyelere geri döndürdüğü açıkça gösterilmiştir. Sonuç olarak, harpagidin Parkinson hastalığında koruma ve iyileştirme potansiyeline sahip olduğu ancak daha fazla deneysel kanıtı ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Yine de harpagidin, hücre içi reaktif oksijen seviyesini etkili bir şekilde hafifleterek α -sinüklein proteininin (Parkinson hastalığının başlamasıyla bağlantılı olan) fosforilasyonunu ve agregasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir.

Sonuç

Günümüzde geleneksel tıpta HP gibi sık kullanılan bitkilere yönelim; düşük yan etki oluşturmaları, klinik ve biyokimyasal faydaları nedeniyle gün geçtikçe artmaktadır. Bitkisel tedavide kullanılan preparatların ilaçlarla olan agonist veya antagonist etkileşimleri, düşük biyoyararlanımları, standardizasyon eksikliği, ülkeler arasındaki farklı düzenlemeler nedeniyle dikkatle kullanılmaları gerekmektedir. Bahsedilen etkilerinden dolayı, şeytan pençesi dahil olmak üzere geleneksel tıpta kullanılan bitkisel ilaçlar hakkında farmakolojik, biyokimyasal ve histolojik değerlendirme de dahil olmak üzere daha fazla araştırma gerekmektedir. Mevcut araştırmalar bitki ekstraktlarının, hastalıkların ilerlemesi üzerindeki etkisini veya belirtileri azaltıp azaltmadığını tam anlamıyla değerlendirememiştir. Bu nedenden dolayı, bitkisel ilaçların etkinliği, güvenliği ve etki mekanizmalarına ilişkin daha kontrollü, moleküler düzeyde kanıtlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması

Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Etik izin

Bu çalışma için yazarlar Araştırma ve Yayın Etiğine uyulduğunu beyan etmişlerdir.

Finansal destek

Benzerlik Oranı

Makalenin benzerlik oranının sisteme yüklenen raporda belirtildiği gibi % 12 olduğunu beyan ederiz.

Teşekkür

Açıklama

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: DA, ME
 Tasarım: DA, ME
 Denetleme/Danışmanlık: DA
 Veri Toplama ve/veya İşleme: DA, ME
 Analiz ve/veya Yorum: DA, ME
 Kaynak Taraması: DA, ME
 Makalenin Yazımı: DA, ME
 Eleştirel İnceleme: DA

Kaynaklar

- Açıkgöz Z, Bulut S, Orhan DD, 2020: Harpagophytum procumbens ve fitoterapide kullanımı. *Ankara Ecz Fak Derg*, 44 (3), 540-556.
- Anauate MC, Torres LM, De Mello SBV, 2010: Effect of isolated fractions of Harpagophytum procumbens D.C. (devil's claw) on COX-1, COX-2 activity and nitric oxide production on whole-blood assay. *Phytother Res*, 24 (9), 1365-1369.
- Anauate MC, Torres LM, de Mello SBV, 2010: Effect of isolated fractions of Harpagophytum procumbens DC (Devil's claw) on COX-1, COX-2 activity and nitric oxide production on whole-blood assay. *Phytother Res*, 24 (9), 1365-1369.
- Asadi-Samani M, Bagheri N, Rafieian-Kopaei M, Shirzad H, 2017: Inhibition of Th1 and Th17 cells by medicinal plants and their derivatives: A systematic review. *Phytother Res*, 31 (8), 1128-1139.
- Atay I, Kirmizibekmez H, Kaiser M, Akaydin G, Yesilada E, Tasdemir D, 2016: Evaluation of in vitro antiprotozoal activity of Ajuga laxmannii and its secondary metabolites. *Pharm Biol*, 54 (9), 1808-1814.
- Betancor-Fernandez A, Perez-Galvez A, Sies H, Stahl W, 2010: Screening pharmaceutical preparations containing extracts of turmeric rhizome, artichoke leaf, devil's claw root and garlic or salmon oil for antioxidant capacity. *J Pharm Pharmacol*, 55 (7), 981-986.
- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U, 2020: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*, 180, 114147.
- Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, Guedon D, Vandermander J, Fournie B, 2000: Efficacy and tolerance of Harpagophytum procumbens versus diacerein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine*, 7, 177-183.
- Chicca A, Caprioglio D, Minassi A, Petrucci V, Appendino G, Tagliatalata-Scafati O, Gertsch J, 2014: Functionalization of β -Caryophyllene generates novel polypharmacology in the endocannabinoid system. *ACS Chem Biol*, 107, 911499-911507.
- Chrubasik JE, Lindhorst E, Neumann E, Gerlach U, Faller-Marquardt M, Torda T, Müller-Ladner U, Chrubasik S, 2006: Potential molecular basis of the chondroprotective effect of Harpagophytum procumbens. *Phytomedicine*, 13 (8), 598-600.
- Chung HJ, Kim WK, Park HJ, Cho L, Kim MR, Kim MJ, Shin JS, Lee JH, Ha IH, Lee SK, 2016: Anti-osteoporotic activity of harpagide by regulation of bone formation in osteoblast cell culture and ovariectomy-induced bone loss mouse models. *J Ethnopharmacol*, 179, 66-75.
- Cragg GM, Newman DJ, 2013: Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochim Biophys Acta*, 1830, 3670-3695.
- Dragos D, Gilca M, Gaman L, Vlad A, Iosif L, Stoian I, Lupescu O, 2017: Phytomedicine in joint disorders. *Nutrients*, 9 (1), 70.
- Georgiev MI, Alipieva K, Orhan IE, 2012: Cholinesterases inhibitory and antioxidant activities of Harpagophytum procumbens from in vitro systems. *Phytother Res*, 26, 313-316.
- Gfeller V, Huber M, Förster C, Huang W, Köllner T, Erb M, 2019: Root volatiles in plant-plant interactions I: High root sesquiterpene release is associated with increased germination and growth of plant neighbours. *Plant Cell Environ*, 42, 1950-1963.
- Grant L, McBean DE, Fyfe L, Warnock AM, 2007: A review of the biological and potential therapeutic actions of Harpagophytum procumbens. *Phytother Res*, 21 (3), 199-209.
- Guan L, Gong D, Yang S, Shen N, Zhang S, Li Y, Wu Q, Yuan B, Sun Y, Dai N, Zhu L, Zou Y, 2018: Genipin ameliorates diet-induced obesity via promoting lipid mobilization and browning of white adipose tissue in rats. *Phytother Res*, 32 (4), 723-732.
- Gxaba N, Manganyi MC, 2022: The Fight against Infection and Pain: Devil's Claw (Harpagophytum procumbens) a Rich Source of Anti-Inflammatory Activity: 2011-2022. *Molecules*, 27, 3637.
- Haseeb A, Ansari MY, Haqqi TM, 2017: Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. *J Orthop Res*, 35 (2), 311-320.
- Haznagay-Radnai E, Rethy B, Czige S, Zupko I, Weber E, Martinek T, Falkay G, Mathe I, 2008: Cytotoxic activities of Stachys species. *Fitoterapia*, 79, 595-597.
- Hu S, Belcaro G, Cesarone MR, Feragalli B, Cotellese R, Dugall M, Scipione C, Scipione V, Maione C, Maramaldi G, Togni S, Riva A, 2021: A sport cream (Harpago-Boswellia-ginger-escin) for localized neck/shoulder pain. *Minerva Med*, 112, 255-260.
- Huang THW, Tran VH, Duke RK, Tan S, Chrubasik S, Roufogalis BD, Duke CC, 2006: Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation. *J Ethnopharmacol*, 104 (1-2), 149-155.
- Iliev ID, Funari VA, Taylor KD, Nguyen Q, Reyes CN, Strom SP, Brown J, Becker CA, Fleshner PR, Dubinsky M, Rotter JI, Wang HL, McGovern DPB, Brown GD, David M Underhill DM, 2012: Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science*, 336, 1314-1317.
- Inaba K, Murata K, Naruto S, Matsuda H, 2010: Inhibitory effects of Devil's claw (secondary root of Harpagophytum procumbens) extract and harpagoside on cytokine production in mouse macrophages. *J Nat Med*, 64 (2), 219-222.
- Kaszkin M, Beck KF, Koch E, Erdelmeier C, Kusch S, Pfeilschifter J, Loew D, 2004: Downregulation of iNOS expression in rat mesangial cells by special extracts of Harpagophytum procumbens derives from harpagoside-dependent and independent effects. *Phytomedicine*, 11 (7-8), 585-595.
- Khumalo GP, Van Wyk BE, Feng Y, Cock IE, 2022: A review of the traditional use of southern African medicinal plants for the treatment of inflammation and inflammatory pain. *J Ethnopharmacol*, 283, 114436.
- Kim SR, Koo KA, Sung SH, Ma CJ, Yoon JS, Kim YC, 2003: Iridoids from Scrophularia buergeriana attenuate glutamate-induced neurotoxicity in rat cortical cultures. *J Neurosci Res*, 74, 948-955.
- Lim DW, Kim JG, Han D, Kim YT, 2014: Analgesic effect of Harpagophytum procumbens on postoperative and neuropathic pain in rats. *Molecules*, 19 (1), 1060-1068.
- Locatelli M, Ferrante C, Carradori S, Secci D, Leporini L, Chiavaroli A, Leone S, Recinella L, Orlando G, Martinotti S, Brunetti L, Vacca M, Menghini L, 2017: Optimization of aqueous extraction and biological activity of Harpagophytum procumbens root on ex vivo rat colon inflammatory model. *Phytother Res*, 31 (6), 937-944.
- Mahomed IM, Ojewole JAO, 2005: Analgesic, anti-inflammatory and antidiabetic properties of Harpagophytum procumbens DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract. *Phytother Res*, 18, 982-989.

- Mamadalieva NZ, El-Readi MZ, Ovidi E, Ashour ML, Hamoud R, Sagdullaev SS, Azimova SS, Tiezzi A, Wink M, 2013: Antiproliferative, antimicrobial and antioxidant activities of the chemical constituents of *Ajuga turkestanica*. *Phytopharmacology*, 4 (1), 1–18.
- Mncwangi N, Chen W, Vermaak I, Viljoen AM, Gericke N, 2012: Devil's Claw-a review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. *J Ethnopharmacol*, 143 (3), 755–771.
- Morea, M, Lussier B, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Bedard C, Gauvin D, Troncy E, 2014: A medicinal herb-based natural health product improves the condition of a canine natural osteoarthritis model: A randomized placebo-controlled trial. *Res Vet Sci*, 97, 574–581.
- Moura MDG, Lopes LC, Biavatti MW, Kennedy SA, Silva MCO, Silva MT, Bergamaschi CC, 2017: Oral herbal medicines marketed in Brazil for the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res*, 31 (11), 1676–1685.
- Nyberg ST, Singh-Manoux A, Pentti J, Madsen IE, Sabia S, Alfredsson L, Bjorner JB, Borritz M, Burr H, Goldberg M, Heikkila K, Jokela M, Knutsson A, Lallukka T, Lindbohm JV, Nielsen ML, Nordin M, Oksanen T, Pejtersen JH, Rahkonen O, Rugulies R, Shipley MJ, Sipilä PN, Stenholm S, Suominen S, Vahtera J, Virtanen M, Westerlund H, Zins M, Hamer M, Batty GD, Kivimäki M, 2020: Association of healthy lifestyle with years lived without major chronic diseases. *JAMA Intern Med*, 180, 760–768.
- Parenti C, Arico G, Chiechio S, Di Benedetto G, Parenti R, Scoto G, 2015: Involvement of the heme-oxygenase pathway in the antiallodynic and antihyperalgesic activity of *Harpagophytum procumbens* in rats. *Molecules*, 20 (9), 16758-16769.
- Parenti C, Arico G, Pennisi M, Venditti A, Scoto GM, 2016: *Harpagophytum procumbens* extract potentiates morphine antinociception in neuropathic rats. *Nat Prod Res*, 30 (11), 1248-1255.
- Pritsas A, Tomou EM, Tsitsigianni E, Papaemmanouil CD, Diamantis DA, Chatzopoulou P, Tzakos AG, Skaltsa H, 2021: Valorisation of stachysetin from cultivated *Stachys iva* Griseb. as anti-diabetic agent: a multi-spectroscopic and molecular docking approach. *J Biomol Struct Dyn*, 39 (17), 6452-6466.
- Recinella L, Chiavaroli A, Ronci M, Menghini L, Brunetti L, Leone S, Tirillini B, Angelini P, Covino S, Venanzoni R, Zengin G, Simone SD, Ciferri MC, di Giacomo V, Cataldi A, Rapino M, Valerio VD, Orlando G, Ferrante C, 2020: Multidirectional pharmacotoxicological study on *Harpagophytum procumbens* DC. ex Meisn.: An IBD-focused investigation. *Antioxidants*, 9, 168.
- Rotunno R, Oppo I, Saetta G, Aveta P, Bruno S, 2018: NSAIDs and heart failure: A dangerous relationship. *Monaldi Arch Chest Dis*, 88, 950.
- Sawa T, Nakao M, Akaike T, Ono K, Maeda H, 1999: Alkylperoxy radical-scavenging activity of various flavonoids and other phenolic compounds: Implications for the anti-tumor-promoter effect of vegetables. *J Agric Food Chem*, 47 (2), 397–402.
- Schopohl P, Grüneberg P, Melzig MF, 2016: The influence of harpagoside and harpagide on TNF α -secretion and cell adhesion molecule mRNA-expression in IFN γ /LPS-stimulated THP-1 cells. *Fitoterapia*, 110, 157–165.
- Serrano A, Ros G, Nieto G, 2018: Bioactive compounds and extracts from traditional herbs and their potential anti-inflammatory health effects. *Medicines*, 5 (3), 76.
- Stewart KM, Cole D, 2005: The commercial harvest of devil's claw (*Harpagophytum* spp.) in southern Africa: The devil's in the details. *J Ethnopharmacol*, 100 (3), 225–236.
- Tang Y, Yang XK, Zhang XW, Wu WT, Zhang FL, Jiang H, Liu YL, Amatore C, Huang WH, 2020: Harpagide, a natural product, promotes synaptic vesicle release as measured by nanoelectrode amperometry. *Chem Sci*, 11 (3), 778–785.
- Tapasvi S, 2022: Clinical efficacy of nutraceuticals in the management of osteoarthritis. *Int J Orthop Sci*, 8 (3), 17-23.
- Uchida S, Hirai K, Hatanaka J, Hanato J, Umegaki K, Yamada S, 2008: Antinociceptive effects of *St. John's wort*, *Harpagophytum procumbens* extract and grape seed Proanthocyanidins extract in mice. *Biol Pharm Bull*, 31, 240–245.
- Ucuncu Y, Celik N, Ozturk C, Turkoglu M, Cetin N, Kockara N, Sener E, Dundar C, Arslan A, Dogan H, Kurt N, Suleyman H, 2015: Chondroprotective effects of a new glucosamine combination in rats: gene expression, biochemical and histopathological evaluation. *Life Sci*, 130, 31-37.
- Villasenor IM, 2007: Bioactivities of iridoids. *Anti Inflamm Anti Allergy Agents Med Chem*, 6, 307–314.
- Wang K, Lou Y, Xu H, Zhong X, Huang Z, 2020: Harpagide from *Scrophularia* protects rat cortical neurons from oxyglucose deprivation and reoxygenation-induced injury by decreasing endoplasmic reticulum stress. *J Ethnopharmacol*, 253, 1–10.
- Wegener T, Lüpke NP, 2003: Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). *Phytother Res*, 17 (10), 1165–1172.
- Zhou WB, Lou LY, Zhong MX, Huang Z, 2017: Effects of harpagide on nerve cell and caspase-independent apoptotic signaling pathway in MCAO mice. *Chin Pharmacol Bull*, 33 (12), 1754–1761.