

Stevia rebaudiana (Bertoni)'nın Antioksidan, Antimikrobiyal ve Antidiyabetik Özellikleri: Sistemik Derleme

Antioxidant, Antimicrobial and Antidiabetic Properties of *Stevia rebaudiana* (Bertoni): Systematic Review

Zeynep KALAYCI^a, Hülya KAMARLI ALTUN^a, Ahmet Yılmaz ÇOBAN^a

^aAkdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, TÜRKİYE

ÖZET Tıbbi aromatik bitkiler, hastalıkları önlemek, tedavi etmek ve sağlığın devamı amacıyla uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Günümüzde, obezite, diyabet gibi hastalıkların artışı sonucunda tıbbi aromatik bitkilere verilen önem de giderek artmaktadır. *Stevia rebaudiana* (Bertoni), Asteraceae ailesine ait çok yıllık bir çalıdır ve Güney Amerika kökenlidir. Stevyanın tatlı tadı, sahip olduğu steviol glikozitlerinden kaynaklanır. Tatlı steviol glikozitleri dışında stevya; vitaminler, mineraller, esansiyel amino asitler, yağ asitleri ve glikozidik olmayan labdan yapısındaki diterpenler, flavonoidler, fenolik bileşikler, ham lif, fitosteroller, triterpenler ve hidrokarbonlar gibi diğer yararlı biyoaktif bileşikleri içermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, stevyanın kuru yaprak ekstraktının suda çözünür klorofiller ve ksantofiller, hidroksisinnamik asit (kafeik ve klorojenik asit ve diğerleri), nötral suda çözünür oligosakkaritler, serbest şekerler ve iz elementleri içerdiği gösterilmiştir. *S. rebaudiana* ekstraktlarının, yüksek fitokimyasal içeriklerinden dolayı in vitro ve in vivo çalışmalarda antioksidan, antimikrobiyal ve antidiyabetik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Stevyanın antioksidan etkisi başlıca; fenolik bileşikler, taninler, flavonoidler ve C vitamini gibi biyoaktif bileşikler yüksek konsantrasyonlarda içermesinden kaynaklanmaktadır. Fenolik bileşikler, terpenoitler, alkoloidler ve kumarinler bitkiye antimikrobiyal özellik kazandırmaktadır. Yapılan çalışmalarda stevyanın, insülin salınımını ve hücrel insülin hassasiyetini artırdığı, glikoz tolerasyonunu iyileştirdiği, açlık kan glukozu ve postprandiyal kan glukoz seviyelerini azaltıp ve böylelikle diyabet üzerinde olumlu etki gösterdiği bulunmuştur. Bu derlemenin amacı, *S. rebaudiana*'nın antioksidan, antimikrobiyal ve antidiyabetik özellikleriyle ilgili yapılan çalışmaların incelenmesidir.

ABSTRACT Medicinal aromatic plants have been used for many years to prevent, treat and maintain health. Nowadays, as a result of diseases such as obesity and diabetes, the importance given to medicinal aromatic plants is increasing. *Stevia rebaudiana* (Bertoni) is a perennial shrub belonging to the Asteraceae family and originated in South America. The sweet taste of stevia is due to the steviol glycosides it contains. Stevia other than sweet steviol glycosides; It contains vitamins, minerals, essential amino acids, fatty acids and other beneficial bioactive compounds such as non-glycosidic labdanic diterpenes, flavonoids, phenolic compounds, crude fiber, phytosterols, triterpenes and hydrocarbons. In addition, studies have shown that dry leaf extracts of stevia contain water-soluble chlorophylls and xanthophylls, hydroxycinnamic acid (caffeic and chlorogenic acid and others), neutral water-soluble oligosaccharides, free sugars and trace elements. Due to their high phytochemical content, *S. rebaudiana* extracts have been shown to have antioxidant, antimicrobial and antidiabetic activity in in vitro and in vivo studies. The antioxidant effect of stevia is mainly; It is due to the high concentrations of bioactive compounds such as phenolic compounds, tannins, flavonoids and vitamin C. Phenolic compounds, terpenoids, alkaloids and coumarins give the plant antimicrobial properties. Studies have found that stevia increases insulin secretion and cellular insulin sensitivity, improves glucose tolerance, decreased fasting blood glucose and postprandial blood glucose levels, and thus has a positive effect on diabetes. The purpose of this review is; examination of the studies on the antioxidant, antimicrobial and antidiabetic properties of *S. rebaudiana*.

Anahtar Kelimeler: *Stevia rebaudiana*; antioksidan; antimikrobiyal; antidiyabetik

Keywords: *Stevia rebaudiana*; antioxidant; antimicrobial; antidiabetic

Tıbbi aromatik bitkiler, hastalıkları önlemek, tedavi etmek ve sağlığın devamı amacıyla uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne göre tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır. Bu bitkiler; ilaç, parfüm,

gıda, kozmetik gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Obezite, diyabet gibi hastalıkların görülme sıklığındaki artışa bağlı olarak, son yıllarda tıbbi aromatik bitkilere verilen önem de giderek artmaya başlamıştır.¹

Correspondence: Zeynep KALAYCI

Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: zeynepkalayci0077@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 08 Oct 2020

Received in revised form: 15 Feb 2021

Accepted: 18 Feb 2021

Available online: 01 Mar 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Stevia rebaudiana (Bertoni), Asteraceae (Compositae) ailesine ait çok yıllık bir çalıdır. Güney Amerika'ya özgü olmakla birlikte günümüzde, Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika gibi dünyanın birçok bölgesinde yetiştirilmektedir.² Dünyada 200'den fazla stevya türü bulunmaktadır, fakat tatlı tadı veren tek tür, *S. rebaudiana*'dır.³ Stevya, aynı zamanda bal yaprağı, şeker yaprağı veya tatlı yaprak olarak da bilinmektedir. Tatlı tadı, sahip olduğu steviol glikozitlerinden kaynaklanır ve bu nedenle sükrözden 100-300 kat daha tatlıdır.² Tatlı glikozitler dışında stevya; vitaminler, mineraller, esansiyel amino asitler, yağ asitleri ve glikozidik olmayan labdan yapısındaki diterpenler, flavonoidler, fenolik bileşikler, ham lif, fitosteroller, klorojenik asitler, triterpenler ve hidrokarbonlar gibi diğer yararlı biyoaktif bileşikleri de içermektedir.⁴

Birçok ülkede stevya, yiyeceklerde, içeceklerde ve ilaçlarda şeker ikamesi olarak kullanılmaktadır ve ticari ürünler de stevya türevlerinden formüle edilmektedir.⁵ Stevya yaprakları, ilginç bir şekilde diğer çeşitli ve yüksek etkili tatlandırıcılardan daha üstün işlevsel ve duyuşsal özelliklere sahiptir. Bu özelliğiyle gelecekte büyüyen doğal gıda pazarı için yüksek etkili bir tatlandırıcı kaynağı hâline gelmesi muhtemeldir.⁶ Endüstriyel uygulamaların yanında birçok çalışma stevyanın; antidiyabetik, antiobezite, antitümör, antihipertansif, antimikrobiyal, antikaryojenik ve antioksidan özellikler gibi birçok sağlık faydasının olduğunu göstermektedir.⁵⁻⁷

Son zamanlarda stevyanın, potansiyel kullanımalarını keşfetmeye yönelik ilgi artmış ve bu konuyla ilgili çeşitli çalışmalar yürütülmeye başlanmıştır. Bu derlemenin amacı da *S. rebaudiana* bitkisinin antioksidan, antimikrobiyal ve antidiyabetik özelliklerinin incelenmesidir.

STEVYA YAPRAKLARININ BİLEŞİMİ

Stevya, biyoaktif bileşikler bakımından zengindir. Stevya yaprak ekstraktı kompozisyonu, kullanılan çözücü ve ekstrakt alma metoduna göre değişkenlik gösterebilmektedir. Literatürde, stevya yapraklarının içerdiği fitokimyasallarla ilgili yapılan bir çalışmada; alkaloidler, tanenler, flavonoidler, glikozitler, saponinler ve triterpenlerin varlığı gösterilmiştir.⁸

Diğer çalışmalar stevyanın, kuru yaprak ekstraktlarının tatlı diterpen glikozitleri, suda çözünebilir klorofiller ve ksantofiller, flavonoidler, hidroksisinnamik asit (kafeik ve klorojenik asit ve diğerleri), nötral suda çözünebilir oligosakkaritler, lipidler, serbest şekerler, amino asitler, esansiyel yağlar ve iz elementleri içerdiğini göstermiştir.^{9,10} Stevya-daki majör glikozitlerden stevioside ve rebaudioside A, geniş bir sıcaklık ve pH aralığında sulu çözeltilerde, oldukça kararlı moleküllerdir. Steviosidin, ısıya karşı yüksek dayanıklılığa sahip olması, küresel olarak ticarileşmesini teşvik etmektedir.¹¹

Glikozitlere ek olarak stevya yaprak ekstraktları, fenoller gibi ekstraktların antioksidan aktivitesinden sorumlu olan fitokimyasalları da içermektedir.¹² Benzer şekilde yaprakların analizinde bazı araştırmacılar tarafından tanenler, flavonoidler, saponinler, glikozitler, sterol, antrakinonlar, triterpenler, indirgeyici bileşikler, C vitamini, folik asit, tüm esansiyel amino asitler, glikosidik olmayan diterpenler, klorojenik asitler, vitaminler ve diğer küçük bileşiklerle birlikte, yüksek miktarlarda steroid ve alkaloidlerin varlığı gösterilmiştir.^{2,4,10}

Yaprak yağının gaz kromatografisi analiz sonucu palmitik, stearik, palmitoleik, oleik, linolenik ve linoleik asidin varlığını göstermiştir. Öte yandan, atomik absorpsiyon spektrofometresi kullanılarak yapılan yaprakların mineral analizinde; yüksek miktarda potasyum, fosfor, kalsiyum, magnezyum, kükürt ve sodyum ile eser miktarda demir, bakır, kobalt, manganez, çinko, selenyum ve molibden olduğu tespit edilmiştir.¹⁰ Benzer olarak, yaprak ekstraktının gaz kromatografisi-kütle spektrometresi analizinde, 1-heptatriacotanol, dihydroxanthin, duvatrienediol, phytol, β -amyrin, γ -sitosterol, lupenon, agatolik asit ve yağ asitlerinin varlığı bildirilmiştir.¹³

Son zamanlarda stevya yapraklarından; steviopethanozid, salidrozid, cuchilozid, tirozol ve icarizid D gibi çeşitli feniletanol glikozitleri izole edilmiştir.¹⁴ Ayrıca steviol glikozitlerinin üretimi sırasında yan ürünlerden hazırlanan yaprak kalıntı ekstraktında; 3-O-kafeoilkinik asit, kafeik asit, 4-O-kafeoilkinik asit, 3,4-O-dikafeoilkinik asit, 4,5-O-dikafeoilkinik asit, 3,5-O-dikafeoilkinik asit, kuersetin ve kuersetin -3-O-ramnositin varlığı gösterilmiştir.¹⁵ Ek olarak, fe-

nolik ve flavonoid gruplarına ait bu tür biyoaktif bileşiklerin varlığı, tıbbi özelliklerini ve hem besin/nutrasötik hem de farmasötik uygulamalardaki haklı kullanımını desteklemektedir.¹⁵

ANTIOKSİDAN ÖZELLİĞİ

Serbest radikaller, egzersiz yapıldığında ve vücutta yiyecekler enerjiye dönüştürüldüğünde doğal olarak oluşan oldukça kararsız moleküllerdir. Ayrıca vücut, sigara dumanı, hava kirliliği ve güneş ışığı gibi çeşitli çevresel kaynaklardan gelen serbest radikallere de maruz kalabilmektedir. Serbest radikaller, hücre hasarını tetikleyebilen bir süreç olan “oksidatif stres”e neden olabilmektedir. Oksidatif stresin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve katarakt gibi göz hastalıklarına yol açabildiği düşünülmektedir.¹⁶

Antioksidan moleküllerin oksidatif strese karşı etkili olduğu bilinmektedir. Antioksidanlar, temel olarak 4 yolla oksidanları etkisiz hâle getirmektedirler: 1. Süpürme etkisi: Oksidan maddeleri daha zayıf olan başka bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirirler. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu yolla etki etmektedir. 2. Söndürme etkisi: Oksidan maddelere bir hidrojen molekülü vererek inaktive ederler. Vitaminler, flavonoidler ve mannitol bu şekilde etki etmektedir. 3. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi: Ağır mineraller, hemoglobinin ve seruloplazmin oksidan maddeleri kendilerine bağlar ve inaktive ederler. 4. Onarma etkisi: Oksidatif hasara uğramış biyomolekülleri onarırlar.¹⁷

Meyve ve diğer bitkilerin antioksidan aktivitelerini ölçmek için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Trolox eş değeri antioksidan kapasitesi (TEAC), toplam radikal absorpsiyon potansiyelleri, oksijen radikal absorpsiyonu kapasitesi (ORAC) ve plazmanın ferrik indirgeme kabiliyeti metotları yaygın olarak kullanılan ve bilimsel araştırmalarda sıklıkla kullanılan yöntemlerdir.¹⁸ 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) testi birçok sayıda örneği barındırabilen başka bir yöntemdir. Kısa sürede uygulanır ve düşük konsantrasyonlarda doğal bileşikler tespit etmek için yeterince hassas olan bir yöntemdir. Bu testte antioksidan aktivite, DPPH serbest radikalinin yüzde inhibisyonu olarak belirlenmektedir.¹⁹

Stevya bitkisi; fenolik bileşikler, taninler, flavonoidler ve C vitamini gibi yüksek konsantrasyonlarda biyoaktif bileşikler içerdiği için antioksidan özelliklere sahiptir.^{2,11} Abou-Arab ve Abu-Salem yaptıkları çalışmada, stevya yapraklarının toplam fenolik bileşik ve flavonoid içeriğini sırasıyla 24,01±0,29 ve 19,93±0,25 mg/g kuru ağırlık olarak bulmuşlardır.¹¹ Ayrıca yaprağın C vitamini içeriği her 100 g kuru ağırlık ekstrekt başına 14,98±0,07 mg olarak saptanmıştır.²⁰ Stevya bitkisinin yapraklarıyla gövdesinin antioksidan aktivitesi, sitotoksitesi ve proliferatif özelliklerinin incelendiği bir çalışmada, ORAC ve hücre antioksidan aktivite deneylerinde yaprak ekstrektleri, gövde ekstrektine göre daha yüksek antioksidan aktivite sergilemiştir.²¹ *S. rebaudiana*, insan karaciğer kanseri hücre dizisi (HepG2) üzerinde toksik bir etki göstermemiştir. Ekstrektlerle muamele edilen hücrelerde hiçbir proliferatif veya katalaz modülasyonu gözlemlenmemiştir.²¹ Yapılan başka bir çalışmada, stevya yapraklarının farklı kurutma metotlarıyla biyoaktif bileşenler, antioksidan kapasite, antimikrobiyal ve antiinflamatuvar aktiviteleri incelenmiştir. Yaprakları dondurarak kurutma, konvektif kurutma, vakum kurutma, mikrodalga kurutma, infrared kurutma, güneşte kurutma ve gölgede kurutma olmak üzere 7 farklı kurutma tekniği uygulanmış ve analizler yapılmıştır. Polifenoller içeriği ve antioksidan kapasite en çok dondurarak kurutma ve gölgede kurutma yöntemlerinde bulunurken, en az infrared kurutmada bulunmuştur.²² *S. rebudiana*'nın sulu yaprak ekstrektinin antioksidan aktivitesinin araştırılması için yapılan bir çalışmada, sulu ekstrektin DPPH aktivitesi, konsantrasyonla doğru orantılı olarak artış göstermiştir. Sulu ekstrektin ve askorbik asitin DPPH radikal temizleme deneyinde IC50 (DPPH radikallerinin %50 inhibisyonu için gerekli konsantrasyon) değerleri sırasıyla 83,45 ve 26,75 µg/mL bulunmuştur. Sulu ekstrekt aynı zamanda hidroksil radikali, nitrik oksit ve süperoksit anyonlarını da inhibe etmiştir, IC50 değerleri sırasıyla 100,86, 98,73 ve 100,86 µg/mL'dir.²³ Daha önce yapılan bir çalışmada ise etanolik yaprak ekstrektinin IC50'si 93,46 bulunurken, başka bir çalışmada metanolik yaprak ekstrektinin IC50 değeri 904,4 bulunmuştur.^{18,24} Meksika'da yetişen 2 farklı *S. rebaudiana* türünün içerdiği fitokimyasallar ve antioksidan özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, ekstrektlerin top-

lam pigment, toplam fenolik ve flavonoid madde içeriğinin sırasıyla 17,7-24,3 mg/g, 28,7-28,4 mg/g ve 39,3-36,7 mg/g arasında değiştiği bulunmuştur.²⁵ Criolla türünün daha yüksek pigment ve flavonoid içeriğine sahip olduğu bildirilmiştir. TEAC 618,5-623,7 mM/mg arasında ve DPPH renk giderme testi %86,4-84,3 arasında değişmekte olup, çeşitler arasında önemli bir fark gözlenmemiştir. İndirgeme gücü %85,2-86 arasında değişmiştir. Şelatlama aktivitesi Cu²⁺ için %57,3-59,4 ve Fe²⁺ için %52,2-54,4 arasında değişmekte olup, çeşitler arasında önemli bir fark saptanmamıştır.²⁵ Yapılan bir çalışmada, yaprakların vitamin analizinde folik asit majör komponent (52,18 mg/100 g) olarak bulunmuş ve onu C vitamini takip etmiştir. Yaprakların sulu ekstraktlarında toplam fenolik ve flavonoidler sırasıyla 130,76 µg kateşin ve 15,64 µg kuersetin olarak bulunmuştur.²⁰ Diğer bir çalışmada bitkinin gövde, yaprak, kök ve çiçek gibi bölümlerinden kök ekstraktı en yüksek TEAC radikalini süpürme aktivitesi (64,23 mM) gösterirken, yaprak, gövde, çiçek sırasıyla 56,26, 49,28 ve 46,49 mM aktivite göstermişlerdir. Ayrıca kök ekstraktı en yüksek süperoksit dismutaz, katalaz ve peroksidaz enzimatik test aktivitelere sahip olduğu görülmüştür.²⁶ Ayrıca tuzluluk, gübre dozu, H₂O₂ (hidrojen peroksit) stresi, ışık ve pH gibi kültür koşulları da antioksidan aktiviteyi etkileyen diğer etmenlerdir.²⁷

ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİĞİ

Antimikrobiyal özellik gösteren bileşikler, genellikle ikincil metabolitler olan fenoller ve fenollerin oksijen ikame edilmiş türevleri olarak bitkilerde bulunmaktadır. Bitkilerde antimikrobiyal aktiviteden sorumlu olan başlıca bileşikler; flavonoidler, fenolik asitler, fenolikler, kumarinler, taninler, saponinler, kuinonlar, alkaloidler ve terpenoidler olarak kabul edilir.²⁸

Doğal antimikrobiyal maddelerin etki mekanizmaları tamamen aydınlatılamamıştır. Fenoliklerin ve terpenoidlerin hücre zarını parçaladığı, flavonoidlerin metal şelasyonuna sebep olduğu, alkaloidler ve kumarinlerin genetik materyali etkileyerek mikroorganizma gelişimini inhibe ettiği bilinmektedir.²⁹

Stevya yapraklarından elde edilen farklı ekstraktların antimikrobiyal özelliklerinin gösterildiği bir çalışmada, stevyanın ham su yaprağı ekstraktının test

edilen tüm bakteri ve mantar türlerine karşı etkili olduğu bulunmuştur. Metanol ve kloroformla hazırlanan ham yaprak ekstraktlarının, *Escherichia coli*, *Streptococcus mutans*, *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus* gibi test edilen tüm bakterilere karşı antibakteriyel etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Öte yandan bu ekstraktların, antifungal etkilerinin kısıtlı olduğu görülürken, kloroform ekstraktının *Aspergillus niger*, *Curvularia lunata*, *Sclerotonia minor*, *Rhizopus*, *Alternaria alternate* ve *Microsporium gypsum* olmak üzere 6 farklı mantar türünden sadece *S. minor*'a karşı etkili olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde metanol ekstraktı 6 mantar türünden sadece *S. minor* ve *C. Lunata*'ya karşı etki etmiştir.³⁰

Benzer şekilde yürütülen bir çalışmada, stevya yapraklarının sulu ekstraktının da antibakteriyel özelliklerden yoksun olduğu, ancak antifungal ve antimaya özellikler gösterdiği bulunmuştur. Aseton, kloroform ve etil asetat ekstraktlarının hepsi, *Aeromonas hydrophila*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Vibrio cholera*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton*, *E.coli B.subtilis* ve *S.aureus*'a karşı antimikrobiyal özellikler sergilemiştir.³¹ Ekstraktların antibakteriyel özellikleri "inhibisyon bölgesi" ölçülerek değerlendirilirken, antifungal ve antimaya özellikleri, "miselyal büyüme" ölçülerek değerlendirilmiştir.³¹ Diğer bir çalışmada, yabani stevya ekstraktlarının (sulu, etanolik ve alkolik), *Enterococcus facium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus cereus* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi 4 farklı patojenik bakteri üzerinde antimikrobiyal aktivitesini bildirmişlerdir. Test edilen 3 stevya ekstraktı arasından alkolik ekstrakt, daha yüksek antibakteriyel özellik sergilemiştir.³² Stevyanın antimikrobiyal ve antioksidan özelliklerinin olası bir uygulaması, ekstraktların somon ezmesi ve diğer deniz ürünlerinde koruyucu olarak kullanılmasıdır.³³

S. rebaudiana'nın antimikrobiyal potansiyelinin araştırıldığı başka bir çalışmada, yaprakların su, etanol, aseton, sikloheksan, petrol eteri ve kloroformda ekstraktı elde edilmiş ve gıdalarda bozulmaya neden olan mantar izolatlarından *A. niger*, *Alternaria solani*, *Penicillium chrysogenum*, *Helminthosporium solani* ve bakteri izolatlarından ise *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *B. subtilis*, *Proteus mirabilis*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'ya karşı test edilmiştir. 250 µg/mL petrol

eteri ekstraktı (minimum inhibitör konsantrasyon) petri plaklarında *E. coli* test mikroorganizmasının büyümesini tamamen engelleyecek kadar yeterli bulunmuştur (plak dilüsyon metodu ile). Bakterilerden *S. aureus* ve mantarlardan *Penicillium chrysogenum*, 4 ekstrakta karşı en yüksek duyarlılık aralığını göstermiş; su, petrol eteri, sikloheksan ve kloroform, ancak *B. Subtilis*'in aseton ve petrol eteri ekstraktı haricinde hepsine karşı en yüksek dirence sahip olduğu bulunmuştur. Petrol eteri ekstraktı en yüksek antimikrobiyal potansiyele sahip bulunurken, etanol ve sikloheksan ekstraktları en düşük bulunmuştur.³³ *Stevia rebaudiana* yapraklarının su, metanol, etil asetat ve hekzanla hazırlanan ekstraktlarının *B. subtilis*, *S. aureus*, *Micrococcus luteus*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, *Bacillus megaterium*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, maya, *A. niger* ve *Rhizopus oligosporus* mikroorganizmaları üzerinde antimikrobiyal aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada ise sulu yaprak ekstraktı sadece *B. subtilis* ve *S. aureus* üzerinde etki göstermiştir. Metanol ekstraktı, *P. aeruginosa*'ya karşı en yüksek inhibisyon bölgesini gösterirken, *S. aureus* ve mayaya karşı minimum inhibisyon bölgesi bulunmuştur. *B. megaterium* ve mayanın sırasıyla etil asetat ve hekzan ekstraktlarına karşı oldukça duyarlı olduğu bulunurken, *B. subtilis* ve *A. niger* sırasıyla hekzan ve etil asetat ekstraktlarına karşı en az düzeyde duyarlı olduğu bulunmuştur. Hekzan ekstraktı, test edilen mikroorganizmalar arasında mayaya karşı en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi göstermiştir.¹⁰

ANTİDİYABETİK ÖZELLİĞİ

Diabetes mellitus, insülin direnci, insülin sekresyonunda bozukluk veya her 2'sinin bir sonucu olarak hiperglisemiyle karakterize metabolik bir bozukluktur.³⁴ Diyabetli kişiler, ketoasidoz veya ketotik olmayan hiperosmolar durum, retinopati, nefropati, nöropati ve ayrıca kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalıklar dâhil olmak üzere akut ve uzun vadeli sağlık komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır.³⁵ Bu nedenle diyabetin, erken teşhis ve tedavisi öncelikli amaç olmalıdır.

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada steviosit uygulaması, kontrollere kıyasla Tip 1 ve Tip 2 diyabetik sıçan modellerinde glukoz seviyesinin

düşürülmesinde doza bağlı bir etki gösterirken, aynı zamanda diyabetik olmayanlarda glukoz tolerans testi sırasında kan glukozunun artışında azalma sağlamıştır. Steviositin kan glukozu seviyelerinin düzenlenmesini tek başına glukoz kullanımının artırılması yoluyla sağlamaz. Aynı zamanda, glukoneogenez için hız sınırlayıcı bir enzim olan fosfoenol pirüvat karboksikinas enziminin doza bağımlı olarak gen ekspresyonunu azaltarak düzenlemektedir.³⁶ Benzer sonuçlar başka bir çalışmada da gösterilmiştir. Sıçanlar, bir diyabetojen ajan olarak bilinen streptozotisin enjekte edilmeden önce stevya yapraklarından elde edilen tozla beslenmişlerdir. Bunun sonucunda sıçanlar, polifaji ve kilo kaybı gibi daha az diyabetik semptom göstermişlerdir. Aynı zamanda, tedavi edilmeyen diyabetik sıçanlara kıyasla hiperglisemi daha az gözlenmiştir. Bu çalışma, stevya yaprak tozu ve polifenol ekstraktının, Tip 1 diyabetli sıçanlarda pankreatik β hücrelerinden insülin salınımını ve hücrel insülin hassasiyetini artırdığı, Tip 2 diyabetli sıçanlarda glukoz toleransını geliştirdiği bildirilmiştir.³⁷ Stevyanın, kan glukoz seviyesini azaltmasının bir başka olası mekanizması ise diyet karbonhidratlarının sindiriminde görevli olan α -amilaz ve α -glikosidaz enzim aktivitesini inhibe etmesidir. Böylece diyabetli hastalarda kan glukoz seviyelerinin yönetiminde yardımcı olabilmektedir. Meksika'nın 2 farklı bölgesinden toplanan stevya bitkilerinin gövde ve yapraklarının, sulu ve etanolik ekstraktları üzerinde yapılan in vitro bir çalışmada bitkinin etanolik gövde ekstraktları, α -amilaz (sırasıyla %52,85 ve %86,78) ve α -glukozidaz (sırasıyla %94,53 ve %91,73) enzim aktivitesini yüksek derecede inhibe ettiği bulunmuştur.³⁸ Yapılan başka bir in vitro çalışmada stevya yapraklarının, sulu ve etanolik ekstraktları arasından sulu ekstrakt, sentetik ilaç olan akarboz ile karşılaştırıldığında en önemli α -amilaz inhibitör aktivitesi göstermiştir. Stevyanın IC50 değeri 8,63 $\mu\text{g}/\text{mL}$ iken; akarbozun IC50 değeri 13,73 $\mu\text{g}/\text{mL}$ olarak bulunmuştur.¹³

2017 yılında yapılan bir çalışmada, *S. rebaudiana* yapraklarından elde edilen kristallerin allok-sanla indüklenmiş sıçanlar üzerine antidiyabetik etkisi araştırılmıştır. Çalışmada diyabetik ratların 500

mg/kg stevya kristalleriyle tedavisinin, vücut ağırlık kaybını artırdığı ve kan glukoz seviyelerini önemli derece ($p<0,01$) azalttığı bulunmuştur. Histopatoloji çalışmasında stevya kristallerinin, böbrek ve pankreas organlarındaki hasarı hafif derecede gidererek, bu 2 organ üzerine koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir.³⁹ Başka bir çalışmada stevya yapraklarından steviofetanozid, kukilozid, salidrohid, ikarizid D ve tirozol olmak üzere 5 feniletanoid glikoziti tespit edilmiştir. Bunlardan steviophethanozidin yeni bir bileşik olduğu belirtilmiştir. Zayıf toksisiteye sahip olmasının yanı sıra steviophethanoside, sıçan INS-1 adacık hücreleri üzerinde önemli bir uyarıcı etki göstermiştir ve bu nedenle güvenli hipoglisemik bileşik olabileceği bildirilmiştir.¹⁴ Bu bileşiğin, hipoglisemik etkisinin doğrulanması için başka çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca gelecekte yapılacak çalışmalarda stevyadan elde edilebilecek başka bileşiklerin de bu hipoglisemik potansiyelle sinerjik etkileri araştırılması gerekmektedir. Benzer bir çalışmada, *S. rebaudiana* yapraklarının sulu ekstraktlarının streptozotocinle indüklenmiş albino sıçanlar üzerinde antidiyabetik etkisi araştırılmıştır. Sekiz haftalık stevya alımı sonucunda rastgele kan glukoz seviyeleri, açlık kan glukozu ve glikolize hemoglobin (HbA1c) önemli derecede azalırken, insülin ve karaciğer glikojen seviyeleri diyabetik sıçanlarda, diyabetik ve diyabetik olmayan kontrol sıçanlarına göre anlamlı olarak iyileşmiştir.⁴⁰ Yapılan bir çalışmada stevya, aspartam veya sükroz ön yüklemesinin, besin alımı, doygunluk ve postprandiyal glukoz ve insülin seviyeleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Stevya ön yüklemesi yapılan bireylerde, postprandiyal glukoz ve postprandiyal insülin seviyeleri; aspartam veya sükroz ön yüklemesi yapılan bireylere göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.⁴¹ Başka bir çalışmada, diyabetli hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Bir grup kontrol grubu olarak belirlenirken; diğer gruba stevya yaprak tozu verilmiştir. Stevya yaprak tozunun 60 gün tüketimi sonucunda müdahale grubunda, kontrol grubuna göre açlık kan glukozu ve postprandiyal kan glukoz seviyeleri anlamlı olarak azalmıştır.⁴² Ancak yapılan insan çalışmaları sınırlıdır. Stevyanın hipoglisemik etkisinin doğrulanması için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

SONUÇ

S. rebaudiana, biyoaktif bileşikler bakımından zengin bir bitkidir. Tatlı tadı, sahip olduğu steviol glikozitlerinden kaynaklanır. Tatlandırıcı olarak kalori içermez, toksik değildir ve gıda sanayinde birçok fonksiyonel özelliklere sahiptir. Tatlı glikozitler dışında stevya; vitaminler, mineraller, esansiyel amino asitler, yağ asitleri ve glikozidik olmayan labdan yapısındaki diterpenler, flavonoidler, fenolik bileşikler, ham lif, fitosteroller, klorojenik asitler, triterpenler ve hidrokarbonlar gibi diğer yararlı biyoaktif bileşikler de içermektedir. *S. rebaudiana* ekstraktlarının, yüksek fitokimyasal içeriklerinden dolayı in vitro ve in vivo çalışmalarda antioksidan, antimikrobiyal ve antidiyabetik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Stevyanın antioksidan etkisi başlıca; fenolik bileşikler, taninler, flavonoidler ve C vitamini gibi biyoaktif bileşikler yüksek konsantrasyonlarda içermesinden kaynaklanır. Vücudu serbest radikal hasarına karşı korur. Stevyanın içerdiği fenolik bileşikler ve terpenoitlerin hücre zarını parçalayarak, alkaloitler ve kumarinlerin ise genetik materyali etkileyerek mikroorganizma gelişimini inhibe eder ve böylelikle antimikrobiyal etki gösterir. Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda insülin salınımını ve hücresel insülin hassasiyetini artırarak, glikoz tolerasyonunu iyileştirerek, açlık kan glukozu ve postprandiyal kan glukoz seviyelerini azaltarak, diyabet üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ancak yapılan insan çalışmaları yetersizdir. Stevyanın, çeşitli hastalıklar ve sağlık üzerine etkilerinin doğrulanması, besin ve ilaç sanayisinde kullanımının yaygınlaşması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite

üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, birliktelik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Zeynep Kalaycı, Hülya Kamarlı Altun, Ahmet Yılmaz Çoban; **Tasarım:** Zeynep Kalaycı, Hülya Kamarlı Altun,

Ahmet Yılmaz Çoban; **Denetleme/Danışmanlık:** Hülya Kamarlı Altun, Ahmet Yılmaz Çoban; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Zeynep Kalaycı; **Analiz ve/veya Yorum:** Zeynep Kalaycı, Hülya Kamarlı Altun, Ahmet Yılmaz Çoban; **Kaynak Taraması:** Zeynep Kalaycı; **Makalenin Yazımı:** Zeynep Kalaycı, Hülya Kamarlı Altun, Ahmet Yılmaz Çoban; **Eleştirel İnceleme:** Hülya Kamarlı Altun, Ahmet Yılmaz Çoban.

KAYNAKLAR

- Faydaoğlu E, Sürücüoğlu MS. Tıbbi ve aromatik bitkilerin antimikrobiyal, antioksidan aktiviteleri ve kullanım olanakları. [Medical and aromatic plants' antimicrobial, antioxidant activities and use opportunities]. Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2013;6(2):233-65. [Link]
- Lemus-Mondaca R, Vega-Gálvez A, Zura-Bravo L, Ah-Hen K. Stevia rebaudiana Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: a comprehensive review on the biochemical, nutritional and functional aspects. Food Chem. 2012;132(3):1121-32. [Crossref] [PubMed]
- Ferrazzano GF, Cantile T, Alcidi B, Coda M, Ingenito A, Zarrelli A, et al.. Is Stevia rebaudiana Bertoni a non cariogenic sweetener? A review. Molecules. 2015;21(1):E38. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wölwer-Rieck U. The leaves of Stevia rebaudiana (Bertoni), their constituents and the analyses thereof: a review. J Agric Food Chem. 2012;60(4):886-95. [Crossref] [PubMed]
- Momtazi-Borojeni AA, Esmaili SA, Abdollahi E, Sahebkar A. A Review on the pharmacology and toxicology of steviol glycosides extracted from Stevia rebaudiana. Curr Pharm Des. 2017;23(11):1616-22. [Crossref] [PubMed]
- Goyal SK, Samsher Goyal RK. Stevia (Stevia rebaudiana) a bio-sweetener: a review. Int J Food Sci Nutr. 2010;61(1):1-10. [Crossref] [PubMed]
- Gamboa F, Chaves M. Antimicrobial potential of extracts from Stevia rebaudiana leaves against bacteria of importance in dental caries. Acta Odontol Latinoam. 2012;25(2):171-5. [PubMed]
- Ahmad J, Khan I, Blundell R, Azzopardi J, Mahomoodally FM. Stevia rebaudiana Bertoni.: an updated review of its health benefits, industrial applications and safety. Trends in Food Science & Technology. 2020;100:177-89. [Crossref]
- De S, Mondal S, Banerjee S. Stevioside: Technology, Applications and Health. 1st ed. John Wiley & Sons; 2013. [Crossref]
- Komissarenko NF, et al. Diterpene glycosides and phenylpropanoids of Stevia rebaudiana Bertoni. Rast Res. 1994;1(2):53-64. [Link]
- Abou-Arab AE, Abou-Arab AA, Abu-Salem MF. Physico-chemical assessment of natural sweeteners steviosides produced from Stevia rebaudiana Bertoni plant. African Journal of Food Science. 2010;4(5):269-81. [Link]
- Lee S, Kim H, Kang JW, Kim JH, Lee DH, Kim MS, et al. The biflavonoid amentoflavone induces apoptosis via suppressing E7 expression, cell cycle arrest at sub-G1 phase, and mitochondria-emanated intrinsic pathways in human cervical cancer cells. J Med Food. 2011;14(7-8):808-16. [Crossref] [PubMed]
- Zaidan UH, Mohamad Zen NI, Amran ZA, Shamsi S, Abd Gani SS. Biochemical evaluation of phenolic compounds and steviol glycoside from Stevia rebaudiana extracts associated with in vitro antidiabetic potential. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology. 2019;18:101049. [Crossref]
- He J, Zhu NL, Kong J, Peng P, Li LF, Wei XL, et al. A newly discovered phenylethanoid glycoside from Stevia rebaudiana Bertoni affects insulin secretion in Rat INS-1 Islet β Cells. Molecules. 2019;24(22):4178. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Zhao L, Yang H, Xu M, Xin W, Wang C, Lian Y, et al. Stevia residue extract ameliorates oxidative stress in d-galactose-induced aging mice via Akt/Nrf2/HO-1 pathway. Journal of Functional Foods. 2019;52:587-95. [Crossref]
- National Center for Complementary and Integrative Health [Internet]. [Erişim tarihi: 30.08.2020]. Antioxidants: in depth. Erişim linki: [Link]
- Gökpinar Ş, Koray T, Akçiçek E, Gökşan T, Durmaz Y. Algal antioksidanlar. [Algal antioxidants]. Su Ürünleri Dergisi. 2006;23(1):85-9. [Link]
- Tadhani MB, Patel VH, Subhash R. In vitro antioxidant activities of Stevia rebaudiana leaves and callus. Journal of Food Composition and Analysis. 2007;20(3):323-9. [Crossref]
- Ahmad N, Fazal H, Abbasi BH, Farooq S. Efficient free radical scavenging activity of Ginkgo biloba, Stevia rebaudiana and Parthenium hysterophorus leaves through DPPH (2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl). International Journal of Phytomedicine. 2010;2(3):231-9 [Link]
- Kim IS, Yang M, Lee OH, Kang SN. The antioxidant activity and the bioactive compound content of Stevia rebaudiana water extracts. LWT-Food Science and Technology. 2011;44(5):1328-32. [Crossref]
- Bender C, Graziano S, Zimmermann BF. Study of Stevia rebaudiana Bertoni antioxidant activities and cellular properties. Int J Food Sci Nutr. 2015;66(5):553-8. [Crossref] [PubMed]
- Lemus-Mondaca R, Vega Galvez A, Rojas P, Stucken K, Delporte C, Valenzuela-Barra G, et al. Antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory potential of Stevia rebaudiana leaves: effect of different drying methods. Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants. 2018;11:37-46. [Crossref]
- Shukla S, Mehta A, Mehta P, Bajpai VK. Antioxidant ability and total phenolic content of aqueous leaf extract of Stevia rebaudiana Bert. Exp Toxicol Pathol. 2012;64(7-8):807-11. [Crossref] [PubMed]
- Shukla S, Mehta A, Bajpai VK, Shukla S. In vitro antioxidant activity and total phenolic content of ethanolic leaf extract of Stevia rebaudiana Bert. Food Chem Toxicol. 2009;47(9):2338-43. [Crossref] [PubMed]
- Ruiz Ruiz JC, Moguel Ordoez YB, Matus Basto Á, Segura Campos MR. Antioxidant capacity of leaf extracts from two Stevia rebaudiana Bertoni varieties adapted to cultivation in Mexico. Nutr Hosp. 2014;31(3):1163-70. [PubMed]
- Singh S, Garg V, Yadav D, Beg MN, Sharma N. In vitro antioxidative and antibacterial activities of various parts of Stevia rebaudiana (Bertoni). International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2012;4(3):468-73. [Link]
- Shahverdi MA, Tabatabaei H. Morpho-physiological response of stevia (stevia rebaudiana bertoni) to salinity under hydroponic culture condition (a case study in Iran). Appl Ecol Environ Res. 2018;16(1):17-28. [Crossref]

28. Gyawali R, Ibrahim SA. Natural products as antimicrobial agents. *Food Control*. 2014;46:412-29. [[Crossref](#)]
29. Şengün Yİ, Yücel E. Yabani meyvelerin antimikrobiyal özellikleri. [Antimicrobial properties of wild fruits]. *Biological Diversity and Conservation*. 2015;8(1):69-77. [[Link](#)]
30. Debnath M. Clonal propagation and antimicrobial activity of an endemic medicinal plant *Stevia rebaudiana*. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2008;2(2):45-51. [[Link](#)]
31. Jayaraman S, Manoharan MS, Illanchezian S. In-vitro antimicrobial and antitumor activities of *Stevia rebaudiana* (Asteraceae) leaf extracts. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2008;7(4):1143-9. [[Crossref](#)]
32. Abdel-Fattah SM, Badr AN, Abu Seif FAH, Mohamed Ali S, Ahmed Hassan R. Antifungal and anti-mycotoxigenic impact of eco-friendly extracts of wild stevia. *Journal of Biological Sciences*. 2018;18(8):488-99. [[Crossref](#)]
33. Ortiz-Viedma J, Romero N, Puente L, Burgos K, Toro M, Ramirez L, et al. Antioxidant and antimicrobial effects of stevia (*Stevia rebaudiana* Bert.) extracts during preservation of refrigerated salmon paste. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2017;119(10):1600467. [[Crossref](#)]
34. World Health Organization [Internet]. © 2020 WHO. [Erişim tarihi: 01.09.2020]. Diabetes. Erişim linki: [[Link](#)]
35. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: World Health Organization; 1999. [[Link](#)]
36. Chen TH, Chen SC, Chan P, Chu YL, Yang HY, Cheng JT. Mechanism of the hypoglycemic effect of stevioside, a glycoside of *Stevia rebaudiana*. *Planta Med*. 2005;71(2):108-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Shivanna N, Naika M, Khanum F, Kaul VK. Antioxidant, anti-diabetic and renal protective properties of *Stevia rebaudiana*. *J Diabetes Complications*. 2013;27(2):103-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Carrera-Lanestosa A, Coral-Martínez T, Ruiz-Ciau D, Moguel-Ordoez Y, Segura-Campos MR. Phenolic compounds and major steviol glucosides by HPLC-DAD-RP and in vitro evaluation of the biological activity of aqueous and ethanolic extracts of leaves and stems: *S. rebaudiana* Bertoni (creole variety INIFAP C01) *S. rebaudiana* Bertoni (creole variety INIFAP C01): Bioactive compounds and Functionality. *International Journal of Food Properties*. 2020;23(1):199-212. [[Crossref](#)]
39. Das SR, Istiak ASME, Hazra P, Habiba U, Bhuiyan MKH, Rafiq K. Effects of crystal derived from *Stevia rebaudiana* leaves on alloxan induced type-1 diabetic mice. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2017;17(2):1-11. [[Crossref](#)]
40. Ahmad U, Ahmad RS. Anti diabetic property of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):179. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geiselman P, et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite*. 2010;55(1):37-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Ritu M, Nandini J. Nutritional composition of *Stevia rebaudiana*, a sweet herb, and its hypoglycaemic and hypolipidaemic effect on patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Sci Food Agric*. 2016;96(12):4231-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]