

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI

**ANADOLU'DA MİDE RAHATSIZLIKLARINA KARŞI
KULLANILAN HALK İLAÇLARINDAN *PHLOMIS*
GRANDIFLORA H.S THOMPSON ÜZERİNDE
ARAŞTIRMALAR**

FİTOTERAPİ PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Emrah TATAR

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İlhan GÜRBÜZ

ANKARA
Eylül 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI

**ANADOLU'DA MİDE RAHATSIZLIKLARINA KARŞI
KULLANILAN HALK İLAÇLARINDAN *PHLOMIS*
GRANDIFLORA H.S THOMPSON ÜZERİNDE
ARAŞTIRMALAR**

FİTOTERAPİ PROGRAMI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Emrah TATAR

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İlhan GÜRBÜZ

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından
EF-02/2006-22 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
Eylül 2009

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

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

Tez Savunma Tarihi : 14/09/2009

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

**Prof. Dr. Erdem Yeşilada
Yeditepe Üniversitesi**

**Doç.Dr. İlhan GÜRBÜZ
Gazi Üniversitesi**

İÇİNDEKİLER

Kabul ve onay	I
İçindekiler	I I
Şekiller	V
Tablolar	VI
Kısaltmalar	VII
Önsöz	IX

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

2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BOTANİK BÖLÜM	4
2.1.1. Lamiaceae (Labiatae) Familyası	4
2.1.2. <i>Phlomis</i> L. Cinsi	4
2.1.2.1. <i>Phlomis</i> türlerine ülkemizde verilen isimler	7
2.1.3. <i>Phlomis grandiflora</i> H.S. Thompson	8
2.2. KİMYASAL BÖLÜM	11
2.2.1. <i>Phlomis grandiflora</i> Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar	11
2.2.2. Diğer <i>Phlomis</i> Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar	15
2.2.2.1. Fenilpropanoitler	15
2.2.2.2. İridoitler	18
2.2.2.3. Flavonoitler	20
2.2.2.4. Terpenler	22
2.2.2.5. Lignanlar	26
2.2.2.6. Diğer Bileşikler	27
2.3. <i>PHLOMIS</i> TÜRLERİNİN KULLANILIŞI VE BİYOLOJİK ETKİLERİ ÜZERİNDEKİ ÇALIŞMALAR	29

2.3.1. <i>Phlomis</i> Türlerinin Kullanılışı	29
2.3.2. <i>Phlomis</i> Türlerinin Biyolojik Etkileri Üzerinde Yapılan Çalışmalar	31
2.3.2.1. Antibakteriyal, antifungal ve antiviral etki	31
2.3.2.2. Antiprotozoal etki	35
2.3.2.3. Antioksidan etki	36
2.3.2.4. Antinosiseptif, antienflamatuvar ve antianjiojenik etki	38
2.3.2.5. Antimutajenik etki	40
2.3.2.6. Antiartrit etki	40
2.3.2.7. Antiallerjik etki	40
2.3.2.8. Antiülserojenik etki	41
2.3.2.9. Asetilkolinesteraz inhibitörü etki	41
2.3.2.10. Antidiyabetik etki	42

3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Gereç	43
3.2. Yöntem	43
3.2.1. Kimyasal çalışmalar	43
3.2.1.1. Materyalin ekstraksiyonu	43
3.2.1.2. Materyalin fraksiyonlanması	44
3.2.2. Biyolojik aktivite çalışmaları	49
3.2.2.1. Deney hayvanlarının hazırlanması	49
3.2.2.2. Deney numunelerinin hazırlanması	50
3.2.2.3. Etanolle oluşturulan gastrik ülser yöntemi	50
3.2.2.4. Midelerin incelenmesi ve ülser indeksi tayini	51
3.2.2.5. İstatistiksel değerlendirme	54

4. BULGULAR	55
4.1. Hazırlanan Fraksiyonların Miktar ve Verimleri	55
4.2. Biyolojik Aktivite Tayini Bulguları	56
5. SONUÇ ve TARTIŞMA	58
6. ÖZET	64
7. SUMMARY	65
8. KAYNAKLAR	66
9. ÖZGEÇMİŞ	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	<i>Phlomis grandiflora</i> H.S.Thompson var. <i>grandiflora</i> 'nın habitat ve genel görünüşü	9
Şekil 2:	<i>Phlomis grandiflora</i> H.S.Thompson var. <i>grandiflora</i>	10
Şekil 3:	<i>Phlomis grandiflora</i> 'da bulunan bazı fenilpropanoit glikozitlerinin kimyasal yapısı	12
Şekil 4:	<i>Phlomis grandiflora</i> 'da bulunan bazı iridoit glikozitlerinin kimyasal yapısı	13
Şekil 5:	<i>Phlomis grandiflora</i> 'dan elde edilen uçucu yağlarda bulunan bileşiklerden germakren D, β -karyofillen ve bisiklogermakrenin kimyasal yapısı	14
Şekil 6:	<i>Phlomis</i> türlerinde bulunan bazı iridoit glikozitlerinin kimyasal yapısı	19
Şekil 7:	<i>Phlomis</i> türlerinde bulunan bazı flavonoit türevi bileşiklerin kimyasal yapısı	21
Şekil 8:	<i>Phlomis</i> türlerinin uçucu yağlarında bulunan başlıca terpenik yapıdaki bileşiklerden α -pinen, limonen, linalol ve timolün kimyasal yapısı	25
Şekil 9:	<i>Phlomis</i> türlerinde bulunan lignanlardan siringaresinol 4'-O- β -D-glikopiranozitin kimyasal yapısı	27
Şekil 10:	<i>P. grandiflora</i> var. <i>grandiflora</i> 'nın sıvı-sıvı ekstraksiyon şeması	48
Şekil 11:	Bitkiden sıvı-sıvı ekstraksiyonla hazırlanan fraksiyonların sıçanlarda etanol ülseri modeli üzerindeki gastroprotektif etkileri	57

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: <i>Phlomis</i> türlerine ülkemizde verilen isimler	7
Tablo 2: <i>Phlomis grandiflora</i> üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda elde edilen maddeler	11
Tablo 3: <i>Phlomis</i> türlerinde tespit edilmiş olan fenilpropanoitler	15
Tablo 4: <i>Phlomis</i> türlerinde tespit edilmiş olan iridoit türevi bileşikler	18
Tablo 5: <i>Phlomis</i> türlerinde tespit edilmiş olan flavonoit türevi bileşikler	20
Tablo 6: <i>Phlomis</i> türlerinin uçucu yağlarında tespit edilmiş olan başlıca terpenik yapıdaki bileşikler	22
Tablo 7: <i>Phlomis</i> türlerinin diğer kısımlarından tespit edilmiş olan terpenik yapıdaki bileşikler	24
Tablo 8: <i>Phlomis</i> türlerinde tespit edilmiş olan lignanlar	26
Tablo 9: <i>Phlomis</i> türlerinde tespit edilmiş olan diğer bileşikler	28
Tablo 10: <i>Phlomis</i> türlerinin yurdumuzda tedavi amacı ile kullanılışları	29
Tablo 11: <i>Phlomis</i> türlerinin çeşitli ülkelerde tedavi amacı ile kullanılışları	30
Tablo 12: Bitkiden hazırlanan ana ekstrenin sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile elde edilen fraksiyonların miktar ve verimleri	55
Tablo 13: Bitkiden sıvı-sıvı ekstraksiyonla hazırlanan fraksiyonların sıçanlarda etanol ülseri modeli üzerindeki gastroprotektif etkileri	56

KISALTMALAR

BuOH	: n-Bütanol
CHCl ₃	: Kloroform
Ç	: Çiçek
ÇT	: Çiçekli toprak üstü kısım
DPPH	: Difenil pikril hidrazil
EtOAc	: Etilasetat
EtOH	: Etanol
Fr	: Fraksiyon
GC/MS	: Gaz Kromatografisi Kütle Spektrometresi (Gas chromatography-Mass spectrometry)
Hek	: n-Hekzan
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus)
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
K	: Kök
MeOH	: Metanol
MIC	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon (Minimum Inhibitory Concentration)
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (Nuclear Magnetic Resonance Spectrometry)
PG	: <i>Phlomis grandiflora</i> H.S.Thompson var. <i>grandiflora</i>
PG-BuOH	: <i>Phlomis grandiflora</i> H.S.Thompson var. <i>grandiflora</i> 'nın %80'lik etanol ekstresinin sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile elde edilen n-bütanol fraksiyonu
PG-CHCl ₃	: <i>Phlomis grandiflora</i> H.S.Thompson var. <i>grandiflora</i> 'nın %80'lik etanol ekstresinin sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile elde edilen kloroform fraksiyonu

- PG-EtOAc : *Phlomis grandiflora* H.S.Thompson var. *grandiflora*'nın
%80'lik etanol ekstresinin sıvı-sıvı ekstraksiyonu
ile elde edilen etilasetat fraksiyonu
- PG-EtOH : *Phlomis grandiflora* H.S.Thompson var. *grandiflora*'nın
%80'lik etanol ekstresi
- PG-Hek : *Phlomis grandiflora* H.S.Thompson var. *grandiflora*'nın
%80'lik etanol ekstresinin sıvı-sıvı ekstraksiyonu
ile elde edilen n-hekzan fraksiyonu
- PG-K.H₂O : *Phlomis grandiflora* H.S.Thompson var. *grandiflora*'nın
%80'lik etanol ekstresinin sıvı-sıvı ekstraksiyonundan
sonra kalan su fraksiyonu
- TÜ : Toprak üstü kısım
- Y : Yaprak

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca gece gündüz demeden bana yardımcı olan, her zaman ilham aldığım ve alacağım değerli hocam Doç.Dr. İlhan Gürbüz'e katkılarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Biz genç eczacılara her zaman örnek olan, eczacılık mesleğini sevdiren ve tezimde değerli katkılarını esirgemeyen Eczacılık Meslek Bilimleri Bölüm Başkanı değerli hocamız Prof.Dr. Ekrem Sezik'e teşekkür ederim.

Bana her zaman güvendiği ve destek olduğu için Fakültemizin Dekanı ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Turhan Baykal'a teşekkür ederim.

Tezimin botanik bölümündeki değerli katkılarından dolayı Dr.Ecz. Ayşe Mine Gençler Özkan hocama (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Botanik Anabilim Dalı) teşekkürü bir borç bilirim.

Desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen Farmakognozi Anabilim Dalı Öğretim Üye ve Yardımcılarına teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim ve meslek hayatım boyunca bana sürekli destek olan anneme, babama, kardeşime ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Peptik ülserlerin tedavisinde, günümüzde çoğunlukla kuvvetli antisekretuvar ilaçlarla birlikte, *Helicobacter pylori*'nin inhibisyonuna yönelik antibiyotikler tedavi protokolünde yer almaktadır. Buna rağmen, kesin ve kalıcı bir tedavi her zaman mümkün olmamakta ve hastalık sıklıkla tekrarlamaktadır. *Helicobacter pylori*'nin inhibisyonu için kullanılan antibiyotiklere karşı meydana gelen direnç sorunu ise, sürekli yeni antibiyotik veya antibiyotik kürlerine ihtiyaç duyulmasına sebep olmaktadır. Günümüzde *Helicobacter pylori* tedavisinde kullanılabilecek antibiyotik seçeneği fazla değildir. İlave olarak tedavide kullanılan ilaçların çokluğu, yan etkileri, tedavi maliyeti gibi faktörler, daha güvenilir, etkili ve farklı mekanizmalarla birden çok tedavi edici etkiyi bünyesinde barındıran ilaçlara olan ihtiyacın devam ettiğini ortaya koymaktadır¹.

İlaç geliştirmede başvurulacak yollarından biri olan halk ilaçlarından hareketle ilaç geliştirme çalışmalarında, özellikle bitkisel kaynaklardan yararlanılmaktadır. Bu amaçla öncelikle başvurulması gereken yol, rastgele seçilen bitkilerin biyolojik etkisinin araştırılması yerine, halk arasında belirli rahatsızlıkların iyileştirilmesi veya hafifletilmesi için kullanılan doğal kaynakların, halkın kullandığı rahatsızlığı temsil edebilen uygun biyoaktivite yöntemleriyle biyolojik etkilerinin incelenmesidir.

Yurdumuzda halk arasında çeşitli hastalıkların tedavisinde pek çok halk ilacının kullanıldığı bilinmektedir^{2,3}. Bunlardan büyük bir kısmının sindirim sistemi şikâyetlerinde ve özellikle de peptik ülser ve benzeri rahatsızlıkların giderilmesi için kullanıldığı görülmektedir^{2,4-6}. Yörede “karağan çalısı, ayıkulağı” gibi isimlerle bilinen *Phlomis grandiflora*'nın da, Antalya-Akseki'de halk arasındaki mide

rahatsızlıklarının tedavisinde kullanıldığı bildirilmektedir⁴. Bitkinin sulu ve metanollü ekstrelerinin her ikisinin de sıçanlarda etanolle oluşturulan gastrik lezyonlar üzerinde son derece kuvvetli gastroprotektif etki gösterdiği daha önce tespit edilmiştir⁷.

Bu çalışmada, diğer *Phlomis* türleri ile birlikte özellikle *Phlomis grandiflora* bitkisinin botanik özellikleri, kimyasal yapısı, biyolojik aktivite çalışmaları, halk arasındaki kullanılışları ile ilgili bilgi birikiminin derlenmesi, *P. grandiflora*'dan %80'lik etanol ile bir ana ekstre hazırlanması, hazırlanan ana ekstrenin sıvı-sıvı ekstraksiyon tekniği ile fraksiyonlanması ve bu şekilde elde edilen fraksiyonlarının, etanol ülseri ile sıçanlarda oluşturulan gastrik ülserler üzerindeki biyolojik etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölüm üç ana başlık altında toplanmıştır. Birinci kısımda *Phlomis* cinsinin dahil olduğu Lamiaceae familyası, *Phlomis* cinsi, *Phlomis* türlerine ülkemizde verilen isimler ve *P. grandiflora* bitkisinin genel botanik özelliklerine dair bilgiler ve tayin anahtarı sunulmuştur. İkinci kısımda, önce *P. grandiflora*, ardından diğer *Phlomis* türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda bulunan maddeler, kimyasal gruplarına göre tablolar halinde sunulmuştur. Son kısımda ise *Phlomis* türlerinin kullanılış amaçları ve biyolojik etkileri üzerinde yapılan çalışmalar kısaca derlenmiştir.

2.1. BOTANİK BÖLÜM

2.1.1. Lamiaceae (Labiatae) Familyası

Otsu veya çalı şeklinde, genellikle glandular ve aromatik, gövde 4 köşeli veya değil. Yapraklar stipulasız, basit, bazen pinnat ve daima karşılıklı. Çiçek durumu, üst yaprak veya braktelerin koltuğunda temelde simoz ve genellikle yalancı bir halka şeklinde (vertisillastrum= yalancı vertisillat). Vertisillastrumlar gövde üzerinde spika, kapitulum, rasemoz ve simoz oluşturacak şekilde dizilebilir. Çiçekler ginodioik, hermafrodit veya steril-erkek (fonksiyonel olarak dişi). Brakteler net bir şekilde yapraklardan farklı veya benzer, brakteoller var veya yok. Kaliks genellikle üstte 3, altta 2 dişli kısımdan oluşan 5 loblu, nadiren lob ve dişler 1 ile 1, 1 ile 4 veya kaliks aktinomorf, damarlar 5-20. Korolla gamopetal, zigomorf ve genellikle belli belirsiz 2 loblu falkat, düz veya az çok konkav üst dudak (miğfer) ile 3 loblu alt dudağı olan bilabiat. Nadiren üst dudak körelmiş ve alt dudak 5 loblu veya 1 üst ve 4 alt loblu, veya korolla aktinomorf. Stamenler korollaya yapışık, 4 ve didinam veya 2 (ve genellikle staminodlar mevcuttur); arkadaki çift genellikle öndeki çiftten kısa; teka 2 veya 1 hücreli, paralel veya dışa yönelmiş şekilde, nadiren (*Salvia*'da) uzayan konnektif doku ile bölünmüş. Ovaryum üst durumlu, 2 karpelli, 4 ovüllü ve 4 loblu. Stilus ginobazik, nadiren değil, uçta ikiye ayrılmış. Meyve genelde 4 (nadiren daha az), kuru (çok nadir etli) küçük nuks şeklinde⁸.

2.1.2. *Phlomis* L. Cinsi

Çok yıllık bitki veya küçük çalılar şeklinde, piloz veya tomentoz, salgı tüyleri var veya yok. Salgı tüyleri stellattan, çok kolluya doğru değişen şekillerde. Yapraklar parçalanmamış, tam veya krenat-dentat. Çiçek yapraklarının koltuğundaki vertisillastrumlar az veya çok

çiçekli, sıkışık bir şekilde bir araya toplanmış veya aralıklı. Brakteol yok, az veya çok, subulattan ovata doğru değişen şekillerde. Kaliks tubulat veya dar kampanulat, 5-10 damarlı, 5 dişli, dişler eşit veya değil. Korolla 2 dudaklı, morumsu kırmızı, pembe veya sarı (bazen üst dudak esmerimsi), tüp kaliksi geçmez, tabanda halkalı veya içi tüysüz, üst dudak miğfer şeklinde, tepesinin ortasında girintili, alt parça yayık, 3 loblu. 4 stamenli, stamenler korollanın tamamen içinde veya dışa çıkmış halde, anterler çiftler halinde, teka dışa doğru yönelmiş şekilde, stilus eşit olmayan boyda dallanmış şekilde. Küçük nuks şeklindeki meyve üç köşeli, tüysüz veya kısa yumuşak tüylü⁸.

Phlomis cinsinin “Flora of Turkey and the East Aegean Islands” isimli esere göre memleketimizde 34 türü bulunmaktadır⁸. Aynı eserde *Phlomis* türleri için verilen tayin anahtarından konumuzu teşkil eden *Phlomis grandiflora*’ya şu şekilde ulaşılmaktadır⁸:

1. Korolla morumsu kırmızı veya pembe.

GRUP A

1. Korolla sarı ve bazen üst dudaklar esmerimsi.

2. Çalı veya otsu bitkiler (*P. russeliana*); brakteoller çok, yoğun, genellikle batıcı, yaklaşık kaliks tüpü kadar uzunlukta, 10-20 mm (veya daha kısa, 5-8 mm; *P. lycia*, *P. monocephala*)

GRUP B

2. Otsu bitkiler, brakteoller genellikle az veya yok, nadiren çok sayıda, zayıf, 1,5-9(-12) mm (nadiren 25 mm’ye kadar: *P. bruguieri*)

GRUP C

GRUP B

1. Guddesiz otsu bitki, alttaki gövde yaprakları genişçe obovattan orbikulara doğru değişen şekillerde, krenat, 10X10 cm

6. *russeliana*

1. Guddeli veya guddesiz çalı, eğer guddeli ise, alt yaprakların boyu eninden daha fazla, tam ve krenulat.

2. En uzun kaliks dişi 1 mm.

3. Kaliks ve brakteoller sadece stellat tüylü.

15. *amanica*

3. Kaliks ve brakteoller hem stellat, hem basit ve daha uzun tüylü.

4. Yapraklar kordat, nadiren tabanda trunkat, brakteoller az çok kaliks kadar uzun, 8-11 mm.

16. *lycia*

4. Yapraklar kısa kuneat, nadiren tabanda trunkat; brakteoller kaliksten kısa, 5-8 mm.

17. *monocephala*

2. En uzun kaliks dişi 2-12 mm.

5. Kaliksler üstte orta derecede veya seyrekçe stellat tüylü, altta tüysüz.

8. *lunariifolia*

5. Kaliks tamamen stellat tüylü.

6. Brakteoller obovat veya geniş lanseolat, 3-10 mm genişliğinde.

7. Brakteoller stellat-lanat, çok sayıda kısa stellat ve uzun basit zayıf tüylü.

7. *fruticosa*

7. Brakteoller seyrek veya nadiren çok sayıda kısa stellat tüylü, çoğu kez tüysüz ve sesil salgı tüylü, az/çok bölünmemiş, az/çok da kılsı tüy taşıyan.

9. *grandiflora*

2.1.2.1. *Phlomis* türlerine ülkemizde verilen isimler

Phlomis grandiflora'nın da aralarında bulunduğu ve yurdumuzda yetişen *Phlomis* türlerine halk arasında çeşitli isimler verilmektedir. Bunlardan kayda geçmiş olanlar aşağıda listelenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: *Phlomis* türlerine ülkemizde verilen isimler.

Tür	Yerel İsim	Bölge	Kaynak No
<i>Phlomis</i> sp.	Calba, çalba, şalba, ballık otu	-	9, 10
<i>Phlomis bourgaei</i> Boiss.	Çobançırası	Isparta	5
<i>Phlomis grandiflora</i> H.S. Thompson	Karağan çalısı, ayıkulağı	Akseki, Antalya	4
	Karağan çalısı, ayıkulağı, ballık otu	-	9, 10
<i>P. lycica</i> D. Don	Deli şalba	Marmaris, Muğla	9

2.1.3. *Phlomis grandiflora* H.S. Thompson

Bitki 200 cm'ye kadar uzayabilen, yatık stellat tüylü bir çalı. Yapraklar kısa stellat-tüylü, üst yüzü yeşil, alt yüzü beyaz stellat-tomentoz tüylü, alttaki yapraklar ovattan oblonga doğru değişen şekillerde, kısa kuneat, yuvarlak, trunkat veya tabanda kordat, 3-8 x 2-4 cm boyutlarında, tam veya krenulat, 3 cm'e kadar uzayabilen petiollü. Çiçek yaprakları sesil veya kısa petiolat, oblong, vertisillastrumların 2 katına kadar çıkabilen boyutta. Vertisillastrumlar 1-başlı, çok çiçekli. Brakteoller çok sayıda, geniş ovattan ovat-lanseolata doğru değişen şekillerde, akuminat, 12-18 x 3-10 mm, üst yüzeyi tüysüz, alt yüzeyi seyrekçe stellat-tomentoz tüylü, guddelerle az çok noktalar oluşmuş şekilde, yoğun uzun siliat. Kaliks 13-17 mm, çok küçük stellat tüylerden oluşmuş bir tüy örtüsü ve daha az yoğunlukta bölünmemiş tüylü, dişler subulat, 2-3 mm. Korolla sarı renkte, 30-40 mm boyunda. Nukslar tüysüz. Çiçeklenme dönemi Mayıs-Ağustos ayları. Yetiştği yerler *Pinus brutia* ormanları, *Quercus* çalılıkları, makiler, kireçli yamaçlar, kayalık araziler. (20-)600-1200 m⁸.

Sinonimleri: *P. lunariifolia* sensu Boiss.⁸.

P. lunariifolia Benth¹¹.

Bitkinin memleketimizde 2 varyetesi bulunmaktadır. Bu varyeteler ve ayırımları şu şekildedir⁸:

1. Alt yapraklar yuvarlak veya tabanda trunkat

var. *grandiflora*

2. Alt yapraklar tabanda kordat

var. *fimbrilligera*



Şekil 1: *Phlomis grandiflora* H.S.Thompson var. *grandiflora*'nın habitat ve genel görünüşü.



Şekil 2: *Phlomis grandiflora* H.S.Thompson var. *grandiflora*

2.2. KİMYASAL BÖLÜM

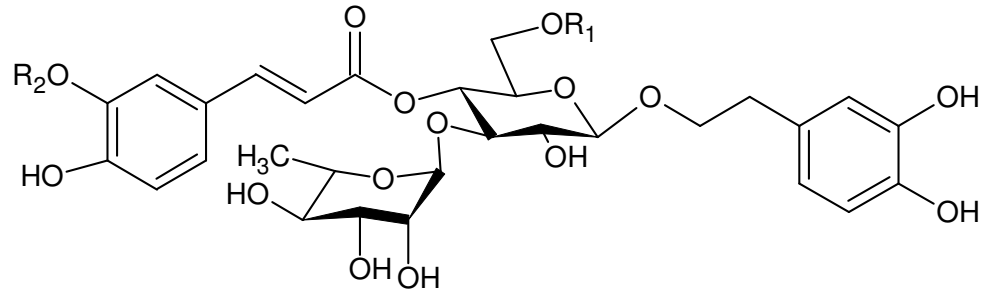
Bu bölümde öncelikle *P. grandiflora* üzerinde yapılmış olan fitokimyasal çalışmalara yer verilmiştir. Ardından diğer *Phlomis* türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda elde edilen maddelerin isimleri, tablolar halinde derlenmiştir. Bu tablolar kimyasal gruplarına göre sınıflandırılmış ve gruplar içerisinde, *Phlomis* türleri makalede geçtiği bilimsel isimlerine göre alfabetik düzende sıralanmıştır. Maddelerin elde edildiği bitki kısımları, yine makalede belirtildiği şekilde yazılmıştır.

2.2.1. *Phlomis grandiflora* Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar

Tablo 2: *Phlomis grandiflora* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda elde edilen maddeler.

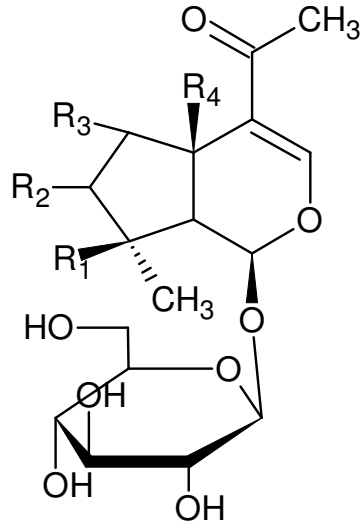
Bitki adı	Bitki Kısım	Madde	Kaynak
<i>P. grandiflora</i> H.S.Thompson var. <i>fimbrilligera</i> (Hub.-Mor.) Hub.-Mor.	TÜ	Fenilpropanoit glikozitleri [forsitozit B, alisonozit, hattuşozit, verbaskozit (=akteozit), filomisetanozit] İridoit glikozitleri (lamiit, 8- <i>epi</i> -loganin, aurozit)	12
<i>P. grandiflora</i> H.S.Thompson var. <i>grandiflora</i>	ÇT TÜ	Uçucu yağ (ana bileşikleri germakren D, β -karyofilen ve bisiklogermakren) Fenilpropanoit glikozitleri (filomisetanozit, verbaskozit) Megastigman glikozit (sitrozit A) İridoit glikozitleri (filomozit A, 8- <i>epi</i> -loganin) Benzil alkol β -D glikozit	13 14

ÇT: Çiçekli toprak üstü, TÜ: Toprak üstü



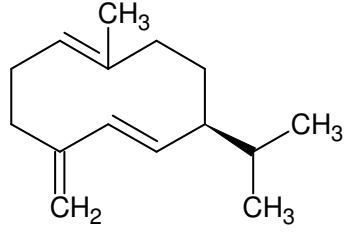
Madde adı	R ₁	R ₂
Verbaskozit	H	H
Forsitozit B	Apioz	H
Alisonozit	Apioz	CH ₃

Şekil 3: *Phlomis grandiflora*'da bulunan bazı fenilpropanoit glikozitlerinin kimyasal yapısı.

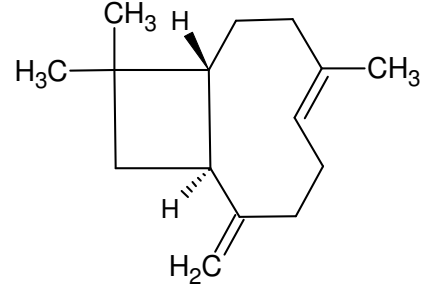


Madde adı	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Lamiit	OH	OH	H	OH
Aurozit	H	OH	H	OH

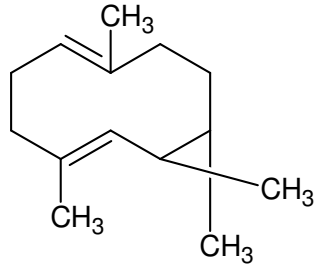
Şekil 4: *Phlomis grandiflora*'da bulunan bazı iridoit glikozitlerinin kimyasal yapısı.



Germakren D



β -karyofillen



Bisiklogermakren

Şekil 5: *Phlomis grandiflora*'dan elde edilen uçucu yağlarda bulunan bileşiklerden germakren D, β -karyofillen ve bisiklogermakrenin kimyasal yapısı.

2.2.2. Diğer *Phlomis* Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar

2.2.2.1. Fenilpropanoitler

Bu bölümde yer alan fenilpropanoitlerden bir kısmı, *P. grandiflora*'da da bulunmaktadır. Bunlardan başlıcalarının kimyasal yapısı şekil 3'de görülmektedir.

Tablo 3: *Phlomis* türlerinde tespit edilmiş olan fenilpropanoitler.

Bitki adı	Bitki Kısmı	Madde	Kaynak
<i>P. aurea</i> Decne	Y	Feniletil-O- β -ksilopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)- β -glikopiranozit	15
<i>P. angustissima</i> Hub. -Mor.	TÜ	Filinozit F, alisonozit, samiozit	16
<i>Phlomis armeniaca</i> Willd.	TÜ	Verbaskozit (=akteozit), martinozit, forsitozit B, filinozit B	17
<i>P. aurea</i> Decne	Y	Verbaskozit, siringin	15
<i>P. bourgaei</i> Boiss	TÜ	Verbaskozit, forsitozit B, lökoskeptozit B	18
<i>P. bruguieri</i>	TÜ	Verbaskozit, izoverbaskozit, lökoskeptozit A, martinozit	19
<i>P. brunneogaleata</i> Hub.-Mor.	TÜ	Verbaskozit, izoverbaskozit, forsitozit B, ekinakozit, glikopiranozil-(1 $\rightarrow$ G _I -6)-martinozit, integrifoliozit B	20
<i>P. carica</i> Rech. fil.	TÜ	Verbaskozit, siringin, dihidrosiringin, koniferin	21
<i>P. chimerae</i> Boiss.	TÜ	Verbaskozit, siringin, forsitozit B,	22

		alisonozit, lökoskeptozit B	
<i>P. crinita</i> (Cav.)	TÜ	Verbaskozit	23
<i>P. kotschyana</i> Hub.-Mor.	TÜ	Verbaskozit, izoverbaskozit, forsitozit B, lökoskeptozit B	24
<i>P. kurdica</i>	TÜ	Forsitozit B, verbaskozit, alisonozit, lökoskeptozit A, lökoskeptozit B	19
<i>P. linearis</i> Boiss. et. Bal.	TÜ	Filinozit D, E	25
	TÜ	Filinozit A, B, C	26
<i>P. longifolia</i> Boiss. & Bl. var. <i>longifolia</i>	TÜ	Verbaskozit, forsitozit B, lökoskeptozit A	27
<i>P. leucophracta</i>	TÜ	Forsitozit B, verbaskozit, izoverbaskozit, alisonozit, lökoskeptozit A	19
<i>P. lunariifolia</i> Sm.	TÜ	Verbaskozit, siringin, forsitozit B, alisonozit, lunarifoliozit 2-(3,4-dihidroksifenil)etil O- β -apiofuranozil-(1 $\rightarrow$ 6)-O-[O- β -apiofuranozil-(1 $\rightarrow$ 4)- α -ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)]-4-O-(E)-kafeoil- β -glikopiranozit	28
<i>P. lycia</i> L.	TÜ	Forsitozit B, alisonozit, lökoskeptozit B	29
<i>P. nissolii</i>	TÜ	Forsitozit B, verbaskozit, izoverbaskozit, samiozit, alisonozit, lökoskeptozit A, lökoskeptozit B, martinozit	19
<i>P. oppositiflora</i> Boiss. & Hausskn.	TÜ	Miriko zit, serratumozit A, miriko zit-3''''-O-metileter	30
<i>P. physocalyx</i> Hub.-Mor.	TÜ	Verbaskozit, fizokaliko zit, videmanniozit C, lökoskeptozit A, martinozit, forsitozit B	31
<i>P. pungens</i> Willd. var. <i>hirta</i> Velen	TÜ	Forsitozit B, alisonozit, lökoskeptozit B	32

<i>P. pungens</i> Willd. <i>var. pungens</i>	TÜ	Forsitozit B, alisonozit, lökoskeptozit, hattuşozit Forsitozit B, alisonozit, lökoskeptozit B	33-35 32
<i>P. russeliana</i>	TÜ	Forsitozit B, verbaskozit, izoverbaskozit, samiozit, lökoskeptozit A, lökoskeptozit B	19
<i>P. samia</i> L.(Hub.-Mor.)	TÜ	Martinozit , 4''-O-asetilmartinozit, samiozit	21
<i>P. spinidens</i> Nevski.	TÜ	Forsitozit B, salidrozit A	36
<i>P. umbrosa</i>	K	2'',3''-diasetil-O-betonozit D, 3'',4''-diasetil-O-betonozit D,	37
<i>P. viscosa</i> Poirer	TÜ	Verbaskozit, izoverbaskozit, β - hidroksiverbaskozit, dekafeoil verbaskozit, martinozit, lökoskeptozit A, lökoskeptozit B, forsitozit B, alisonozit, mirikozit	38

K: Kök, TÜ: Toprak üstü, Y: Yaprak

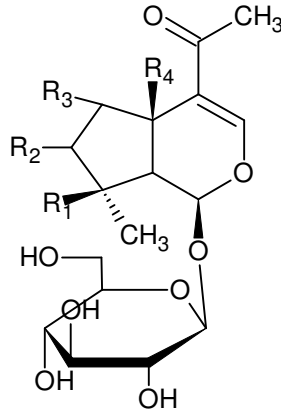
2.2.2.2. İridoitler

Tablo 4: *Phlomis* türlerinde tespit edilmiş olan iridoit türevi bileşikler.

Bitki adı	Bitki Kısım	Madde	Kaynak
<i>P. angustissima</i> Hub.-Mor.	TÜ	Aurozit, lamiit	16
<i>Phlomis armeniaca</i> Willd.	TÜ	İpolamiit	17
<i>P. aurea</i> Decne	Y	3- <i>epi</i> -filomurin, filomurin, aurozit, lamiit, 8- <i>epi</i> -loganin, ipolamiit	15
<i>P. bourgaei</i> Boiss.	TÜ	Aurozit	18
<i>P. brunneogaleata</i> Hub.-Mor.	TÜ	Brunegaletozit, ipolamiit	20
<i>P. chimerae</i> Boiss.	TÜ	Lamiit	22
<i>P. kotschyana</i> Hub.-Mor.	TÜ	Lamiit, aurozit	24
<i>P. linearis</i> Boiss. et. Bal.	TÜ	Lamiit, ipolamiit, aurozit (=5-hidroksi-8- <i>epi</i> -loganin)	25, 39
<i>P. longifolia</i> Boiss. & Bl. var. <i>longifolia</i>	TÜ	Şanzizit metil ester, 5-deoksipulsellozit I, lamalbit, filomiol	27
<i>P. lunariifolia</i> Sm.	TÜ	5-deoksipulsellozit I, şanzizit metil ester, lamalbit	28
<i>P. lycia</i> L.	TÜ	Lamiit, aurozit	29
<i>P. monocephala</i> P.H. Davis	TÜ	Lamiit, ipolamiit	21
<i>P. physocalyx</i> Hub.-Mor.	TÜ	Lamiit	31
<i>P. pungens</i> Willd. var. <i>hirta</i> Velen	TÜ	Lamiit	32
<i>P. pungens</i> Willd var. <i>pungens</i>	TÜ	Lamiit	32, 33, 35,
<i>P. rotata</i> Benth. ex Hook.f.	TÜ	Dehidropentstemozit, 7-epifilomiol	40
<i>P. rigida</i> Labill.	TÜ	Filorigidozit A (2- <i>O</i> -asetillamiridozit) , filorigidozit B (8- <i>O</i> -asetil-6- β -hidroksiipolamit), filorigidozit C (5-	41

		deoksisisesamozit), şanzizit, şanzizit metil ester, 8- <i>O</i> -asetilşanzizit metil ester, deoksipulseozit I, lamiridozit (=lamalbit), 6-β-hidroksiipolamit	
<i>P. samia</i> L.(Hub.-Mor.)	TÜ	Şanzizit metil ester	21
<i>P. spinidens</i> Nevski.	TÜ	Şanzizit metil ester, 8- <i>O</i> -asetilşanzizit metil ester, lamiridozit, filomozit A, filorigidozit	36
<i>P. syriaca</i> Boiss.	TÜ	Lamiit	42
<i>P. umbrosa</i> Turcz	K	Şanzigenin metil ester, 1-epişanzigenin metil ester, 8-asetil şanzigenin metil ester, 8-asetil-1-epişanzigenin metil ester	43

K: Kök, TÜ: Toprak üstü, Y: Yaprak



Madde adı	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Lamiit	OH	OH	H	OH
İpolamiit	OH	H	H	OH
Şanzizit metil ester	OH	H	OH	H
Aurozit	H	OH	H	OH

Şekil 6: *Phlomis* türlerinde bulunan bazı iridoit glikozitlerinin kimyasal yapısı.

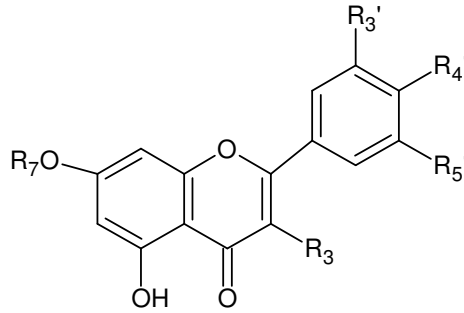
2.2.2.3. Flavonoitler

Tablo 5: *Phlomis* türlerinde tespit edilmiş olan flavonoit türevi bileşikler.

Bitki adı	Bitki Kısım	Madde	Kaynak
<i>P. angustissima</i> Hub.-Mor.	TÜ	Naringenin	16
<i>P. aurea</i> Decne	Y	Krizoeriol-7- <i>O</i> - β -glikopiranozit, akasetin-7- <i>O</i> - β -glikopiranozit, luteolin-7- <i>O</i> - β -glikopiranozit	15
<i>P. brunneogaleata</i> Hub.-Mor.	TÜ	Luteolin 7- <i>O</i> - β -D-glikopiranozit, krizoeriol 7- <i>O</i> - β -D-glikopiranozit	20
<i>P. crinita</i> (Cav.)	TÜ	Luteolin, luteolin-7- <i>O</i> - β -glikopiranozit, krizoeriol-7-(3''- <i>p</i> - <i>E</i> -kumaroil)- β -D-glikopiranozit	23
<i>P. fruticosa</i> L.	TÜ	Luteolin 7- <i>O</i> -glikozit, krizoeriol-7- <i>O</i> -glikozit, luteolin <i>p</i> -kumaroil glikozit, krizoeriol-7- <i>O</i> -(3''- <i>p</i> -kumaroil)- β -glikozit, krizoeriol <i>p</i> -kumaroil glikozit, krizoeriol, visenin-2, luteolin 7- <i>O</i> -glukuronit, krizoeriol 7- <i>O</i> -ramnozil glikozit, krizoeriol 7- <i>O</i> -glukuronit, trisin 7- <i>O</i> -glikozit, eriodiktiyol, naringenin, hesperetin	44
<i>P. lunariifolia</i> Sm.	TÜ	Luteolin 7- <i>O</i> -[4- <i>O</i> -asetil- α -ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)]- β -D-glikopiranozit, krizoeriol 7- <i>O</i> - β -D-glikopiranozit, luteolin 7- <i>O</i> - β -D-glikopiranozit	28
<i>P. nissolii</i> L.	TÜ	Krizoeriol-7-(6''- β -D-apiofuranozil)- β -D-glikopiranozit,	45

		apigenin, luteolin, eriodiktiol, apigenin 7-glikozit, luteolin 7-glikozit, eriodiktiol 7-glikozit, luteolin 7-rutinozit	
<i>P. spectabilis</i> Falc. ex Benth.	TÜ	Kemferol 3-glikozit, kemferol 3-[(6)'-(<i>E</i>)- <i>p</i> -kumaroil]] glikozit, kemferol 7,4'-dimetil eter	46
<i>P. spinidens</i> Nevski.	TÜ	Astragalin, izokersitrin, filomisflavozit A ve B (flavonol bisglikozit)	36
<i>P. syriaca</i> Boiss.	TÜ	Luteolin 7- <i>O</i> -glikopiranozit, krizoeriol 7- <i>O</i> -glikopiranozit, naringenin	42

TÜ: Toprak üstü, Y: Yaprak



Madde adı	R ₃	R ₇	R ₃ '	R ₄ '	R ₅ '
Luteolin 7- <i>O</i> -glikozit	H	Glikoz	OH	OH	H
Krizoeriol 7- <i>O</i> -glikozit	H	Glikoz	OCH ₃	OH	H
Filomisflavozit A	O-glikoz	H	OH	O-apioz	H
Filomisflavozit B	O-glikoz	H	H	O-apioz	H
Apigenin 7-glikozit	H	Glikoz	H	OH	H
Kemferol 3-glikozit	O-glikoz	H	H	OH	H

Şekil 7: *Phlomis* türlerinde bulunan bazı flavonoit türevi bileşiklerin kimyasal yapısı.

2.2.2.4. Terpenler

Phlomis türlerinin terpenleri üzerinde yapılan çalışmaların büyük bir kısmı, bitkilerin uçucu yağı üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalardır. Dolayısıyla bu bölümde öncelikle, türlerden elde edilen uçucu yağlarda yüksek oranda bulunan terpenik bileşikler verilmiştir (Tablo 6). Bununla birlikte bitkinin diğer kısımlarından ekstre edilerek elde edilen terpenik maddeler de ayrı bir tablo halinde sunulmuştur (Tablo 7). Bu bölümdeki terpenik bileşiklerin bir kısmının kimyasal yapıları Şekil 5 ve Şekil 8'de görülmektedir.

Tablo 6: *Phlomis* türlerinin uçucu yağlarında tespit edilmiş olan başlıca terpenik yapıdaki bileşikler.

Bitki adı	Bitki Kısım	Madde	Kaynak
<i>P. anisodonta</i> Boiss.	TÜ	Germakren D, β -karyofillen	47
<i>P. bovei</i> De Noé subsp. <i>bovei</i>	TÜ	Germakren D, β -karyofillen, β -bornonen, timol ve heksahidrofarnesil aseton	48
<i>P. bruguieri</i> Desf.	TÜ	Germakren D, germakren B, bisiklogermakren, γ -elemen	47
	Ç	Germakren D, 4-hidroksi-4-metil-2-pentanon, β -karyofillen, α -pinen	49
<i>P. nissolii</i> L.	TÜ	Germakren D, bisiklogermakren, (Z)- β -farnesen	50
<i>P. cancellata</i> Bunge	ÇT	Germakren D, α -pinen	51
<i>P. chimerae</i> Boiss.	ÇT	β -Karyofillen, germakren D, α -pinen, limonen, linalol	13

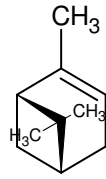
<i>P. chorassanica</i> Bunge	TÜ	Germakren D, β -karyofillen	52
<i>P. cretica</i> Presl	TÜ	α -Pinen, limonen, β -karyofillen, linalol, germakren D, cis- β -osimen	53
	Y	Germakren D, germakren B, α -pinen	54
<i>P. ferruginea</i> Ten.	TÜ	β -Karyofillen, germakren D, karyofillen oksit, α -tuyon	55
<i>P. fruticosa</i> L.	TÜ	α -Pinen, β -karyofillen, linalol, germakren D, (Z)- γ -bisabolen	53
<i>P. herba-venti</i> L.	Y	Germakren D, α -pinen	56
<i>P. lanceolata</i> Boiss. & Hohen.	TÜ	Germakren D, (E)- β -farnesen, α -pinen, Germakren B, bisiklogermakren	47
<i>P. leucophracta</i> P.H. Davis & Hub.-Mor.	ÇT	β -karyofillen, α -pinen, limonen	13
<i>P. oliveri</i> Benth.	TÜ	Germakren D, β -karyofillen, α -pinen, β -selinen	57, 58
		Germakren D, bisiklogermakren	59
<i>P. persica</i> Boiss.	TÜ	Germakren D, bisiklogermakren, α -pinen	59
	TÜ	Germakren D, E- β -farnesen, germakren B, β -karyofillen	52
<i>P. rigida</i> Labill.	TÜ	β -Karyofillen, β -selinen	60
<i>P. samia</i> L.(Hub.-Mor.)	TÜ	Linalol, β -karyofillen, (E)- β -farnesen, germakren D	53

Ç: Çiçek, ÇT: Çiçekli toprak üstü, TÜ: Toprak üstü, Y: Yaprak

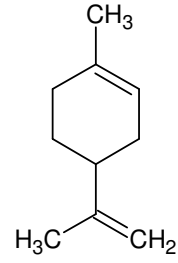
Tablo 7: *Phlomis* türlerinin diğer kısımlarından tespit edilmiş olan terpenik yapıdaki bileşikler.

Bitki adı	Bitki Kısım	Madde	Kaynak
<i>P. leucophracta</i> P.H Davis & Hub.–Mor.	ÇT	Diterpen (15-izopimaradien, manoil oksit, <i>epi</i> -13-manoil oksit)	13
<i>P. spectabilis</i> Falc. ex Benth.	TÜ	Triterpen (28-noroleana-16,21,dien-3 α ,19 α ,23,29-tetrol, 28-norleana-16,21,dien-3 α ,19 α ,29-triol-23-al)	61
<i>P. umbrosa</i> Turcz.	K	Triterpen [(2 α ,3 α ,17 <i>R</i> ,18 β)-19(18 $\rightarrow$ 17)- <i>abeo</i> -28-norolean-12-ene-2,3,18,23,24-pentol, (2 α ,3 α ,17 <i>R</i> ,18 β)-19(18 $\rightarrow$ 17)- <i>abeo</i> -28-norolean-12-ene-2,3,18,23,24,29-hekzol, (2 α ,3 α ,12 α ,17 <i>R</i>)-12-metoksi-19(18 $\rightarrow$ 17)- <i>abeo</i> -28-norolean-13(18)-ene-2,3,23,24-tetrol, (2 α ,3 α ,12 α ,17 <i>R</i>)-12-metoksi-19(18 $\rightarrow$ 17)- <i>abeo</i> -28-norolean-13(18)-ene-2,3,23,24,29-pentol]	62
<i>P. viscosa</i> Poiret	TÜ	Triterpen [29-(β -D-glikopiranoziloksi)-2 α ,3 β ,23-trihidroksiolean-12-en-28-oik asit, 30-(β -D-glikopiranoziloksi)-2 α ,3 β ,23-trihidroksiolean-12-en-28-oik asit), (17 <i>S</i>)-2 α ,18 β ,23-trihidroksi-3,19-diokso-19(18 $\rightarrow$ 17)- <i>abeo</i> -28-norolean-12-en-25-oik asit)]	63

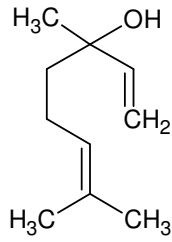
ÇT: Çiçekli toprak üstü, K: Kök, TÜ: Toprak üstü



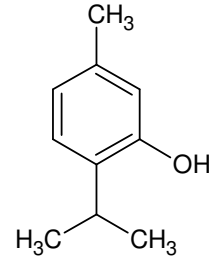
α -Pinen



Limonen



Linalol



Timol

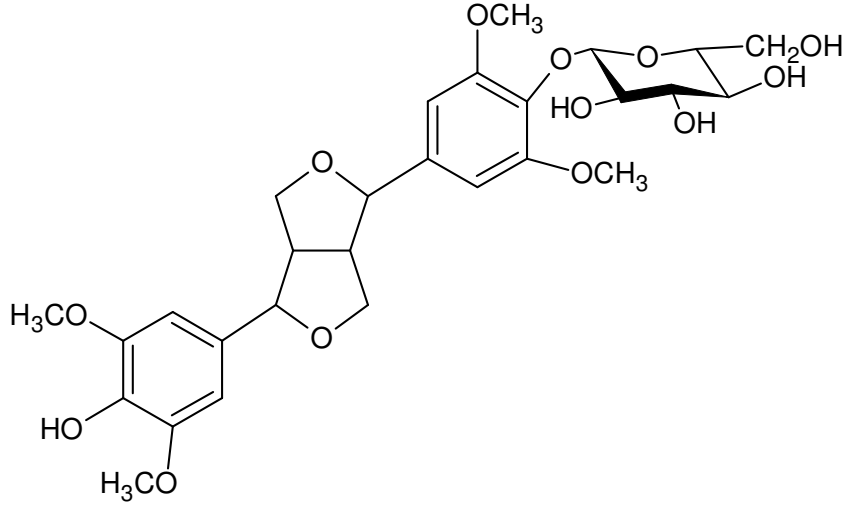
Şekil 8: *Phlomis* türlerinin uçucu yağlarında bulunan başlıca terpenik yapıdaki bileşiklerden α -pinen, limonen, linalol ve timolün kimyasal yapısı.

2.2.2.5. Lignanlar

Tablo 8: *Phlomis* türlerinde tespit edilmiş olan lignanlar.

Bitki adı	Bitki Kısım	Madde	Kaynak
<i>P. angustissima</i> Hub.-Mor.	TÜ	Siringaresinol-4'-O-β-D-glikopiranozit	16
<i>P. aurea</i> Decne	Y	Liriodendrin	15
<i>P. chimerae</i> Boiss.	TÜ	(-)-4-O-metil dihidrodehidrodikoniferil alkol-9'-O-β-D-glikopiranozit, (-)-4-O-metil dehidrodikoniferil alkol-9'-O-β-D-glikopiranozit (= longiflorozit A), (-)-dihidrodehidrodikoniferil alkol-9'-O-β-D-glikopiranozit	64
<i>P. lunariifolia</i> Sm.	TÜ	Dihidrodehidrodikoniferil alkol 9'-O-β-D-glikopiranozit, dihidrodehidrodikoniferil alkol 9-O-β-D-glikopiranozit, dehidrodikoniferil alkol 9'-O-β-D-glikopiranozit	28
<i>P. lycia</i> L.	TÜ	(-)-dihidrodehidrodikoniferil alkol-9-O-β-D-glikopiranozit	29
<i>P. monocephala</i> P.H. Davis	TÜ	Siringaresinol 4'-O-β-D-glikopiranozit	21
<i>P. nissolii</i>	TÜ	Podofilotoksin	65
<i>P. oppositiflora</i> Boiss.& Hausskn.	TÜ	(7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-dehidrokoniferil alkol-8-5'-dehidrokoniferil aldehit 4-O-β-D-glikopiranozit	30
<i>P. spinidens</i> Nevski.	TÜ	Larisesinol-4'-O-β-D-glikozit	36

TÜ: Toprak üstü, Y: Yaprak



Şekil 9: *Phlomis* türlerinde bulunan lignanlardan siringaresinol 4'-O- β -D-glikopiranozitin kimyasal yapısı.

2.2.2.6. Diğer Bileşikler

Önceki bölümlerde bahsedilen bileşiklerden başka, *Phlomis* türlerinde az olmakla birlikte farklı yapıda bazı bileşikler de tespit edilmiştir. Bunlar ayrıca tasniflenmemiş, kimyasal gruplarının farklı olmasına bakılmaksızın bir arada Tablo 9'da sunulmuştur.

Tablo 9: *Phlomis* türlerinde tespit edilmiş olan diğer bileşikler.

Bitki adı	Bitki Kısım	Madde	Kaynak
<i>P. aurea</i> Decne	Y	Filomurozit	15
<i>P. bovei</i> De Noé subsp. <i>bovei</i>	TÜ	Heksahidroksi farnesil aseton	48
<i>P. bruguieri</i> Desf	Ç	4-hidroksi-4-metil-2-pentanon	49
<i>P. brunneogaleata</i> Hub.–Mor.	TÜ	Klorojenik asit, 3- <i>O</i> -kafeoilkinik asit metil ester, 5- <i>O</i> -kafeoilşikimik asit	20
<i>P. carica</i>	TÜ	2,6-dimetoksi-4-hidroksifenol-1- <i>O</i> -3- <i>D</i> -glikopiranozit, pikein	66
<i>P. ferruginea</i> Ten.	TÜ	Hekzadekanoik asit	55
<i>P. herba-venti</i> L.	Y, Ç	Hekzadekanoik asit Hekzadekanoik asit, 6,10,14-trimetilpentadekan-2-on, 3-metiltetradekan	56
<i>P. kotschyana</i> Hub.–Mor.	TÜ	Klorojenik asit	24
<i>P. longifolia</i> Boiss. & Bl. var <i>longifolia</i>	TÜ	Klorojenik asit	27
<i>P. lunariifolia</i> Sm.	TÜ	Filomurozit, klorojenik asit	28
<i>P. lycia</i> L.	TÜ	Klorojenik asit	29
<i>P. regelii</i>	TÜ	Betonisin	67
<i>P. samia</i>	TÜ	2,6-dimetoksi-4-hidroksifenol-1- <i>O</i> -3- <i>D</i> -glikopiranozit, filomurozit (3 hidroksi-5,6-epoksi- β -ionol-9- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glikopiranozit)	66
<i>P. spinidens</i> Nevski.	TÜ	Sitrozit A	36
<i>P. syriaca</i> Boiss.	TÜ	Klorojenik asit	42

Ç: Çiçek, TÜ: Toprak üstü, Y: Yaprak

2.3. PHLOMIS TÜRLERİNİN KULLANILIŞI VE BİYOLOJİK ETKİLERİ ÜZERİNDEKİ ÇALIŞMALAR

2.3.1. *Phlomis* Türlerinin Kullanılışı

Anadolu'da yapılan etnobotanik çalışmalar ve diğer kaynakların incelenmesi sonucu, aralarında *P. grandiflora*'nın da bulunduğu bazı *Phlomis* türlerinin halk arasında çeşitli rahatsızlıkların giderilmesinde kullanıldığı görülmektedir. Anadolu'da bulunan tür sayısı göz önüne alındığında, *Phlomis* türlerinin kaynaklarda geçen kullanımların kısıtlı olduğu dikkati çekmektedir. *Phlomis* türlerinin yurdumuzda tedavi amacıyla tespit edilen kullanılışları Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10: *Phlomis* türlerinin yurdumuzda tedavi amacı ile kullanılışları.

Bitki	Kullanılan Kısım	Hazırlanış Şekli	Halk Arasındaki Kullanılışı	Kullanıldığı Bölge	Kaynak No
<i>P. armeniaca</i> Willd	Çiçek durumları ve yaprakları	-	Midevi ve stimulan	Orta Anadolu Bölgesi	10
<i>P. lunariifolia</i> Sm.	Çiçek durumları ve yaprakları	-	Midevi ve stimulan	Güney Anadolu (Antalya) Bölgesi	10
<i>P. lycia</i> D.Don	Çiçek durumları ve yaprakları	-	Midevi ve stimulan	Batı ve Güney Anadolu (Aydın, Muğla, Antalya) Bölgesi	10

<i>P. grandiflora</i> H.S. Thompson	Yaprak	-	Basur ve mide rahatsızlıklarında	Akseki (Antalya)	4
	Çiçek	-	Sıtma tedavisinde ve kuvvet verici olarak		
	Kök	-	İdrara çıkma zorluğunun giderilmesinde		
<i>P. bourgaei</i> Boiss.	Taze yapraklar	Haricen, dekoksion	Karın ağrısında	Isparta, Eğıirdir, Akbelenli	5

Phlomis türleri çeşitli ölkelerde de farklı kullanımlara sahiptir. Bu kullanımlar bitki ismine göre alfabetik olarak derlenip Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11: *Phlomis* türlerinin çeşitli ölkelerde tedavi amacı ile kullanılışları.

Bitki	Kullanılan Kısım	Hazırlanış Şekli	Halk Arasındaki Kullanılışı	Kullanıldığı Öлке	Kaynak No
<i>P. aurea</i> Decne	-	-	Antidiyabetik	Mısır	15
<i>P. fruticosa</i> L.	Yaprak	İnfüzyon	Tonik	Yunanistan	68
		Lapa	Yara iyi edici		
<i>P. medicinalis</i> Diels	Kök	-	Ateş düşürücü, öksürük kesici	Çin	69
<i>P. younghusbandi</i> Mukerj	Kök	-	Ateş düşürücü, öksürük kesici	Çin	69
<i>P. spinidens</i> Nevski	-	-	Alerji tedavisinde	Özbekistan	36
<i>P. umbrosa</i> Turcz.	-	-	Ödem giderici, kan dindirici, soğuk algınlığının tedavisinde	Çin	43
<i>P. umbrosa</i> Turcz.	-	-	Kan dindirici, <i>Tinea pedis</i> , soğuk algınlığı, bronşit ve kırıkların tedavisinde	Kore	70
<i>Phlomis</i> sp.	-	-	Antienflamatuvar, antiromatizmal	Cezayir	71

2.3.2. *Phlomis* Türlerinin Biyolojik Etkileri Üzerinde Yapılan Çalışmalar

2.3.2.1. Antibakteriyal, antifungal ve antiviral etki

Dığrak ve arkadaşları, *Phlomis bourgei* bitkisinin kloroform ekstresinin *Bacillus brevis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium smegmatus*, *Proteus vulgaris* üzerindeki antibakteriyal etkisini disk difüzyon tekniği ile incelemişlerdir. Araştırıcılar ekstrenin *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes* dışındaki çalışılan tüm bakteriler üzerinde orta düzeyde antibakteriyal etki gösterdiğini belirtmiřlerdir⁷².

Ristić ve arkadaşları, *P. fruticosa* L. bitkisinin uçucu yağı ve etanol ekstresinin antibakteriyal ve antifungal etkilerini 7 bakteri [*Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Bacillus subtilis* (ATCC 10707), *Streptococcus faecalis* (ATCC 29212), *Klebsiella pneumoniae* (NCIB 9111), *Micrococcus luteus* (ATCC 9341)] ve 7 mikrofungus (*Aspergillus niger*, *Aspergillus ochraceus*, *Cladosporium cladosporioides*, *Trichoderma viride*, *Fusarium tricinctum*, *Phomopsis helianthi*) üzerinde disk difüzyon yöntemi ile incelemişlerdir. İki farklı yöreden toplanan bitkiden elde edilen uçucu yağların etkisinde fark görölmediği, bununla birlikte uçucu yağların Gram (+) ve Gram (-) bakterilerden her iki grup üzerinde de (*S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *K. pneumoniae*, *M. luteus*) dikkate değer bir inhibitör etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Hem uçucu yađ ve hem de etanol ekstresi *A. niger*, *A. ochraceus*, *C. cladosporioides*, *F. tricinctum* ve *P. helianthi*

üzerinde antifungal etkiye sahipken, sadece etanol ekstresinin *S. aureus*, *B. subtilis* üzerinde antibakteriyal etki gösterdiği belirtilmiştir⁷³.

Taşdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir tarama çalışmasında ise 3 farklı *Phlomis* türünün (*P. leucophracta*, *P. kurdica*, *P. russeliana*) antibakteriyal etkisi incelenmiş ve denenen Gram (-) bakteriler (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas aureginosa*) üzerinde hiçbir bitkinin anlamlı bir inhibitör etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Sözkonusu bitkilerden hazırlanan kloroform ekstrelerinin ise denenen Gram (+) bakteriler (*Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) üzerinde belirgin bir inhibitör etkiye sahip olmasıyla birlikte, hekzan ekstrelerinde etkinin azaldığı veya kaybolduğu tespit edilmiştir. Çalışmada *P. leucophracta*'nın %30'luk metanol ile hazırlanan ekstresinin, *M. luteus* ve *B. cereus* üzerinde orta düzeyde antibakteriyal etkiye sahip olduğu belirtilmiştir⁷⁴.

Semnani ve arkadaşları, İran'da yetişen *P. bruguieri* Desf., *P. herba-venti* L, ve *P. olivieri* Benth. bitkilerinin disk difüzyon yöntemi ile inhibisyon zonlarını ölçmek ve dilüsyon yöntemi ile de MIC değerlerini hesaplamak suretiyle antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır. Çalışmada bitkilerin toprak üstü kısımlarının metanol ekstreleri *Staphylococcus aureus* PTCC 1112, *Streptococcus sanguis* PTCC 1449, *Escherichia coli* PTCC 1330, *Pseudomonas aeruginosa* PTCC 1074, *Klebsiella pneumoniae* PTCC 1053, *Aspergillus niger* PTCC 5011 ve *Candida albicans* PTCC 5027'ye karşı denenmiştir. Çalışılan tüm *Phlomis* türlerinin metanol ekstrelerinin konsantrasyona bağlı bir antibakteriyal etki göstermesine karşılık, hiçbir antifungal etki göstermediği belirtilmiştir. Bununla birlikte ekstreler, genel olarak Gram (+) mikroorganizmalara karşı (*S. sanguis* ve *S. aureus*) daha etkili bulunmuştur⁷⁵.

Cauladis ve arkadaşları, *Phlomis lanata*'nın GC/MS ile uçucu yağının yapısını incelemişler ve uçucu yağda bulunan başlıca bileşiklerin α -pinen, limonen ve trans-karyofillen olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte uçucu yağın in vitro antimikrobiyal aktivite testi ile, denenen iki Gram (+) bakteri (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), dört Gram (-) bakteri (*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) ve üç mikrofungus (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Torulopsis glabrata*) üzerinde orta derecede inhibitör etkili olduğu sonucuna varmışlardır. Araştırmacılar etkinin başlıca α -pinenden kaynaklandığını, limonenin ise hemen hemen etkisiz olduğunu belirtmişlerdir⁷⁶.

Yunanistan'da yapılan bir çalışmada ise, *P. fruticosa* L., *P. cretica* Presl ve *P. samia* L. (Hub.-Mor.) bitkilerinin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların antimikrobiyal aktiviteleri, dilüsyon yöntemi kullanarak çeşitli patojenik bakteri (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) ve mikrofunguslara (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*) karşı test edilmiştir. Uçucu yağlar denenen bakterilere orta derecede, mikrofunguslara ise daha kuvvetli inhibitör aktivite göstermişlerdir (MIC değerleri 4,36-9,65 mg/ml arası). Bununla birlikte *P. fruticosa* ve *P. cretica*'nın daha kuvvetli bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir⁵³.

Bir diğer çalışmada *P. ferruginea* Ten. uçucu yağının GC ve GC/MS ile kimyasal bileşimini incelenmiş ve uçucu yağda başlıca β -karyofillen, hekzadekanoik asit, germakren D, karyofillen oksit ve α -tuyon olmak üzere 60 farklı bileşiğin tespit edildiği bildirilmiştir. Araştırmacıların kağıt disk difüzyon tekniği kullanarak yaptıkları antimikrobiyal aktivite testinde, uçucu yağın çoğu Gram (+) olmak üzere 8 bakteri (*Bacillus*

cereus, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Esherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella paratyphi A*) üzerinde orta derecede antibakteriyal etkili olduğu bildirilmiştir⁵⁵.

Liolis ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada *Phlomis bovei* De Noé subsp. *bovei*'nin uçucu yağının kimyasal bileşimini ve antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmada uçucu yağdan başlıca germakren D, β -karyofillen, β -burnonen, timol ve heksahidrofarnesil aseton olmak üzere 75 farklı bileşik izole edildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte 6 bakteri (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Esherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) ve 3 mikrofungus (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*) üzerinde agar dilüsyon tekniği ile yağın antimikrobiyal etkisini araştırmışlar ve denenen mikroorganizmaların çoğuna karşı kuvvetli bir inhibitör etki gösterdiğini bildirmişlerdir⁴⁸.

Hastalardan izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ile *S. aureus*'un standart suşları üzerinde aralarında *P. brachydon*'un da bulunduğu 19 bitkinin metanol ekstraktları, antibiyotiklerle birlikte verilerek antibiyotiklerin etkisindeki değişiklik incelenmiştir. Antibiyotiklerle beraber verildiğinde, *P. brachydon*'un ekstrelerinin bazı antibiyotiklerin etkisinde hafif bir artışa sebep olduğu belirtilmiştir⁷⁷.

Khalil ve arkadaşları, aralarında *P. viscosa*'nın da bulunduğu dört bitkinin etanol ekstraktlarının, çeşitli bitki patojeni olan mikrofunguslar (*Rhizoctoria solani*, *Fusarium oxysporum*, *Vetricillum* sp. ve *Penicillium* sp.) üzerinde inhibitör etkisini araştırmışlardır. Deney sonucuna göre *P. viscosa*, denenen diğer bitkilere göre daha düşük konsantrasyonda (MIC= 500 ppm) en yüksek inhibitör etkiyi göstermiştir⁷⁸.

Bedoya ve arkadaşları, *P. lychnitis* ve *P. herba-venti*'yi de içeren Kuzey Amerika ve Avrupa'da kullanılan 15 tıbbi bitki ekstresinin insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) üzerindeki inhibitör etkisini in vitro olarak boya tutulumu yöntemiyle incelemişlerdir. Araştırmacılar denenen *Phlomis* türlerinin sulu ekstrelerinde söz konusu aktivitenin tespit edilemediğini bildirilmişlerdir⁷⁹.

Abad ve arkadaşları, *P. lychnitis* L. ve *P. herba-venti* L. bitkilerini de içeren 10 farklı bitkiden su ve etanol ekstreleri hazırlamışlardır. Tüm ekstrelerin *Herpes simplex* tip 1 (HSV-1), *Vesicular stomatitis* (VSV) ve *Poliovirüs* tip 1'e karşı antiviral aktivitesini incelemişlerdir. Ancak çalışmada yer alan *Phlomis* türlerinin ekstrelerinde herhangi bir antiviral aktivite tespit edilemediği bildirilmiştir⁸⁰.

2.3.2.2. Antiprotozoal etki

Taşdemir ve arkadaşlarının 16 bitki üzerinde yaptığı bir tarama çalışmasında, 3 *Phlomis* türü (*P. leucophracta*, *P. kurdica*, *P. russeliana*) yer almaktadır. Çalışmada bitkilerin hekzan, kloroform ve sulu ekstreleri hazırlanarak antitripanozomal (*Trypanosoma brucei rhodesiense*, *T. cruzi*), antilayşmaniyal (*Leishmania donovani*) ve antiplasmodiyal (*Plasmodium falciparum*) etkileri incelenmiştir. *T. cruzi* üzerinde herhangi bir inhibitör etki bulunmazken, *P. kurdica* ve *P. russeliana*'nın kloroform ekstreleri, *P. leucophracta*'nın kloroform ve sulu ekstreleri *Trypanosoma brucei rhodesiense* üzerinde anlamlı bir antitripanozomal aktivite göstermiş, bununla birlikte *P. kurdica*'nın kloroform ekstresinin en kuvvetli etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Çalışmada her 3 *Phlomis* türünün de özellikle kloroform ekstrelerinin anlamlı bir layşmanisidal aktivite gösterdiği bildirilmektedir. Diğer taraftan

çalışmada yer alan tüm bitkiler içinde *P. leucophracta* ve *P. kurdica*'nın kloroform ekstrelerinin en kuvvetli antiplasmodiyal aktiviteyi gösterdiği vurgulanmıştır⁸¹.

Plasmodium falciparum üzerindeki inhibitör etkinin incelendiği bir diğer tarama çalışmasında ise, *P. brachyodon* Zohary bitkisinin toprak üstü kısımlarının sulu ekstresi de yer almaktadır. Çalışmada ekstrenin, *Plasmodium falciparum* üzerinde kuvvetli (%96'nın üzerinde) bir inhibitör etkiye sahip olduğu bildirilmektedir⁸².

2.3.2.3. Antioksidan etki

Couladis ve arkadaşları, Lamiaceae familyasında bulunan 21 aromatik bitkiden elde edilen etanol ekstrelerinin in vitro antioksidan aktivitelerini Fe^{++} indirgeme yöntemi ile araştırmışlardır. Deney sonuçlarına göre denenen bitkiler arasından bulunan *P. lanata* ekstresi, α -tokoferol ile aynı, *P. fruticosa* L. ise α -tokoferol'a yakın bir antioksidan aktivite göstermiştir⁸³.

Taşdemir ve arkadaşları (2004), 3 *Phlomis* türünü de [(*P. leucophracta* P.H. Davis & Hub.-Mor., *P. kurdica* Rech.Fil., *P. russeliana* (Sims) Benth] içeren bir antioksidan/radikal süpürücü etki tarama çalışması tasarlamışlardır. Etkinin test edilmesi için öncelikle bitkilerden hekzan, kloroform ve sulu ekstre hazırlanmıştır. Araştırmacılar her 3 *Phlomis* türünün de denenen tüm bitkiler içerisinde en kuvvetli antioksidan/radikal süpürücü etkiye sahip olduğunu belirtilmekle birlikte, etkinin özellikle polar fraksiyonlarda, yani sulu ekstrede daha da arttığını vurgulamışlardır. Çalışmada bu sonucun sulu ekstrede bulunan feniletanoit glikozitlerinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir⁷⁴.

P. bruguieri, *P. herba-venti* ve *P. olivieri*'nin de aralarında bulunduğu bir diğer çalışmada ise, bitkilerden hazırlanan metanol ekstralarının ayçiçek yağı kullanılarak peroksit oluşumunu önlemedeki rolü araştırılmıştır. Denenen bitkilerin yanında *Camelia sinensis*, *Rosmarinus officinalis* ve bütilhidroksianisol (BHA) referans olarak kullanılmıştır. Tüm ekstraların kontrole göre oldukça yüksek antioksidan etki gösterdiği belirtilmekle birlikte, en kuvvetli etkinin *P. bruguieri*'de ortaya çıktığı kaydedilmiştir. *Phlomis* türlerinin sahip oldukları bu antioksidan aktivitenin bileşimlerindeki flavonoidlerden kaynaklandığı ileri sürülmüştür⁸⁴.

P. persica Boiss. ekstralarının, serbest radikal süpürücü özelliği, indirgeyici potansiyeli ve β -karotenin peroksidasyonunu önleyici kapasitesi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, fibroblastlarda hidrojen peroksitle oluşturulan sitotoksisteyi azaltıcı etki de incelenmiştir. Bitkinin önce etanol ekstresi hazırlanmış ve etanol ekstresi artan polaritedeki çözücülerle sıvı-sıvı ekstraksiyona tabi tutulmuştur. Araştırmacılar polar ekstralarda serbest radikal süpürücü etkiyi görmekte beraber, etil asetat ekstresinde lipid peroksidasyon inhibisyonunun, referans olarak kullanılan gallik asite yakın olduğunu belirtmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, bitkinin hidrojen peroksitin oluşturduğu hasarlara karşı insanda koruyucu rolü olabileceği ileri sürülmüştür⁸⁵.

Çalış ve arkadaşları, *P. viscosa* L. Bitkisinin toprak üstü kısımlarından 24 bileşik izole etmiş ve bunlardan feniletanoit glikozitlerinin serbest radikal süpürücü etkisini DPPH yöntemi ile incelemişlerdir. İncelenen bileşiklerden verbaskozit, izoakteosit B, mirikozit ve samiozit'in, dl- α -tokoferol ile karşılaştırılabilir düzeyde, diğer bileşiklerin ise zayıf bir serbest radikal süpürücü etkiye sahip olduğu belirtilmiştir³⁸. Harput ve arkadaşları, ise *P. syriaca* Boiss bitkisinden izole ettikleri sekonder

metabolitlerin antioksidan aktivitelerini aynı yöntemle araştırmış ve denenen bileşiklerden lamiidinin herhangi bir radikal süpürücü aktivitesi olmadığını belirtmişlerdir. Diğer bileşiklerden akteozit, β -OH akteozit, lökoskeposit ve samiozitin belirgin radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğuna dikkati çekerken, en kuvvetli aktiviteyi klorojenik asitin gösterdiğini bildirmişlerdir⁴².

İsmailoğlu ve arkadaşları, *P. pungens* var. *pungens*'den elde izole edilen bazı ekstre, fraksiyon ve bileşiklerin izole sıçan aortlarında, serbest radikallerle oluşturulan endotel bağımlı gevşemeye karşı koruyucu etkisini incelemişlerdir. Araştırmacılar fenilpropanoit glikozitlerinin başlıca etkili bileşikler olduğunu ve etkinin bu bileşiklerin sahip olduğu serbest radikal süpürücü özelliklerinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir³⁴.

2.3.2.4. Antinosiseptif, antienflamatuvar ve antianjiyogenik etki

Hajarolasvadi ve arkadaşları, *P. anisodonta* Boiss. bitkisinden metanol ekstresi hazırlamış ve metanol ekstresinin suda çözünen kısımlarını sıvı-sıvı ekstraksiyona tabi tutmuşlardır. Böylece eter, etil asetat, n-bütanol ve su fraksiyonlarını elde etmişlerdir. Elde edilen metanol ekstresi ve fraksiyonlarının farelerde karragenle oluşturulan pençe ödemi ve asetik asitle oluşturulan kıvranma testi modelleri üzerinde antienflamatuvar ve analjezik aktivitelerini incelemişlerdir. Kontrolle kıyaslandığında metanol ekstresinin yanı sıra eter ve etil asetat fraksiyonlarının kıvranma sayısını anlamlı olarak azalttığını tespit etmişlerdir. Karragenle oluşturulan pençe ödemi sonuçlarına göre ise, sadece su ve etil asetat fraksiyonlarının istatistiksel olarak anlamlı bir antienflamatuvar etkiye sahip olduğu belirtilmiştir⁸⁶. Aynı araştırmacılar aynı ekstraksiyon, fraksiyonlama ve biyolojik aktivite yöntemleri ile *P.*

lanceolata Boiss. & Hohen bitkisini de çalışmışlar ve tüm ekstre ve fraksiyonların her iki yöntemde de belirgin bir etki gösterdiğini ifade etmişlerdir⁸⁷.

Sarkhail ve arkadaşları, farelerde kıvranma testi modeli kullanarak *P. olivieri* Benth, *P. anisodonta* Boiss. ve *P. persica* Boiss. bitkilerinin total ekstrelerinin antinosiseptif etkisini çalışmışlardır. %0.7 asetik asit enjeksiyondan 30 dakika önce, bu üç *Phlomis* türünün total ekstrelerini 50, 100 ve 150 mg/kg dozlarda intraperitoneal olarak uygulamışlardır. Deneyde *P. olivieri*, *P. anisodonta* ve *P. persica*'nın kontrole göre sırasıyla %60.5 (150 mg/kg), %54.3 (150 mg/kg), %56.7 (100 mg/kg) oranında antinosiseptif etki meydana getirdiği tespit edilmiştir. Total ekstrenin kromatografik ön analizinde, başlıca iridoit heterozitlerine ilaveten flavonozit ve fenilpropanozit gibi fenolik bileşikler taşıdığı tespit edilmiştir. Araştırmacılar sözkonusu antinosiseptif etkinin, iridoit heterozitleri ve fenolik bileşiklerden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir⁸⁸.

Demirci ve arkadaşları ise, yurdumuzda endemik olan *P. linearis* Boiss.& Bal. bitkisinin uçucu yağının koryoallontoik membran (CAM) deneyi yöntemi ile döllenmiş tavuk yumurtası üzerinde antienflamatuvar ve antianjiyojenik etkilerini incelemişlerdir. Denenen konsantrasyonlarda sözkonusu etkilerin, toksisite veya irritasyonun gözlenmediği belirtilmekle birlikte, standarda göre çok zayıf bir anjiyojenik etkide olduğu bildirilmiştir. Ayrıca GC/MS analizi sonuçlarına göre uçucu yağda başlıca β -karyofillen (%24 oranında), germakren D (%22 oranında) ve karyofillen oksit (%9 oranında) bulunduğu, yanısıra 49 bileşiğin daha tespit edildiği bildirilmiştir⁸⁹.

2.3.2.5. Antimutajenik etki

P. fruticosa L bitkisinden elde edilen uçucu yağ ve etanol ekstresinin antimutajenik aktivitesi, *Escherichia coli* K12 üzerinde araştırılmıştır. Etanol ekstresi ve uçucu yağın herhangi bir antimutajenik etkisinin olmadığı belirtilen çalışmada, uçucu yağda düşük bir mutajenik etki, etanol ekstresinde ise yüksek dozlarda hücre canlılığında artış olduğu vurgulanmıştır⁹⁰.

2.3.2.6. Antiartrit etki

Shin ve arkadaşları, kemik ve doku hasarı üzerinde koruyucu rolü olduğu ve antienflamatuvar etkisi bilinen bir karışım üzerinde çalışmışlardır. İçinde *P. umbrosa* Turcz.'un da bulunduğu geleneksel Çin ve Kore tıbbında kullanılan 12 bitkiden oluşan bu karışımın etanol ekstresini, farelerde kollajenle oluşturulan artrit modeli üzerinde çalışmışlardır. Ekstrenin bu modelde koruyucu bir etkiye sahip olduğu, özellikle kıkırdak doku üzerindeki etkisinin çok daha belirginleştiği ifade edilmiştir. Oral olarak uygulanmasının ardından yapılan akut toksisite deneyine göre, herhangi bir toksik etkisinin görülmediği ve tedavide yer alabileceği de ifade edilmiştir⁹¹.

2.3.2.7. Antiallerjik etki

Shin ve arkadaşları, *P. umbrosa* Turcz. kökünün sulu ekstresinin farelerde alerjik reaksiyonlar üzerine etkilerini araştırmışlardır. Araştırmacılar ekstrenin, 0.1-1 g/kg aralığında doz-bağımlı olarak sistemik anafilaksiyi inhibe ettiğini belirtmişlerdir. Ekstrenin aynı konsantrasyonda profilaktik olarak uygulandığında, plazma histamin seviyelerinin doz-

bağımlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda anti-DNP IgE ile oluşturulan lokal anaflaksiyi de anlamlı olarak inhibe ettiği belirtilmiştir. Deneyde değerlendirilen tüm ölçütlerin ekstrenin alerjik hastalıklarda yararlı olabileceğine işaret ettiği ifade edilmiştir⁷⁰.

2.3.2.8. Antiülserojenik etki

Gürbüz ve arkadaşları, yaptıkları bir biyolojik aktivite tarama çalışmasında, Anadolu'da peptik ülser belirtilerinin giderilmesinde halk ilacı olarak kullanılan 5 bitkinin antiülserojenik etkisini incelemişlerdir. Aralarında *P. grandiflora*'nın da bulunduğu bu 5 bitkinin ekstrelerinin antiülserojenik etkileri, sıçanlarda etanolle oluşturulan gastrik ülser yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. *P. grandiflora*'nın yapraklarından hazırlanan su ve metanol ekstrelerinin etanol ülseri üzerinde son derece kuvvetli (sırasıyla %100 ve %99.2 oranında) bir gastroprotektif etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Çalışmada, mideler histopatolojik olarak da incelenmiş ve histopatolojik inceleme sonuçlarının da gastroprotektif etkiyi destekler nitelikte olduğu bildirilmiştir⁷.

2.3.2.9. Asetilkolinesteraz inhibitörü etki

Taşdemir ve arkadaşları, aralarında 3 *Phlomis* türünün de [(*P. leucophracta* P.H. Davis & Hub.-Mor, *P. kurdica* Rech. Fil, *P. russeliana* (Sims) Bentham)] bulunduğu bir asetilkolinesteraz inhibitörü etki tarama çalışması yapmışlardır. Bitkilerden total metanol ekstresi hazırladıktan sonra bunu fraksiyonlayarak hekzan, kloroform ve su ekstresi elde etmişlerdir. İTK plakları yardımıyla yapılan inhibitör etki deneyinde, her 3 türün de hekzan ve kloroform ekstrelerinin belirli bir asetilkolinesteraz inhibitörü etkiye sahip olduğu belirtilmiştir⁷⁴.

2.3.2.10. Antidiyabetik etki

İn vivo antidiyabetik etki çalışmasında, *P. anisodonta* Boiss bitkisinin toprak üstü kısımlarından metanol ekstresi hazırlanmıştır. Ekstrelerin 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarının streptozotosinle diyabetik hale getirilen sıçanlar üzerinde etkileri incelenmiştir. Sıçanların açlık kan şekeri, serum insülin, vücut ağırlığındaki değişiklik, karaciğer enzim aktiviteleri gibi parametreleri ölçülmüştür. Araştırmacılar ekstrenin serum insülin seviyesini yükselttiğini ve açlık kan şekerini önemli ölçüde düşürdüğünü tespit etmişlerdir. Ayrıca streptozotosinin neden olduğu vücut ağırlığı kaybını da azalttığını belirtmişlerdir. Diğer taraftan her üç dozda da hepatik süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidazın aktivitelerinde anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak ekstrenin plazma insülin seviyesini artırarak kan glikoz seviyesini düşürdüğü ve hepatik antioksidan enzimlerin aktivasyonu ile oksidatif stresden koruduğu belirtilmiştir⁹².

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu bölümde deneylerde kullanılan materyale dair bilgiler ile biyolojik aktivite ve kimyasal deneylerde uygulanan yöntemlerin ayrıntıları verilmiştir.

3.1. Gereç

Phlomis grandiflora H.S. Thompson var. *grandiflora* (PG), Konya, Beyşehir-Yeşildağ Yolu, 24.km'de yol kenarlarındaki kısmen kayalık alandan, Haziran 2006 ve 2007 tarihlerinde bitki çiçekli iken toplanmış, tarafımızdan tayin edilmiş ve gölgede kurutulduktan sonra drog değirmeninde toz edilerek kullanılmıştır. Bitkinin herbaryum örnekleri Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda muhafaza edilmektedir (GUE 2614, 2615). Biyoaktivite deneyi için ise 120-240 g ağırlığındaki Sprague-Dawley ırkı erkek sıçanlar kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Kimyasal çalışmalar

3.2.1.1. Materyalin ekstraksiyonu

Bitkinin yurdumuzda halk arasında mide rahatsızlıklarında kullanıldığı belirtilmiş olmakla birlikte, ne şekilde hazırlandığı hakkında bilgi bulunmamaktadır⁴. Daha önce yapılan ön çalışmada, sıçanlarda

etanolle oluşturulan ülser modeli üzerinde, materyalin sulu ve metanollü ekstrelerinin sırasıyla %100.0 ve %99.2 oranında gastroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir⁷. Buradan hareketle, materyalin polar bileşenlerinin yanı sıra, daha düşük polaritedeki bileşiklerinin de gastroprotektif etkili olabileceği düşünülmüş ve her iki tipteki maddelerin ekstraksiyonunu sağlamak üzere ekstraksiyonda %80'lik EtOH/H₂O karışımının kullanılması tercih edilmiştir.

Kurutulmuş ve toz edilmiş materyal (1500 g) perkolatörde, her defasında 6.5 L %80 EtOH ilave edilerek 5 defa, oda sıcaklığında ikişer gün bekletilerek ekstre edildi. Elde edilen %80'lik EtOH ekstreleri birleştirilerek alçak basınç altında, rotavaporda 45°C'yi aşmayan ısıda yoğunlaştırıldı: %80'lik EtOH ekstresi; 567.6 g, %37.8 (**PG-EtOH**, ekstre miktarı g/kurutulmuş bitki materyali g).

3.2.1.2. Materyalin fraksiyonlanması

PG-EtOH ekstresinin, sıvı-sıvı ekstraksiyon tekniği ile artan polaritede çözücülerle; sırasıyla, n-hekzan (Hek), kloroform (CHCl₃), etilasetat (EtOAc) ve suyla doyurulmuş n-bütanol (n-BuOH/H₂O) ile fraksiyonlanması düşünülmüştür. Bu şekilde ana ekstre bir kademe fraksiyonlanmış olacaktır. Bu işlem uygulandıktan sonra elde edilen tüm

fraksiyonlar, rotavaporda kuruluğa kadar uçurulup tartılarak yüzde verimleri hesaplanmıştır.

n-Hekzan Fraksiyonu: Elde edilen **PG-EtOH** ekstresinden 250.0 g alınarak 1 L %90 MeOH içerisinde çözüldü. 2 L kapasiteli ayırma hunisinde, her defasında 0.3 L n-hekzan ilave edilerek çalkalanmak suretiyle 23 kez ekstre edildi. n-Hekzan fazları birleştirilip rotavaporda alçak basınç altında 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta yoğunlaştırıldı, esmer renkli ve koyu kıvamlı bir ekstre elde edildi (**PG-Hek**, 25.0 g, %3.8 fraksiyon miktarı g/kurutulmuş bitki materyali g).

CHCl₃ Fraksiyonu: n-Hekzan ile ekstre edildikten sonra kalan MeOH fazı, alçak basınç altında 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta tamamen uçurularak 0.5 L distile suda tekrar çözüldü, ayırma hunisinde her defasında 0.2 L CHCl₃ ilave edilerek çalkalanmak suretiyle 13 kez ekstre edildi. CHCl₃ fazları birleştirilerek rotavaporda alçak basınç altında 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta tamamen uçuruldu ve esmer, kıvamlı bir fraksiyon elde edildi (**PG-CHCl₃**, 16.6 g, %2.5 fraksiyon miktarı g/ kurutulmuş bitki materyali g).

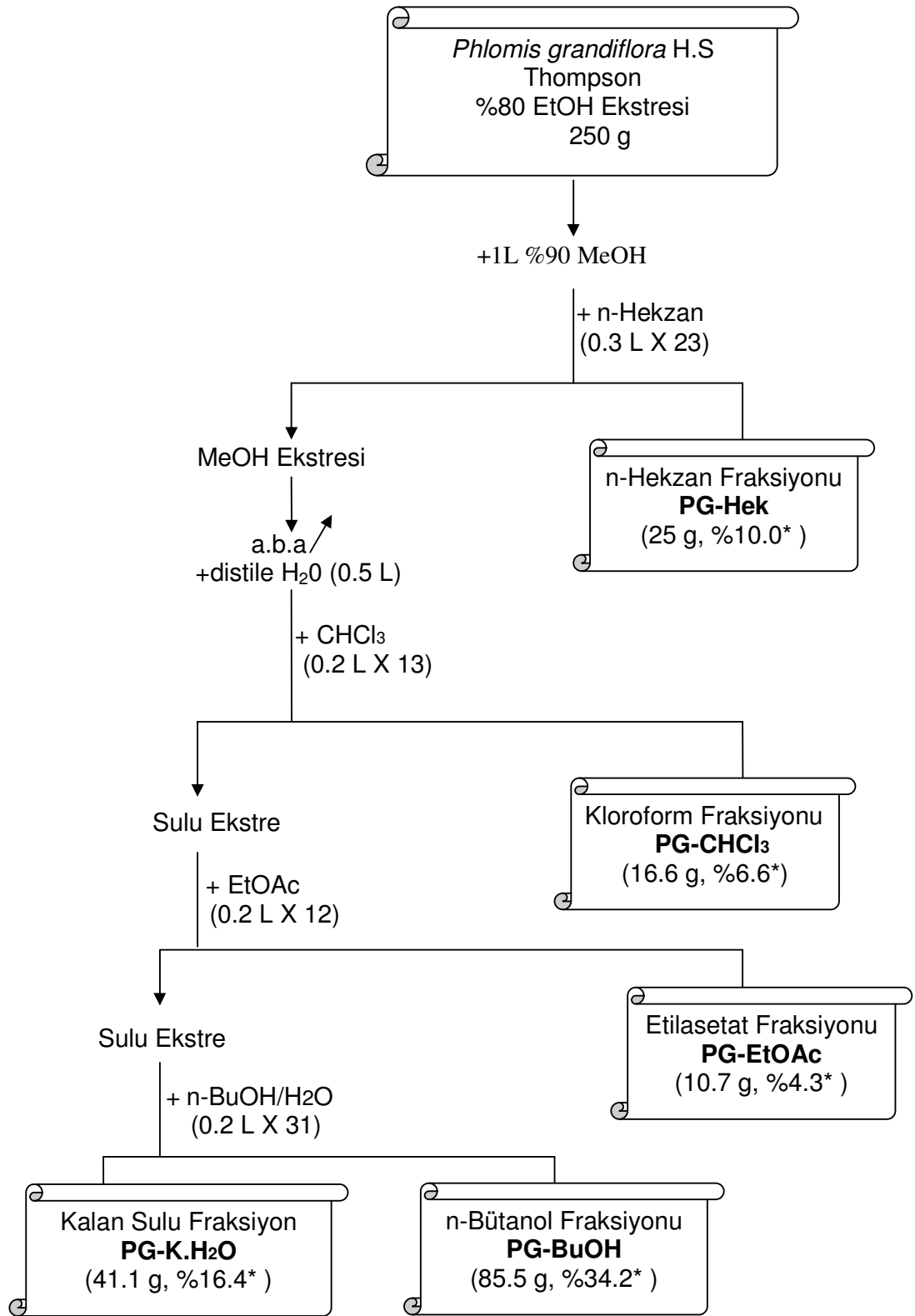
EtOAc Fraksiyonu: CHCl₃ ile ekstre edildikten sonra kalan su fazı, rotavaporda alçak basınç altında 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta, CHCl₃ kokusu kalmayınca kadar uçurulup, hacim 500 ml'ye distile su ile tamamlandı. Ardından ayırma hunisinde, her defasında 0.2 L EtOAc

ile 12 kez çalkalanarak ekstre edildi. Elde edilen EtOAc fazları birleştirilerek rotavaporda alçak basınç altında 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta yoğunlaştırılarak açık kahverengi bir toz elde edildi (**PG-EtOAc**, 10.7 g, %1.6 fraksiyon miktarı g/ kurutulmuş bitki materyali g).

n-BuOH Fraksiyonu: EtOAc ile ekstre edildikten sonra kalan H₂O fazı rotavaporda alçak basınç altında 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta EtOAc kokusu kalmayıncaya kadar uçurulup, hacim distile H₂O ile 500 ml'ye tamamlandı. Ardından ayırma hunisinde, her defasında 0.2 L suyla doyurulmuş n-BuOH (n-BuOH/H₂O) kullanılarak 31 kez ekstre edildi. Elde edilen n-BuOH fazları birleştirildi ve rotavaporda alçak basınç altında 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta yoğunlaştırılarak açık kahverengi bir fraksiyon elde edildi (**PG-BuOH**, 85.5 g, %12.9 fraksiyon miktarı g/ kurutulmuş bitki materyali g).

Kalan Su Fraksiyonu: Organik çözücülerle ardı ardına fraksiyonlama işleminden sonra kalan ekstre, önce rotavaporda alçak basınç altında, 45°C'yi geçmeyen sıcaklıkta n-BuOH kokusu kalmayıncaya kadar yoğunlaştırıldı. Sonra liyofilize edilerek koyu kahverengi bir toz elde edildi (**PG-K.H₂O**, 41.1 g, %6.2 fraksiyon miktarı g/ kurutulmuş bitki materyali g).

Yukarda anlatıldığı gibi hazırlanan fraksiyonların, sıçanlar üzerinde etanolle oluşturulan gastrik ülser modeli kullanılarak gastroprotektif etkileri incelenmiştir.



Şekil 10: *P. grandiflora* var. *grandiflora*'nın sıvı-sıvı ekstraksiyon şeması

(*: g fraksiyon / g %80 EtOH ekstresi).

3.2.2. Biyolojik aktivite çalışmaları

Daha önce bitkiden elde edilen ana ekstre (%80'lik etanol ekstresi) etanolle oluşturulan gastrik ülser modelinde sıçanlara 3094 mg/kg dozda intragastrik yolla uygulanmış ve yaklaşık %98 oranında gastrik ülserden koruma sağladığı tespit edilmiştir*. Bunun üzerine bu çalışmada yeniden aynı yolla ana ekstre hazırlanarak yukarıda anlatıldığı gibi sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi ile fraksiyonlanmıştır. Sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi ile elde edilen fraksiyonlar, uygun şekilde doze edilmiştir. Bu şekilde hazırlanan ekstreler, etanol ile oluşturulan gastrik ülser yönteminde deney hayvanlarına uygulanarak gastroprotektif etkileri incelenmiştir.

3.2.2.1. Deney hayvanlarının hazırlanması

Deney hayvanları, laboratuvar şartlarına adapte olabilmeleri için deneylere başlamadan önce en az yedi gün laboratuvar ortamında bekletilmiştir. Bu adaptasyon döneminde standart pellet yem ve musluk suyu verilmiştir. Deneylerde her grupta 6 hayvan kullanılıp, deneyler yapılmadan 24 saat önce hayvanların yemleri alınarak sadece su verilmiştir (*ad libidum*). Deneylerin yapıldığı laboratuvar ortam ısı 25°C'ye ayarlanmıştır. Ayrıca laboratuvar 12'şer saatlik gece-gündüz periyodu temin edilmiştir.

* Doç.Dr. İlhan Gürbüz'ün ön çalışmaları.

3.2.2.2. Deney numunelerinin hazırlanması

Bitkiden hazırlanan fraksiyonlar “Deney Numunesi” olarak adlandırılmaktadır. Deney numunelerinin suda çözünme zorluğu nedeniyle deney hayvanlarına verilmeden önce uygun şekilde süspansiyonları hazırlanmıştır. Bu amaçla genellikle karboksimetilselüloz, gibi bir süspansiyon aracı kullanılmaktadır. Karboksimetilselüloz ile süspansiyon haline getirmek için uygulanan işlemin detayları aşağıda verilmiştir.

Deney numuneleri, inert bir süspansiyon ajanı olan % 0.5 karboksimetil selüloz (CMC) çözeltisi içerisinde ultrasonik banyo yardımıyla süspanse edildi. Bu şekilde hazırlanan süspansiyon, deney hayvanlarına özel mide gavajı vasıtasıyla oral yolla uygulandı. Kontrol grubundaki hayvanlara ise sadece deney numunelerinin hazırlanmasında kullanılan süspansiyon ajanı (%0.5 CMC) verildi. Deney numuneleri verildikten 30 dakika sonra etanol ülseri yöntemi uygulandı.

3.2.2.3. Etanolle oluşturulan gastrik ülser yöntemi

Bitkiden hazırlanan fraksiyonların gastroprotektif etkilerinin tespiti amacı ile etanol ülseri yöntemi kullanılmıştır. Etanol ülseri yöntemi, bu tip çalışmalarda çabuk cevap vermesi ve diğer deneysel ülser

yöntemlerine göre daha kolay uygulanabilmesi nedeniyle en çok tercih edilen yöntemlerdendir. Bu nedenle çalışmada etanol ülseri yöntemi tercih edilmiştir. Deneyde kullanılan etanol ülseri yönteminin detayları aşağıdadır.

Deneye başlamadan önce, kullanılacak tüm deney hayvanlarına 24 saat boyunca yiyecek verilmeyip, sadece su verildi. Bu şekilde aç bırakılan deney hayvanlarından kontrol grubundakilere 2'şer ml çözücü olarak kullanılan %0.5 karboksimetilselüloz oral yolla (intragastrik enjektör vasıtasıyla) verildi. Deney grubundakilere ise yine aynı hacimde ve aynı yolla olmak üzere deney numuneleri verildi. Bu işlemten 30 dakika sonra sıçanlara birer ml EtOH (%96) intragastrik enjektör vasıtasıyla verildi. Deney hayvanlarına bir saat yem ve su verilmedi. Süre sonunda sıçanlar aşırı doz eter ile öldürölüp mideleri şişirilerek çıkartıldı ve incelendi⁹³.

3.2.2.4. Midelerin incelenmesi ve ülser indeksi tayini

Deney hayvanlarının midelerini çıkartabilmek için öncelikle abdomen açılmıştır. Deney sonuçlarının daha kolay değerlendirilebilmesini sağlamak üzere mideler, çıkarılmadan önce şişirilmiştir. Şişirilen mideler %10'luk formol çözeltisi içerisinde 10 dakika bekletilerek dokular sabitlenmiştir. Mideler büyük kurvatürden açıldıktan sonra binoküler lup

altında incelenerek, lezyon ve kanama alanlarının ebadı ölçölmek suretiyle "Ölser İndeksi" tayin edilmiştir. Genel olarak bu tip incelemeler literatürde de kayıtlıdır^{94,95}. Burada söz konusu yöntem, bazı değışiklerle uygulanmıştır. Midelerin çıkartılması ve incelenmesinde kullanılan yöntemin detayları aşağıda verilmiştir.

Sıçanların karın kısımları bir cerrahi makas yardımıyla orta hattan "⊥" şeklinde açılarak, mide pens yardımıyla öne çıkarıldı. Cerrahi sÖtürlle önce ösefagus mideye yakın kısımdan (kardia) bağlandı. Duodenumdan enjektörün ucunun girebileceğı boyutta ve duodenumun yarısına kadar derinlikte enine bir yarık açıldı. İçerisinde sıçanlar için 10 ml, %10'luk formol çözeltisi bulunan enjektörün ağzı bu yarıktan içeriye sokularak sÖtürlle sabitleştirildi ve formol çözeltisi mideye enjekte edilerek mide şişirildi. Formol enjeksiyonundan hemen sonra pilorik sfinkter, sÖtürlle bağlanarak formolün geri kaçması engellendi. Böylece şişirilmiş ve her iki uçtan da bağlanmış olan mideler ayrılarak dokuların sabitlenmesi için %10'luk formol çözeltisi içerisinde 10 dakika bekletildi.

Dokuların sabitlenmesi için gereken süre dolduktan sonra mideler keskin bir makas yardımıyla büyük kurvatör boyunca açılarak, kan pıhtıları musluk altında yıkanarak uzaklaştırıldı. Dokuların bozulmalarını önlemek üzere tekrar %10 formol çözeltisi içine alındı ve mideler incelenene kadar formol çözeltisi içerisinde bekletildi. Midelerin korpus ve antrum kısımlarında meydana gelen kanama ve lezyonların

ebadı lup altında (Euromex Arnhem No: 166784) 10x2 büyütme ile oküler ve objektif mikrometresi kullanılarak mikron (μ) cinsinden ölçüldü ve her grup için **Ülser İndeksi** hesaplandı.

3.2.2.5 İstatistiksel Değerlendirme

Deney hayvanlarının midelerindeki lezyonların ölçülmesi ile elde edilen değerlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için, bilgisayar programı vasıtasıyla tek yönlü varyans analizi ANOVA kullanılmış, post test olarak da Tukey testi yapılmıştır. Kontrol grubuna oranla belirginlik *:p<0.05, **:p<0.01 şeklinde ifade edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hazırlanan Fraksiyonların Miktar ve Verimleri

Bitki kurutulup toz edildikten sonra, içerisinde 1500 g alınıp %80'lik EtOH ile ekstre edilmiş ve 567.6 g ekstre elde edilmiştir (%37.8 verim). Bu ekstrenin 250 g'ının sıvı-sıvı ekstraksiyon tekniği ile fraksiyonlanması ile elde edilen fraksiyonların miktar ve verimleri aşağıda verilmiştir.

Tablo 12: Bitkiden hazırlanan ana ekstrenin sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile elde edilen fraksiyonların miktar ve verimleri.

Fraksiyonlar	Miktar (g/250 g %80 EtOH ekstresi)	% Verim	
		(g fraksiyon /g %80 EtOH ekstresi)	(g fraksiyon /g kuru bitki materyali)
n-Hekzan Fraksiyonu	25.0 g	%10	%3.8
CHCl ₃ Fraksiyonu	16.6 g	%6.6	%2.5
EtOAc Fraksiyonu	10.7 g	%4.3	%1.6
n-BuOH Fraksiyonu	85.5 g	%34.2	%12.9
K.H ₂ O Fraksiyonu	41.1 g	%16.4	%6.2

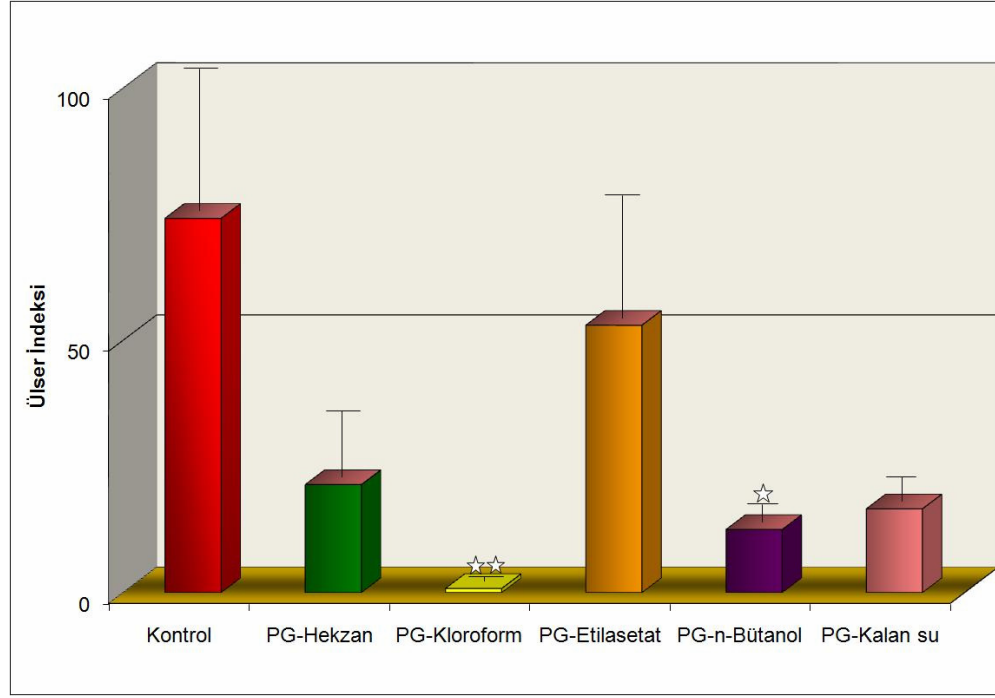
4.2. Biyolojik Aktivite Tayini Bulguları

Burada fraksiyonların in vivo olarak etanolle sıçanlar üzerinde oluşturulan gastrik ülser yöntemindeki gastroprotektif etki sonuçları verilmiştir. Sonuçların daha net bir şekilde görülebilmesi için, tablonun yanısıra (Tablo 13), grafik de hazırlanmıştır (Şekil 11).

Tablo 13: Bitkiden sıvı-sıvı ekstraksiyonla hazırlanan fraksiyonların sıçanlarda etanol ülseri modeli üzerindeki gastroprotektif etkileri.

Deney Grubu	Doz (mg/kg)	Ülser İndeksi (Ortalama $\pm$ SS)	Ülser Önleme Oranı	% İnhibisyon
Kontrol	-	74.2 $\pm$ 27.5	-	-
PG-Hekzan	432	21.4 $\pm$ 11.7	0/6	71.15
PG-CHCl ₃	288	0.8 $\pm$ 0.4 **	3/6	98.88
PG-EtOAc	185	53.0 $\pm$ 21.1	1/6	28.54
PG-n-BuOH	1479	12.5 $\pm$ 3.3 *	0/6	83.10
PG-K.H ₂ O	711	16.6 $\pm$ 3.0	0/6	77.69

*:p<0.05; **:p<0.01



Şekil 11: Bitkiden sıvı-sıvı ekstraksiyonla hazırlanan fraksiyonların sıçanlarda etanol ülseri modeli üzerindeki gastroprotektif etkileri.

5. SONUÇ ve TARTIŞMA

Peptik ülser, halen önemini koruyan bir hastalık olmakla birlikte tedavisinde etkili, güvenilir yeni ilaçlara olan ihtiyaç devam etmektedir^{1,96}. Bu nedenle halk arasında mide ağrısı, midede ekşime, yanma gibi belirtileri geçirmek için kullanılan halk ilaçlarının, peptik ülser yönünden araştırılması önemlidir. Anadolu'da da pek çok halk ilacı araştırması yapılmıştır^{3,6,97-99}. Bu araştırmalar incelendiğinde, çeşitli bitkilerin peptik ülseri çağrıştıran belirtileri geçirmek için kullanılmakta olduğu görülmektedir^{2,4,5,100}. Bu bitkilerden Akseki (Antalya) yöresinde mide rahatsızlıklarına karşı kullanılan *P. grandiflora*'yı da içeren 5 halk ilacı seçilerek, gastroprotektif etkilerinin incelendiği bir etnofarmakolojik çalışma daha önce yapılmıştır⁷. Çalışmada *P. grandiflora*'dan su ve metanol ekstraktları hazırlanıp, sırasıyla 2670 ve 2410 mg/kg dozlarda etanolle oluşturulan gastrik ülser yönteminde sıçanlara uygulanmıştır. Yapılan incelemede su ekstresinin sıçanlarda %100, metanol ekstresinin ise %99 oranında koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada yapılmış olan histopatolojik değerlendirmenin de, genel olarak bu sonuçları destekler nitelikte olduğu belirtilmiştir⁷.

Yukarıda kısaca bahsedilen araştırmada herhangi bir fraksiyonlama veya farklı organik çözücülerle ekstraksiyon yöntemleri kullanılmamıştır. Bu nedenle çalışmamız, etkili fraksiyona ulaşmak amacına yönelik olarak planlanmıştır.

Daha önceki çalışmada, bitkinin su ve metanol ekstraktlarının her ikisinin de uygulandıkları dozlarda etanolle oluşturulan gastrik lezyonlar üzerinde son derece kuvvetli gastroprotektif etki gösterdiği belirtilmektedir⁷. Dolayısıyla bitkide bulunan maddelerden metanol ve suda çözünenlerin etkili olduğu akla gelmektedir. Bu nedenle genel olarak

mümkün merteye her iki grup bileşici alabilecek bir çözücünün kullanılması düşünülmüştür. Bu maksatla *P. grandiflora* var.*grandiflora*'dan %80'lik etanol ekstresi hazırlanmış ve yine aynı biyoaktivite yöntemi ile biyolojik etkisi incelenmiştir. Hazırlanan %80'lik etanol ekstresinin sıçanlar üzerinde 3094 mg/kg dozda yaklaşık %98 oranında gastroprotektif etki gösterdiği ($p<0.001$) belirlenmiştir *.

Çalışmamızda, daha önce yapılan araştırmaların da ışığında, *P. grandiflora* var.*grandiflora*'dan %80'lik etanol ile, büyük hacimde bir ana ekstre hazırlanmıştır. Ana ekstrenin biyolojik aktivite ile fraksiyonlama tekniklerine göre bir kademe fraksiyonlanması tasarlanmıştır. Elde edilen fraksiyonlardan hangisi veya hangilerinin in vivo olarak etkili olduğunun incelenmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle ana ekstre (%80'lik etanol ekstresi, PG-EtOH) yoğunlaştırıldıktan sonra sırasıyla n-hekzan, kloroform, etil asetat ve suyla doyurulmuş n-bütanol ile sıvı-sıvı ekstraksiyonuna tabi tutulmuştur. Böylece etanol ekstresi içerisinde bulunan maddelerin, polaritelerine göre genel olarak kalan su fraksiyonu ile birlikte 5 farklı fraksiyona ayrılması sağlanmıştır. Fraksiyonların, ana ekstrenin deney hayvanlarına uygulandığı dozuna, ana ekstre içerisindeki oranına ve genel biyolojik aktivite ile yönlendirilen fraksiyonlama tekniklerine göre uygun dozları hesaplanmıştır. Bu şekilde hesaplanan miktarlar, uygun şekilde hazırlanarak, etanolle oluşturulan gastrik ülser yönteminde sıçanlara uygulanmıştır.

Yapılan in vivo deneyde, en yüksek gastroprotektif etkiyi 288 mg/kg dozda uygulanmış olan kloroform fraksiyonunun gösterdiği tespit edilmiştir. Kloroform fraksiyonu, sıçanlar üzerinde etanolle oluşturulan gastrik ülser yönteminde, %98.88 oranında gastroprotektif etki göstermiştir ($p<0.01$). Bu grupta bulunan 6 hayvandan 3'ünün midesinde gözle

* Doç.Dr. İlhan Gürbüz'ün ön çalışmaları.

görülebilir herhangi bir lezyona rastlanmamıştır (Tablo 13, Şekil 11). Bununla birlikte tek etkili fraksiyonun kloroform fraksiyonu olmadığı görülmüştür. Gastroprotektif etki, azalmakla birlikte başka fraksiyonlarda da tespit edilmiştir.

Tablo 13 İncelendiğinde, n-bütanol fraksiyonunun da 1479 mg/kg dozda %83.10 oranında ($p<0.05$) bir gastroprotektif etkiye sahip olduğu anlaşılmaktadır. Ancak gruptaki 6 hayvandan hepsinin de midesinde gözle görülebilir lezyonlar bulunduğu tespit edilmiştir. Kalan su fraksiyonu, 711 mg/kg dozda uygulanmış ve %77.69 oranında bir gastroproteksiyon sağlamıştır. Diğer taraftan n-hekzan fraksiyonunun (432 mg/kg) %71.15 oranında bir koruma sağladığı tespit edilmiştir. Ancak kalan su ve n-hekzan fraksiyonlarının bulunduğu gruplardaki tüm sıçanların midesinde gözle görülebilen lezyonlar olduğu belirlenmiştir. Etil asetat fraksiyonunda ise 185 mg/kg dozda çok az bir koruma görülmesine rağmen (%28.54, 6 hayvandan sadece 1 tanesinin midesi gözle görülebilen lezyonlardan korunmuştur), bunun bir gastroprotektif etkiden bahsetmeye yetebilecek düzeyde olmadığı ve herhangi bir istatistiksel anlam taşımadığı görülmektedir.

Genel olarak tüm gruplar incelendiğine, sadece kloroform ve suyla doyurulmuş n-bütanol fraksiyonlarında istatistiksel olarak belirgin bir anlamlılık olduğu görülmektedir. Bununla birlikte kloroform fraksiyonunun ise tüm gruplar içerisinde en kuvvetli gastroprotektif etkiyi gösterdiği anlaşılmaktadır. Diğer taraftan uygulanan dozlara bakıldığında ise, suyla doyurulmuş n-bütanol fraksiyonunun dozunun kloroform fraksiyonunun 5 katından fazla olduğu dikkati çekmektedir.

Deney sonuçlarına göre ana ekstrede görülen etkinin, kloroform ekstresinde devam ediyor olmakla birlikte, diğer ekstrele de

farklı oranlarda dağıldığı açıktır. Bu, bitkisel materyallerle yapılan biyolojik aktivite çalışmalarında sıkça karşılaşılabilen bir durumdur. Böyle durumlarda, öncelikle etkinin görüldüğü fraksiyonlarda biyolojik aktivite ile yönlendirilen fraksiyonlama tekniklerine göre çalışılarak, etkili bileşik veya bileşiklerin tespit edilmesi ve detaylı çalışmaların yapılması düşünülebilir. Ardından diğer etkili fraksiyonlarda da benzer şekilde çalışmalar yapılabilir. Ancak doz-cevap çalışmaları da yapılmasına rağmen, etki genellikle dağılıyor ve giderek azalıyorsa, bir sinerjik etkinin söz konusu olabileceği akla gelmelidir. Bu durumda etkili fraksiyon içerisinde bulunan bileşiklerin yapıları da dikkate alınarak, saf halde uygulanmasına gerek olmayabileceği göz ardı edilmemelidir. Ancak buna karar verilebilmesi için doz-cevap deneyleri yapıldıktan sonra, en azından birkaç kademe daha fraksiyonlanarak elde edilen fraksiyonların biyolojik etkilerinin incelenmesi gereklidir. Tüm bu çalışmaların yanında, toksisite açısından değerlendirmenin önemi de unutulmamalıdır.

Çalışmamızda da etki, farklı fraksiyonlar arasında dağılmakla birlikte, kloroform fraksiyonunda çok kuvvetlidir. Bu nedenle sonraki çalışmalarda, öncelikle kloroform fraksiyonunun biyolojik etki ile fraksiyonlama teknikleri kullanılarak etkili bileşik veya bileşiklerinin tespit edilmesi uygun olacaktır. Bununla birlikte özellikle n-bütanol ve kalan su fraksiyonlarında da bu tip çalışmalar yapılması, etki hakkında daha detaylı bilgiler edinilmesini sağlayacaktır.

P. grandiflora üzerinde daha önce yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde, bitkiden fenilpropanoitler^{12,14} (filomisetanozit, verbaskozit, forsitozit B, alisonozit, hattuşozit, verbaskozit, filomisetanozit), iridoitler^{12,14} (filomozit A, 8-*epi*-loganin, aurozit), terpenler¹³, megastigman¹⁴ (sitrozit A) ve benzil alkol β -D glikozitinin¹⁴ izole edildiği görülmektedir. Bununla

birlikte bitki üzerinde yapılmış olan fitokimyasal çalışma sayısının fazla olmadığı dikkati çekmektedir.

Bitkinin Anadolu'da mide rahatsızlıkları dışında basur, idrara çıkamama, sıtma tedavisi gibi rahatsızlıklarda da kullanıldığı literatürde kayıtlıdır⁴. Ancak biyolojik aktivite çalışmalarına bakıldığında, bitki üzerinde yapılan tek biyoaktivite çalışmasının, su ve metanol ekstralarının antiülserojenik etkisi üzerindeki çalışma olduğu görülmektedir⁷.

Genel olarak genus üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar ele alındığında, *P. grandiflora*'ya benzer şekilde, diğer türlerde de başlıca fenilpropanoitler^{16-18,20,31}, iridoitler^{15,27,28,41}, flavonoitler^{15,28,42,45} ve terpenlerin^{13,48,49,53,61} yaygın bir şekilde bulunduğu dikkati çekmektedir. Daha önce yapılan biyoaktivite çalışmalarında, çeşitli *Phlomis* türlerinin antibakteriyal^{53,72,75}, antifungal^{53,76}, antiprotozoal^{81,82}, antioksidan^{38,74,83,84}, antienflamatuvar-antinosiseptik⁸⁶⁻⁸⁸, anjiojenik⁸⁹, antiartrit⁹¹, antialerjik⁷⁰, asetilkolinesteraz inhibitörü⁷⁴ ve antidiyabetik⁹² etkilerinin tespit edildiği görülmektedir. Ayrıca bazı *Phlomis* türlerinin, yurdumuzda tonik, stimulan, karın ağrısı şikâyetlerinde de kullanıldığı bildirilmiştir^{5,10}.

Sonuç olarak, Anadolu'da mide rahatsızlıklarına karşı kullanılan bir halk ilacı olan *Phlomis grandiflora* var.*grandiflora*'nın gastroprotektif aktivitesinden, başlıca kloroform fraksiyonunun sorumlu olduğu, bununla birlikte özellikle n-bütanol ve kalan su fraksiyonlarındaki maddelerin de etkili olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla etki farklı polaritedeki maddelerden kaynaklanmaktadır. Sonraki çalışmalarda, biyolojik aktivite ile fraksiyonlama teknikleri kullanılarak başta kloroform fraksiyonu olmak üzere etkili fraksiyonların daha ileri kademelere saflaştırılmaları ve çalışmanın ilerleyişine göre aktif maddelerin tespit edilmesi uygun olacaktır. Ayrıca yapılan literatür derlemesinin ışığında,

P. grandiflora üzerinde daha çok fitokimyasal ve biyoaktivite çalışması yapılması gereği de ortaya çıkmıştır.

6. ÖZET

Anadolu’da Mide Rahatsızlıklarına Karşı Kullanılan Halk İlaçlarından *Phlomis grandiflora* H.S Thompson Üzerinde Araştırmalar

Anadolu’da halk ilacı olarak kullanılan *Phlomis grandiflora*’nın su, metanol ve %80 etanol ekstrelerinin gastrik ülser üzerindeki etkisi daha önceki çalışmalarda tespit edilmiştir. Bu çalışmada bitkiden %80’lik etanol ile ana ekstre hazırlanmış, sıvı-sıvı ekstraksiyon teknikleri ile n-hekzan, kloroform, etil asetat ve n-bütanol ile fraksiyonlanarak kalan sulu faz ile birlikte 5 farklı fraksiyona ayrılmıştır. Hazırlanan fraksiyonlar uygun dozlarda etanolle oluşturulan gastrik ülser yöntemi kullanılarak oral olarak sıçanlara uygulanmıştır. Deney sonucuna göre kloroform fraksiyonu, istatistiksel olarak en kuvvetli (%98.88, $p<0.01$) gastroprotektif etkiye sahiptir. Bununla birlikte n-bütanol fraksiyonu da yine istatistiksel olarak anlamlı bir koruma sağlamıştır (%83.10, $p<0.05$). Kalan su ve n-hekzan fraksiyonlarında ise, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte belirgin bir gastroprotektif etki görülmüştür.

İn vivo deney sonuçları, gastroprotektif etkinin farklı polaritedeki maddelerden kaynaklandığını ve etkinin farklı fraksiyonlara dağıldığını göstermektedir. Bulgular, pek çok bitkisel ilaçta olduğu gibi bir sinerjik etkinin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak *Phlomis grandiflora*’nın kimyasal içeriği ve muhtemel sinerjik etkisi üzerindeki bilgilerimizin az olması nedeniyle daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler

Phlomis grandiflora, antiülserojenik aktivite, halk ilacı.

7. SUMMARY

Research on *Phlomis grandiflora* H.S. Thompson as a Treatment for Stomach Illness in Anatolian Folk Medicine

Phlomis grandiflora is used as folk medicine in Anatolia, against gastric ulcer. In previous studies, the anti-ulcerogenic effects of aqueous, methanol and 80% ethanol extracts of *Phlomis grandiflora* were determined. In this study, a main extract was prepared with 80% ethanol. The %80 ethanolic extract was further separated by successive solvent extraction with n-hexane, chloroform, ethyl acetate, n-butanol and remaining aqueous fractions. These five prepared fractions were administered to rats in appropriate doses using the ethanol-induced gastric ulcer technique as orally. Statistically, the chloroform fraction had the most powerful gastroprotective effect (98.88%, $p < 0.01$). In addition, the n-butanol fraction provided significant protection (83.10, $p < 0.05$). The remaining aqueous and n-hexane fractions were not statistically significant, yet they showed a prominent gastroprotective effect.

In vivo test results show that gastroprotection arises from substances of different polarities, dispersed amongst the different fractions. Our findings lead us to believe that gastroprotection may arise from synergistic interactions, similar to other plant-based remedies. However, little is known about *Phlomis grandiflora*'s chemical, and possibly synergistic, properties. Further, more advanced, studies are required.

Keywords

Phlomis grandiflora, anti-ulcerogenic effect, folk medicine.

8. KAYNAKLAR

- 1) Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 8. baskı. Ankara: Hacettepe-Taş; 1998.
- 2) Yeşilada E, Sezik E. A Survey on the Traditional Medicine in Turkey: Semi-quantitative Evaluation of the results. Recent Progress in Medicinal Plants. In: Singh VK., Govil JN, Hashmi S., Singh G. editors. 7 nd edition. Texas: Studium Press; 2003. p. 389-412.
- 3) Tabata M, Honda G, Sezik E. A Report on Traditional Medicine and Medicinal Plants in Turkey (1986). Fac of Pharmacy Sci Kyoto University 1988; 1-11.
- 4) Özçelik H. Akseki yöresinde doğal olarak yetişen bazı faydalı bitkilerin yerel adları ve kullanılışları. DOĞA TU Botanik D 1987; 11: 316-321.
- 5) Yeşilada E, Honda G, Sezik E, Tabata M, Fujita T, Tanaka R, et. al. Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus mountains. J Ethnopharmacol 1995; 46: 133–152.
- 6) Honda G, Yeşilada E, Tabata M, Sezik E, Fujita E, Takeda Y, Takaishi Y, Tanaka T. Traditional medicine in Turkey VI. Folk medicine in West Anatolia: Afyon, Kutahya, Denizli, Mugla, Aydın Provinces. J Ethnopharmacol 1996; 53: 75–87.
- 7) Gürbüz İ, Üstün O, Yeşilada E, Sezik E, Kutsal O. Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey. J Ethnopharmacol 2003; 88: 93-97.
- 8) Huber-Morath A. *Phlomis* L. In: Davis PH, editor. Flora of Turkey and East Aegean Islands. 7. Edinburgh: Edinburgh University Press 1982 s. 102-126.
- 9) Baytop T. Türkçe bitki adları sözlüğü. 1.baskı. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınlar; 1994. s. 64-65.

- 10) Baytop T. Türkiye' de bitkiler ile tedavi geçmişte ve bugün, 2. baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi; 1999.
- 11) *Phlomis grandiflora* H.S Thompson [online]. [cited 2009 July 09]. Available from: URL <http://www.nccpg.com/Gloucestershire/grandifl.html>
- 12) Ersöz T, Saracoğlu İ, Harput ÜŞ, Çalış İ. Iridoit and phenylpropanoid glycosides from *Phlomis grandiflora* var. *fimrilligera* and *Phlomis fruticosa*. Turk J Chem 2002; 26: 171-178.
- 13) Çelik S, Göktürk RS, Flamini G, Cioni PL, Morelli I. Essential oils of *Phlomis leucophracta*, *Phlomis chimerae* and *Phlomis grandiflora* var. *grandiflora* from Turkey. Biochem Syst Echo 2005; 33: 617-623.
- 14) Takeda Y, Kinugawa M, Masuda T, Honda G, Otsuka H, Sezik E, et. al. Phlomisethanoside, a phenylethanoid glycoside from *Phlomis grandiflora* var. *grandiflora*. Phytochemistry 1999; 5: 323-325.
- 15) Kamel MS, Mohammed KM, Hassanean HA, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K, Iridoid and megastigman glycosides from *Phlomis aurea*. Phytochemistry. 2000; 55: 353-357.
- 16) Yalçın FN, Ersöz T, Bedir E, Şahpaz S, Bailleul F, Khan IA, et. al. Phlinoiside F, a new phenylethanoid glycoside from *Phlomis angustissima*. Turk J Chem 2005; 29: 417-423.
- 17) Saraçoğlu İ, Inoue M, Çalış İ, Ogiwara Y. Studies on constituents with cytotoxic and cytostatic activity of two Turkish medicinal plants *Phlomis armeniaca* and *Scutellaria salviifolia*. Biol Pharm Bull 1995; 18 (10): 1396-1400.
- 18) Harput ŞÜ, Saracoğlu İ, Çalış İ. Iridoit and phenylethanoit glycoside from *Phlomis bourgaei* Boiss. J Fac Pharm Hacettepe 1999; 19 (1): 1-11.
- 19) Kırmızıbekmez H, Montoro P, Piacente S, Pizza C, Dönmez A, Çalış İ. Identification by HPLC-PAD-MS and quantification by HPLC-

- PAD of phenylethanoid glycosides of five *Phlomis* species. *Phytochem Anal* 2005; 16: 1-6.
- 20) Kırmızıbekmez H, Çalış İ, Remo Perozzo, Brun Reto, Dönmez AA, Linden A. Inhibiting activities of the secondary metabolites of *Phlomis brunneogaleata* against parasitic protozoa and plasmodial enoyl-ACP reductase, a crucial enzyme in fatty acid biosynthesis. *Planta Med* 2004; 70: 711-717.
 - 21) Yalçın FN, Ersöz T, Akbay P, Çalış İ, Iridoid and phenylpropanoid glycosides from *Phlomis samia*, *P. monocephala*, *P. carica*. *Turk J Chem* 2003; 27: 295-305.
 - 22) Ersöz T, Saracoğlu İ, Kırmızıbekmez H, Yalçın FN, Harput ŞÜ, Dönmez AA, Çalış İ. Iridoid, phenylethanoid and phenol glycosides from *Phlomis chimerae*. *J Fac Pharm Hacettepe* 2001; 21 (1): 23-33.
 - 23) Kabouche A, Kabouche Z, Seguin E, Tillequin F, Bruneau C. A phenylethanoid glycoside and flavonoids from *Phlomis crinita* (Cav.) (Lamiaceae). *Biochem Syst Echo* 2005; 33: 813-816.
 - 24) Harput ŞÜ, Saracoğlu İ, Çalış İ, Dönmez AA, Nagatsu A. Secondary metabolites from *Phlomis kotschyana*. *Turk J Chem* 2004; 28: 767-774.
 - 25) Çalış İ, Başaran A, Saracoğlu İ, Sticher O, Rüedi P. Phlinosides D and E, phenylpropanoid glycosides, and iridoids from *Phlomis Linearis*. *Phytochemistry* 1991; 30 (9): 3073-3075.
 - 26) Çalış İ, Başaran A, Saracoğlu İ, Sticher O, Rüedi P. Phlinosides A,B, and C, three phenylpropanoid glycosides from *Phlomis linearis*. *Phytochemistry* 1990; 29 (4): 1253-1257.
 - 27) Ersöz T, Schühly W, Popov S, Handjieva N, Sticher O, Çalış İ. Iridoid and phenylethanoid glycosides from *Phlomis longifolia* var. *longifolia*. *Nat Prod Lett* 2001; 15(5): 345-351.
 - 28) Çalış İ, Kırmızıbekmez H. Glycosides from *Phlomis lunariifolia*. *Phytochemistry* 2004; 65: 2619-2625.

- 29) Saracoğlu İ, Harput ÜŞ, Çalış İ. Phenolic constituents from *Phlomis lycia*. Turk J Chem 2002; 26: 133-142.
- 30) Çalış İ, Bedir E, Kırmızıbekmez H, Ersöz T, Dönmez AA, Khan IA, et.al. Secondary metabolites from *Phlomis oppositiflora*. Nat Prod Res 2005; 19: 493-501.
- 31) Ersöz T, Alipieva KI, Yalçın FN, Akbay P, Handjieva N, Dönmez AA, et. al. Phsocalycoside, a new phenylethanoid glycoside from *Phlomis physocalyx* Hub.-Mor. Naturforsch 2003; 58 (c): 471-476.
- 32) Harput ŞÜ, Saracoğlu İ, Tülemiş F, Akay C, Cevheroğlu Ş. The comparative studies on two varieties of *Phlomis pungens* (var. *pungens* and var. *hirta*) by HPLC. J Fac Pharm Hacettepe 1998; 18 (1): 1-7.
- 33) Saraçoğlu İ, Harput Ş, Kojima K, Ogihara Y. Iridoit and phenylpropanoid glycosides from *Phlomis pungens* var. *pungens*. J Fac Pharm Hacettepe. 1997; 17 (2): 63-72.
- 34) İsmailoğlu UB, Saracoğlu İ, Harput UŞ, Sahin-Erdemli İ, Effects of phenylpropanoid and iridoid glycosides on free radical-induced impairment of endothelium-dependent relaxation in rat aortic rings. J Ethnopharmacol 2002; 79: 193-197.
- 35) Saraçoğlu İ, Harput Ş, Kojima K, Ogihara Y. A new phenylethanoid glycoside from *Phlomis pungens* Willd. var. *pungens*. Chem Pharm Bull 1998; 46 (4): 726-727.
- 36) Takeda Y, Isai N, Masuda T, Honda G, Takaishi Y, Ito M, et. al. Phlomisflavosides A and B, new flavonol biglycosides from *Phlomis spidens*. Chem Pharm Bull 2001; 49 (8): 39-1041.
- 37) Liu P, Takaishi Y, Duan HQ. Two new phenylethanoid glycosides from the roots of *Phlomis umbrosa*. Chin Chem Lett 2007; 18: 155-157.
- 38) Çalış İ, Kırmızıbekmez H, Beutler JA, Dönmez AA, Yalçın FN, Kılıç E, et. al. Secondary metabolites of *Phlomis viscosa* and their biological activities. Turk J Chem 2005; 29: 71-81.

- 39) Başaran A, Saracoğlu İ, Çalış İ. *Phlomis linearis*' den elde edilen iridoit heterozitler. Hac Üniv Ecz Fak Der 1991; 11 (2): 81-88.
- 40) Zhang CZ, Li C, Feng SI, Shi JG. Iridoit glucosides from *Phlomis lanata*. Phytochemistry 1991; 30 (12): 4156-4158.
- 41) Takeda Y, Matsumura H, Masuda T, Honda G, Otsuka H, Takaishi Y, et. al. Phlorigidosides A-C, iridoit glucosides from *Phlomis rigida*. Phytochemistry 2000; 53: 931-935.
- 42) Harput ŞÜ, Çalış İ, Saracoğlu İ, Dönmez AA, Nagatsu A. Secondary metabolites from *Phlomis syriaca* and their antioxidant activities. Turk J Chem 2006; 30: 383-390.
- 43) Guo S, Gao LM, Cheng DL. Iridoids from *Phlomis umbrosa*. Pharmazie 2001; 56: 178-180.
- 44) Marin PD, Veitch NC, Grayer RJ, Kite GC, Soković M, Janačković P, et. al. Flavonoids from *Phlomis fruticosa* (Lamiaceae) growing in Montenegro. Biochem Sys and Eco 2007; 35: 462-466.
- 45) Bucar F, Ninov S, Ionkova I, Kartnig T, Zsılavecş-Schubert M, Asenov I. Flavonoids from *Phlomis nissoli*. Phytochemistry 1998; 48 (3): 573-575.
- 46) Kumar R, Bhan S, Ashok KK, Dhar KL. Flavonol glycosides of *Phlomis spectabilis*. Phytochemistry 1984; 24 (5): 1124-1125.
- 47) Sarkhail P, Amin G, Surmaghi MHS, Shafiee A. Composition of the volatile oils of the *Phlomis lanceolata* Boiss.& Hohen., *Phlomis anisondata* Boiss. and *Phlomis bruguieri* Desf. from Iran. Flavour Fragr J 2005; 20: 327-329.
- 48) Liolios C, Laouner H, Boulaacheb N, Gortzi O, Chinou I. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of Algerian *Phlomis bovei* De Noé subsp. *bovei*. Molecules 2007; 12: 772-781.
- 49) Morteza SK, Saeedi M. The essential oil composition of *Phlomis bruguieri* Desf. from Iran. Flavour Fragr J 2005; 20: 344-346.

- 50) Kirimer N, Başer KHC, Kürkçüoğlu M. Composition of the essential oil of *Phlomis nissolii* L. J Essent Oil Res 2006; 18: 600-601.
- 51) Morteza SK, Moshiri K. The essential oil composition of *Phlomis cancellata* Bunge. J Essent Oil Res 2006; 18: 672-673.
- 52) Sarhhail P, Amin G, Shafiee A. Composition of essential oil of *Phlomis persica* Boiss and *Phlomis chorassanica* Bunge from Iran. Flavour Fragr J 2004; 19: 538-540.
- 53) Aligiannis N, Kalpoutzakis E, Kyriakopoulou I, Mitaku S, Chinou B. Essential oils of *Phlomis* species growing in Greece: chemical composition and antimicrobial activity. Flavour Frag J 2004; 19: 320-324.
- 54) Basta A, Tzakou O, Couladis M. The essential oil composition of *Phlomis cretica* C. Presl. Flavour Fragr J 2006; 21: 795-797.
- 55) Formisano C, Senatore F, Bruno M, Bellone G. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Phlomis ferruginea* Ten.(Lamiaceae) growing wild in Southern Italy. Flavour Fragr J 2006; 21: 848-851.
- 56) Morteza-Semnani K, Azadbakht M, Goodarzi A. The essential oils composition of *Phlomis herba-venti* L leaves and flowers of Iranian origin. Flavour Fragr J 2004; 19: 29-31.
- 57) Mirza M, Nik BZ. Volatile constituents of *Phlomis oliveri* Benth. from Iran. Flavour Fragr J 2003; 18: 131-132.
- 58) Sarkhail P, Amin G, Shafiee A. Composition of the essential oil of *Phlomis oliveri* Benth. from North of Iran. Daru 2006; 14 (2): 71-74.
- 59) Khalilzadeh MA, Rustaiyan A. Essential oils of *Phlomis persica* Boiss. And *Phlomis oliveri* Benth. from Iran. J Essent Oil Res 2005; 17: 624-625.
- 60) Demirci B, Başer KHC. Composition of the essential oils of *Phlomis rigida* Labill. and *P. samia* L. J Essent Oil Res 2006; 18: 328-331.

- 61) Kumar R, Bhan S, Kala AK, Dhar KL. 28-Noroleana-16,21-Diene triterpenes from *Phlomis spectabilis*. *Phytochemistry* 1992; 31 (8): 2797-2799.
- 62) Liu P, Yao Z, Li HQ, Duan HQ. Four new nortriterpenoids from *Phlomis umbrosa*. *Helv Chim Acta* 2007; 90: 601-606.
- 63) Çalış İ, Kırmızıbekmez H, Taşdemir D, Rüedi P. Two new triterpene and a new nortriterpene glycosides from *Phlomis viscosa*. *Helv Chim Acta* 2004; 87: 611-619.
- 64) Ersöz T, Saracoğlu İ, Taşdemir D, Kırmızıbekmez H, Dönmez AA, Ireland CM, et. al. Neolignan glucosides from *Phlomis chimerae* Boiss. *Z Naturforsch* 2002; 57 (c): 221-225.
- 65) Konuklugil B. Investigation of podophyllotoxin in some plants in Lamiaceae using HPLC. *J Fac Pharm Ankara* 1996; 25 (1): 23-27.
- 66) Yalçın FN, Ersöz T, Akbay P. Phenolic, megastigmane, nucleotide, acetophenon and monoterpen glycosides from *Phlomis samia* and *P. carica*. *Turk J Chem* 2003; 27: 703-711.
- 67) Razzakov NA, Tashkhodzhaev B, Aripova SF, Tozhibaev AA. Associate of betonicin with urea from *Phlomis regelii*. *Chem Nat Comp* 2005; 45 (1): 56-59.
- 68) Tamaro F, Xepapadakis G. Plants used in phytotherapy, cosmetics and dyeing in the pramanda district (Epirus, North-West Greece). *J Ethnopharmacol* 1986 ; 16: 167-174.
- 69) Katagiri M, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K, Yang CR, Tanaka O. Diterpenoid glycosyl esters from *Phlomis younghusbandii* and *P. medicinalis* roots. *Pytochemistry* 1994; 35 (2): 439-442.
- 70) Shin TY, Lee JK. Effect of *Phlomis umbrosa* root on mast cell-dependent immediate-type allergic reactions by anal therapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2003; 25 (1): 73-85.
- 71) Kabouche A, Kabouche Z, Seguin E, Tillequin F, Bruneau C. comparative phytochemical study of butanolic extracts of two

- Algerian *Phlomis* species. Chem Nat Comp 2004; 40 (2): 188-189.
- 72) Diğrak M, Alma MH, İçlim A, Şen S. Antibacterial and antifungal effects of various commercial plant extracts. Pharm Biol 1999; 37 (3): 216-220.
 - 73) Ristic MD, Duletić-Laušević S, Knežević-Vukčević J, Martin PD, Simić D, Vukojević J, et. al Antimicrobial activity of essential oils and ethanol extract of *Phlomis fruticosa* L. (Lamiaceae). Phytother Res 2000; 14: 267-271.
 - 74) Taşdemir D, Dönmez AA, Çalış İ, Rüedi P. Evaluation of biological activity of Turkish plants. Rapid screening for the antimicrobial, antioxidant and acetylcholinestase inhibitory potential by TLC bioautografic methods. Pharm Biol 2004; 42 (4-5): 374-383.
 - 75) Morteza SK, Saeedi M, Mahdavi MR, Rahimi F. Antimicrobial studies on extracts of three species of *Phlomis*. Pharm Biol 2006; 44 (6): 426-429.
 - 76) Couladis M, Tanimandis A, Tzakou O, Chinou IB, Harvala C. Essential oil of *Phlomis lanata* growing in Greece; chemical composition and antimicrobial activity. Planta Med 2000; 66: 670-672.
 - 77) Darwish MR, Aburjai T, Al-Khalil S, Mahafzhar A. Screening of antibiotic resistant inhibitors from local plant materials against two different strains of *Staphylococcus aureus*. J Ethnopharmacol 2002; 79: 359-364.
 - 78) Khalil A, Dababneh BF. Inhibition of phytopathogenic fungi by extracts from medicinal plants in Jordan. J Bio Sci 2007; 7 (3): 579-581.
 - 79) Bedoya IM, Palomino SS, Abad MJ, Bermejo P, Alcamí J. Screening of selected plant extracts for In vitro inhibitory activity on human immunodeficiency virus. Phytother Res 2002; 16: 550-554.

- 80) Abad MJ, Guerra JA, Bermejo P, Irurzun A, Carrasco L. Search of antiviral activity in higher plant extracts. *Phytother Res* 2000; 14: 604-607.
- 81) Taşdemir D, Brun R, Perozzo R, Dönmez AA. Evaluation of antiprotozoal and plasmodial enoyl-ACP reductase inhibition potential of Turkish medicinal plants. *Phytother Res* 2005; 19: 162-166.
- 82) Sathiyamoorthy P, Lugas-Evgi H, Schlesinger P, Kedar I, Gopas J, Pollack Y, et. al. Screening for cytotoxic and antimalarial activities in desert plants of the negev and bedouin market plant products. *Pharm Biol* 1999; 37 (3): 188-195.
- 83) Cauladis M, Tzakou O, Verykokidou E, Harvala C. Screening of some Greek aromatic plants for antioxidant activity. *Phytother Res* 2003; 17: 194-195.
- 84) Morteza SK, Saeedi M, Shahani S. Antioxidant activity of methanolic extracts of some species of *Phlomis* and *Stachys* on sunflower oil. *Afr Journal Biotechnol* 2006; 5 (24): 2428-2432.
- 85) Moein S, Farzamani B, Khaghani S, Moein MR, Larijani B. Antioxidant properties and prevention of cell cytotoxicity of *Phlomis persica* Boiss. *Daru*; 2007: 15 (2): 83-88.
- 86) Hajarolasvadi N, Zamani MJ, Sarkhail P, Khorasani R, Mohajer M, Amin G, et. al. Comprasion of antinoniceptive effects of total, water, ethyl acetate, ether and n-butanol extracts of *Phlomis anisondonta* Boiss. and Indomethacin in mice. *Int J Pharmacol* 2006; 2 (2): 209-212.
- 87) Mohajer M, Sarkhail P, Hajarolasvadi N, Zamani MJ, Khorasani R, Shafiee A, et. al. Antiinflammatory and analgesic effects of *Phlomis lanceolata* Boiss. and Hohen. Extracts and examination of their components. *Int J of Pharmacol* 2005; 2 (1): 50-54.

- 88) Sarkhail P, Abdollahi M, Shafiee A. Antinoinceptive effect of *Phlomis olivieri* Benth., *Phlomis anisondonta* Boiss. and *Phlomis persica* Boiss. total extracts. Pharmacol Res 2003; 48: 263-266.
- 89) Demirci B, Dadandi MY, Paper DH, Franz G, Başer KHC. Chemical composition of the essential oil of *Phlomis linearis* Boiss. & Bal., and biological effects on the CAM-assay: A safety evaluation. Naturforsch 2003; 58 (c): 826-829.
- 90) Soković MD, Marin PD, Simić D, Knezević-Vukčević J, Vajs V, Petrović S. Antimutagenic activity of essential oil and crude extract of *Phlomis fruticosa*. Pharm Biol 2002; 40 (4): 311-314.
- 91) Shin SS, Jin M, Jung HJ, Kim B, Jeon H, Choi JJ, et. al. Suppressive effects of PG201, and ethanol extract from herbs, on collagen-induced arthritis in mice. Rheumato 2003; 42: 665-672.
- 92) Sarkhail P, Rahmanipour S, Fadyevatan S, Mohammadirad A, Dehghan G, Amin G, et. al. Antidiabetic effects of *Phlomis anisondonta*: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. Pharmacol Res 2007; 56: 261-266.
- 93) Robert A, Nezamis JE, Lanchester C, Hanchar C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Gastroenterol 1979; 77: 433-43.
- 94) Mizui T, Doteuchi M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. Japan J Pharmacol 1983; 33: 935-945.
- 95) Okabe S, Takata Y, Takeuchi K, Naganuma T, Takagi K. Effects of carbenoxolone Na on acute and chronic gastric ulcer models in experimental animals. Dig Dis. 1976; 21(8): 618-625.
- 96) Bökesoy TA, Çakıcı İ, Melli M. Farmakoloji. Ankara: Gazi kitapevi; 2000.

- 97) Şimşek I, Aytekin F, Yeşilada E, Yıldırım Ş. An ethnobotanical survey of the Beypazarı, Ayaş and Güdül towns of Ankara providence (Turkey). *Economic Botany* 2004; 58(4): 705-720.
- 98) Sezik E, Tabata M, Yeşilada E, Honda G, Goto K, Ikeshiro Y. Traditional Medicine in Turkey I. Folk Medicine in Northeast Anatolia. *J Ethnopharmacol* 1991; 35: 191-196.
- 99) Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda YT, Tanaka T. Traditional Medicine in Turkey X. Folk Medicine in Central Anatolia. *J Ethnopharmacol* 2001; 75: 95-115.
- 100) Özkan AM, Gürbüz İ, Akaydın G, Yeşilada E, Miser E. Düzce ilinin etnobotanik özellikleri-I. *Fitomed Türkiye*. 2008; 6: 32.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Emrah

Soyadı : Tatar

Doğum yeri ve yılı : Diyarbakır, 24 Ocak 1984

Eğitimi : Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 2006
Sincan Süleyman Demirel Anadolu Lisesi, 2002
Amasya Atatürk İlk Okulu, 1995

Yabancı Dili : İngilizce