

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

***Cynara scolymus* L.'UN FİTOTERAPİDEKİ KULLANIMI ÜZERİNE
ARAŞTIRMALAR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Aylin ATABEK (KATIRCIOĞLU)

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

ANKARA

Mart 2008

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

DOKTORA /YÜKSEK LİSANS TEZ SAVUNMA SINAV TUTANAĞI

ÖĞRENCİNİN ADI ve SOYADI : Aylin Katırcıoğlu (Atabek)
ANABİLİM DALI : Farmakognosi Anabilim Dalı
SINAV TARİHİ : 04.04.2008
TEZ KONUSU : Cynara scolymus L.'ın Fitoterapideki
Kullanımı Üzerine Araştırmalar.

KARAR

:

Yukarıda belirtilen tarihte yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda yukarıda konusu belirtilen tezin

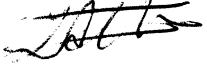
~~Düzeltilmesine~~ :

Kabulüne : +

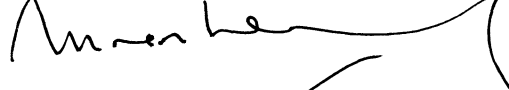
~~Reddine~~ :

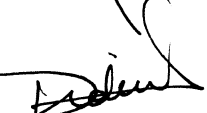
OYBİRLİĞİ / OYÇOKLUĞU ile karar verilmiştir.

GEREKÇE :


Doç.Dr. Levent Altun
ÜYE

ÜYE


Prof. Dr. Turhan BAYKAL
JÜRİ BAŞKANI


Doç.Dr. Didem Deliorman Orhan.
ÜYE

ÜYE

İÇİNDEKİLER

	KABUL VE ONAY	I
	İÇİNDEKİLER	II
	ŞEKİLLER LİSTESİ	IV
	TABLolar LİSTESİ	V
	KISALTMALAR	VI
1.	GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.	GENEL BİLGİLER	3
2.1.	BOTANİK BİLGİLER	3
2.1.1.	Asteraceae (Compositae) Familyası	3
2.1.2.	<i>Cynara</i> L. Cinsi	4
2.1.3.	Türkiye <i>Cynara</i> L. Türlerinin Tayin Anahtarı	5
2.1.4.	<i>Cynara scolymus</i> L.	6
2.1.5.	<i>C. scolymus</i> 'a Değişik Dillerde Verilen İsimler	7
2.1.6.	Habitat	7
2.1.7.	<i>C. scolymus</i> L. Bitkisinin Türkiye'deki Yayılışı ve Kültürü	7
2.1.8.	Ülkelere Göre Enginar Çeşitleri	8
2.1.9.	Tarihçe	9
2.2.	<i>C. scolymus</i> TÜRÜ ÜZERİNDE YAPILAN BİYOLOJİK AKTİVİTE VE KLİNİK ÇALIŞMALAR	11
2.2.1	<i>İn vitro</i> Çalışmalar	11
	Antimikrobiyal Aktivite	11
	Antioksidan Aktivite	11
	Antihiperlipidemik Aktivite	15
	Karaciğer Üzerindeki Etkileri	16
	Antispazmotik Aktivitesi	16
	Prebiyotik Etki	17
2.2.2.	<i>İn vivo</i> Çalışmalar	18
	Karaciğer ve Safra Üzerindeki Etkileri	18
2.2.3.	Klinik Çalışmalar	19
	Antihiperlipidemik Aktivite	19

	Dispepsideki Kullanılışları	21
	Hipoglisemik Aktivite	22
	Metabolit Oluşumu Üzerine Yapılan Klinik Çalışmalar	22
	Alkol Tüketimine Bağlı Şikayetlerle İlgili Yapılan Çalışmalar	23
2.2.4.	<i>C. scolymus</i> 'un Kullanılışı	23
2.3.	<i>C. scolymus</i> TÜRÜ ÜZERİNDE YAPILAN FİTOKİMYASAL ÇALIşMALAR	25
2.3.1.	Flavonoitler ve Fenolik asitler	25
2.3.2.	Antosiyaninler	33
2.3.3.	Oz ve Türevleri	34
2.3.4.	Seskiterpen Laktonlar	36
2.4.	Diğer Çalışmalar	37
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	40
3.1.	Gereçler	41
3.2.	Yöntem	42
4.	BULGULAR	45
5.	TARTIşMA ve SONUÇ	55
6.	ÖZET	60
7.	SUMMARY	61
8.	KAYNAKLAR	62
	TEşEKKÜR	70
9.	ÖZGEÇMİş	71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:	<i>C.scolymus</i> 'un Doğadaki Görünümü	4
Şekil 2:	<i>C.scolymus</i> 'un Yaprak ve Baş Kısmı	6
Şekil 3:	<i>C.scolymus</i> Baş Kısmı	8
Şekil 4:	<i>C. scolymus</i> 'da Bulunan Bazı Flavonoit ve Fenolik Asitler	26
Şekil 5:	<i>C. scolymus</i> 'da Bulunan Bazı Seskiterpen Laktonlar	37
Şekil 6:	Avrupa Farmakopesine Göre Enginar Yaprığında Görülen Elementleri (1) İletim Dokusu (2) Örtü tüyü (3) Salgı tüyü (4) Stoma ve stoma komşu hücreleri (5) Üst epidermada palizat parenkiması	44
Şekil 7:	1 No'lu Örnek Resmi	46
Şekil 8:	2 No'lu Örnek Resmi	47
Şekil 9:	3 No'lu Örnek Resmi	48
Şekil 10:	4 No'lu Örnek Resmi	49
Şekil 11:	Araştırmalarda Kullanılan Enginar Preparatlarının Resimleri (Örnek 5-9)	50
Şekil 12:	10 ve 11 No'lu Aktar Örneklerinin Resimleri	51
Şekil 13:	1, 2, 3 ve 4 No'lu Örneklerde Görülen Yaprak Elementleri (10x44) (1) İletim Dokusu (2) Örtü tüyü(10x10) (3) Salgı tüyü (4) Stoma ve stoma komşu hücreleri (5) Üst epidermada palizat parenkiması	52
Şekil 14:	5 No'lu Örnekde Görülen Yaprak Elementleri (10x44) (1) İletim Dokusu (10x10) (2) Örtü tüyü (3) Salgı tüyü (4) Stoma ve stoma komşu hücreleri	53
Şekil 15:	Enginar yaprak ve preparat örneklerinin İTK'da NA reaktifi ile UV ₃₆₆ 'da görünüşü. L: Luteolin-7-glikozit, K: Klorojenik asit	54

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:	<i>C.scolymus</i> Artıklarının Flavonoit ve Fenolik Asit İçerikleri	28
Tablo 2:	İtalya'daki 5 <i>C. scolymus</i> Varyetesinin Total Fenol ve Klorojenik asit Miktarları	29
Tablo 3:	Violetto di Toscana Varyetesinin Yaprak ve Braktelerinin Fenolik Asit ve Flavonoit Miktarları	31
Tablo 4:	<i>C.scolymus</i> 'da Bulunan Fenolik Asitler ve Flavonoitler	33
Tablo 5:	Enginar yaprağı örneklerinin ve enginar yaprağı içeren preparatların satın alındıkları tarih ve yerler ile aktar/üretici firma ve orijinal etiket bilgileri	41
Tablo 6:	Enginar yaprak ve preparat örneklerinin İTK'da NA reaktifi ile UV ₃₆₆ 'da Rf değerleri ve renk yoğunlukları	54
Tablo 7:	Avrupa Farmakopesine Göre Mikroskopik İnceleme İle Örneklerde Görülen Yaprak Elementleri	56
Tablo 8:	Enginar Yaprak Örneklerinin Kurutmada Kayıp ve Kül Miktar Tayini Sonuçları	57

KISALTMALAR

ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transferaz
cDNA	: Tamamlayıcı DNA
FT/IR	: Fourier dönüşümlü infraret spektroskopisi
GSH	: Glutasyon
GSSG	: Okside Glutasyon
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HMGC_oA	: Hidroksimetilglutaril Koenzim A
¹H-NMR	: Proton-Nükleer Manyetik Rezonans
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
HPLC/DAD	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi/Diyot Array Detektör
HPLC/EI/MS	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi/Elektron İyonizasyon/Kütle Spektrometresi
HPLC/MS	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometresi
HPAEC-PAD	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi/Anyon Değişirme Kromatografisi/Atımlı Amperometrik Dedektör
ICAM-1	: Hücre İçi Adezyon Molekülü-1
IR	: İnfraret
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPS	: Lipopolisakkarit
MDA	: Malondialdehit
ODS	: Oktadesilsilan
RP	: Ters faz
TLC	: Thin Layer Chromatography
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör- α
UV	: Ultraviyole
VCAM-1	: Damar Hücre Adezyon Molekülü-1

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda dünyada ve ülkemizde fitoterapi (Bitkilerle tedavi) insanların ilgisini çeken bir konu olmuştur. Fitoterapi alternatif bir tedavi seçeneği değildir. Avrupa tipi Fitoterapide, Ortodoks tıbbi ile teşhis konular tedavide ise bitkisel ilaçlar kullanılır. Bu nedenle hem hekimlerin hem de eczacıların bu konuda doğru bir şekilde bilgilendirilmeleri gerekmektedir. Türkiye’de aktarlarda satılan ve Avrupa Farmakopesi’ne kayıtlı birçok bitki değişik hastalıkları tedavi etme iddiaları sebebiyle pazarlanmaktadır. Bu bitkilerin aktarlarda pazarlanması sırasında herhangi bir kalite kontrol işlemi yapılmamakta ve halk bu bitkileri rahatlıkla kullanmaktadır.

Cynara scolymus L. Akdeniz bölgesinde yaygın olarak kültürü yapılan yıllık otsu bir üründür. Ülkemizde *Cynara scolymus* L. bitkisi enginar ismi ile bilinmekte, İzmir ve Yalova-Bursa çevresinde yetiştirilmektedir. Son yıllarda Adana’ya kadar olan kıyı bölgesinde yetiştiriciliği yaygınlaşmıştır. Sakız ve Bayrampaşa yerli enginar çeşitlerimizdendir. Asteraceae (Compositae) familyasına ait olan enginar, başlarından ve yapraklarından değişik şekillerde yararlanılan bir bitkidir. Sebze olarak, çiçek ve çiçek tablası kullanılır. Çiçek tablası etli yapıda, küçük brakte yaprakların bir araya gelmesi ile oluşan, olgunlaşmamış çiçekler topluluğudur. Enginar ayrıca içki, boya, eczacılık, hayvan yemi gibi sanayi kollarında da kullanılmaktadır. Çiçekleri süs bitkisi olarak değerlendirilmektedir. Enginar kendine has lezzeti ile birçok sebze ile birlikte pişirilerek yemek, salata, çorba şeklinde özellikle Akdeniz mutfaklarında kullanılmaktadır¹.

Anadolu’da enginarın %2-3’lük infüzyonları iştah açıcı, idrar ve safra söktürücü olarak kullanılır. Taze yapraklardan hazırlanan ekstreler karaciğer hastalıklarına karşı kullanılmaktadır. Yurt dışında standardize enginar yaprak ekstresi içeren preparatlar karaciğer ve safra

kesesi hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Zehirli bileşikler taşımaz, iyi bir iştah açıcı ve idrar söktürücüdür. Bazen bitkinin kökleri de bu amaçla kullanılmaktadır. Enginar eskiden beri afrodisyak olarak bilinmektedir. Enginar bitkisinin olgun tohumları da enginar yaprağı gibi kullanılmaktadır².

C. scolymus bitkisinin antihiperlipidemik^{3,4}, antioksidan^{5,6}, antimikrobiyal^{7,8}, hepatoprotektif^{9,10}, koleretik¹¹ ve dispepsideki¹² etkileri üzerinde yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Bu etkilerinin, içerdiği polifenolik maddelerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Ayrıca bitkinin antispazmotik etkisinden seskiterpen yapısındaki maddelerin sorumlu olduğu tespit edilmiştir¹³.

Enginar bitkisinin kimyasal bileşimi üzerine yapılan çalışmalarda bitkinin öncelikle flavonoit (luteolin-7-glikozit, sinarozit, skolmozit...) ¹⁴ ve fenolik asitler (mono- ve di-kaffeoilkinik asit türevleri) ¹⁵ yönünden zengin olduğu görülmüştür. Ayrıca, bitki seskiterpen (sinaropikrin, groşemin, sinatriol, sinaraskolozit A, B ve C...) ¹³, antosiyanin ve oz yapısında bileşikler de taşımaktadır ^{16,17}.

Çalışmamız, Fitoterapi’de yaygın olarak karaciğer rahatsızlıklarının tedavisinde ve antihiperlipidemik olarak kullanılan *C.scolymus* yapraklarına ait aktar örneklerinin ve bazı yaprak preparatlarının Avrupa Farmakopesi’ne (PhE) uygunluğunun araştırılarak kalite kontrollerinin (Makroskobik, mikroskobik analiz, ince tabaka kromatografisi, kurutmada kayıp ve bütün kül miktar tayini analizleri) yapılmasını amaçlamaktadır. Bu nedenle dört yaprak örneği ve beş preparat örneği aktarlardan satın alınarak Avrupa Farmakopesine göre yapılması istenen mikroskobik analizleri, İnce Tabaka Kromatografisi analizleri, total kül miktar tayini ve kurutmada kayıp testleri yapılmış ve elde edilen sonuçlar farmakopeye göre değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Genel bilgiler; botanik, fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmaları olmak üzere üç ana bölümden oluşur.

Botanik kısımda, Asteraceae familyasından, *Cynara* L. cinsinden ve *Cynara scolymus* L. türünden bahsedilmiştir. Biyolojik aktivite ve klinik çalışmalar bölümünde, *C. scolymus* üzerinde yapılan *in vitro* ve *in vivo biyolojik* aktivite çalışmaları, klinik çalışmalar, ülkemizdeki ve dünyadaki kullanılış alanlarından bahsedilmiştir.

Fitokimyasal çalışmalarda, *C. scolymus* türünde bulunan flavonoit, fenolik asit, seskiterpenler, antosiyanin ve oz yapısındaki maddeler hakkında yapılan çalışmalara yer verilmiştir.

2.1. BOTANİK BİLGİLER

2.1.1. Asteraceae (Compositae) Familyası

Familya bitkileri tek, iki, çok yıllık veya bir kısmı çalı şeklindedir. Yapraklar alternan veya karşılıklı, dişili, tam kenarlı, loblu veya değişik şekillerde parçalanmış olabilir. Çiçekler kapitulum adı verilen pseudanthium'larda toplanmıştır ve kapitulumun tabanında braktelerden meydana gelmiş bir involukrum vardır. Çiçekler erdişi veya tek eşeyli, aktinomorf veya zigomorftur. Kaliks bir papus şeklinde, bazen bir halka veya pul biçiminde, bazen eksiktir. Korolla 5 bileşik petalli, tüp veya dil şeklindedir. Stamen 5, filamentler serbest, anterler birleşiktir. Ovaryum alt durumlu, 2 karpelli, bir ovüllüdür. Meyveleri, tepesinde papus, bir kaliks artığı veya tepede böyle bir organı olmayan akendir¹⁸.

Asteraceae familyası, 1000'e yakın cins ve 25 000'e yakın türü ile çiçekli bitkilerin en zengin familyasıdır. Memleketimizde 133 cins ve 1156 türü vardır¹⁸.



Şekil 1: *C.scolymus*'un Doğadaki Görünümü¹⁹

2.1.2. *Cynara* L. Cinsi

***C. scolymus* L.**, Sp. Pl. 827(1723)

Syn: *C. cardunculus* L. var. *sativa* Moris, Fl. Sard. 2:460 (1840- 3). Ic: reichb., Ic.Fl. Germ. 15:t. 884(1853).

Syn: *C. cardunculus* var. *scolymus* (L.) Fiori in Fiori & Paol., Fl. Anal. Ital. 3:380 (1940). Fiori, Ic. Fl. Ital. F. 3804 (1904)²⁰.

Çok yıllık bitkilerdir. Gövde sağlam yapılı, dik olarak yükselmiş, boyuna yollu seyrek olarak dallara ayrılmış, dikenli veya dikensiz olabilir. Yapraklar alternan, genellikle kanatlı orta damarla pinnatisekt (loplar laminanın orta damarına kadar derin) olarak bölünmüş, dikenli veya dikensizdir²⁰.

Kapitulumdaki bütün çiçekler aynı eşeyde, geniş, tek ve disk biçiminde, bir veya daha fazla başlı korimbos biçimindedir. İnvolukrum (brakte halkası) oval veya küreseldir. Brakteler çok sıralı, derimsi, belirgin

orta damarı olmayan, dikenli veya dikensizdir. Reseptekulum kalın, düz, yoğun bir şekilde uzun beyaz sık tüylerle kaplıdır²⁰.

Çiçekler mavi-mor veya beyazımsıdır. Korolla zigomorf. Akenler basılmış oval şeklinde, açılı, iyi biçimde ince damarlanmış, düz ve lekeli, uçları kesik koni şeklindedir. Aken tüyleri çok sıralı, uzun sağlam tüyler geçici bir halkanın tabanında birleşmişlerdir²⁰.

2.1.3. Türkiye *Cynara* L. Türlerinin Tayin Anahtarı²⁰

1. Gövde 10-20 cm, bazal yapraklardan kısa; yaprak dikenleri kısa (2-6 mm), çiçekler kirli beyaz.

cornigera

1. Gövde çok uzun, bazal yapraklardan daha uzun; yaprak dikenleri uzun veya yok; çiçekler mavi-mor.

2. Gövdenin yapraksız bölümü uzun kapitulumun aşağısında (12- 35 cm); yapraklar her segmentin tabanında tek dikenli.

syriaca

2. Gövdenin yapraksız bölümü kısa kapitulumun aşağısında (1- 4 cm); yapraklar dallanmış veya her segmentin tabanında küme halinde dikenli.

3. Yapraklar her segmentin tabanında uzun diken kümeleri halinde; brakteler uzun-dikenli.

cardunculus

3. Yapraklar dallanmamış, genelde mukronat dişli; brakteler ovat, obtus veya tepesi dikensi sivri uçlu

scolymus

2. 1. 4. *C. scolymus* L.

C. scolymus bitkisi 2 metreye kadar uzar. Çok yıllık otsu bir bitkidir. Genellikle kültürü yapılır ve bazen doğal olarak yetişir. Kuvvetli bir kök yapısına sahiptir. Çok yıllık bir bitki olması sebebiyle toprak altında yetiştiği yıl süresince kalınlaşan ve odunlaşan siyah renkli bir rizom oluşturur. Bu rizomlar üzerinde yan ve saçak kökler oluşur. Gövde yuvarlak ve üzeri boyuna çizgilidir. Gövde üzerinde yapraklar almaşık dizilmiştir. Yapraklar grimsi yeşil renkli, dikenli ve parçalıdır. Yapraklar 40 x 15 cm. kadar, dallanmamış ve küçük sivri sert uçludur. Yaprığın alt yüzeyinde seyrek örümcek ağına benzer ipliksi tüyler; pinnatisekt, ovat, kabaca loplul dentat parçalı; üstler basit, ovat-lanseolat, düzensiz dentat. Brakteleri düz tabanlı, obtus veya emerginat ve dikenli-tepesi küçük sert uçlu. Braktelerin boyu genellikle eninden büyük ve üçgen şekillidir. Başın dış tarafındaki brakte yaprakları koyu yeşil iç kısımdakiler ise açık yeşildir. Çiçek tomurcukları sıkıştırılmış-küresel, c.7x 11 cm. Papus (aken tüyleri) 3-4 cm. Çiçeklenme dönemi 7. aydır. Çiçekler mor renkli ve birçoğu bir arada, büyük bir baş halinde toplanmıştır. Çiçek tablası geniştir. Etrafını brakteler sarmıştır. Türkiye’de bol miktarda yetiştirilmekte ve çiçek durumu sebze olarak yenilmektedir²⁰.



Şekil 2: *C.scolymus*'un Yaprak ve Baş Kısmı²¹

2.1.5. *C. scolymus*'a Değişik Dillerde Verilen İsimler

Almanya: Artischocke, französische artischocke, kugelartischocke, grüne artischocke

Fransa: Artichaut

İspanya: Alcachofera

İtalya: Carciofo

Diğer Avrupa Ülkeleri: Globe artichoke, tyosen-azami

Brezilya: Alcachofra^{22, 23}.

2.1.6. Habitat

Bitki Akdeniz bölgesi, Kanarya Adaları ve Güney Amerika'da doğal olarak yetişir. Doğal olarak yetişen bu türün dünyanın her yerinde kültürü yapılabilmektedir²⁴.

2.1.7. *C. scolymus* L. Bitkisinin Türkiye'deki Yayılışı ve Kültürü

Ülkemizde enginar, İzmir ve Yalova-Bursa çevresinde yetiştirilmektedir. Son yıllarda Adana'ya kadar olan kıyı bölgesinde yetiştiriciliği yaygınlaşmıştır¹.

Sakız ve Bayrampaşa yerli enginar çeşitlerimizdendir. Son yıllarda özellikle konserve edilmeye uygun küçük başa sahip çeşitler ülkemizde de yetiştirilmeye başlanmıştır. Bu çeşitlerden bitki başına 30-50 arasında baş kesimi yapılabilmektedir¹.

Sakız enginarı İzmir'de Balçova, Mordoğan, Çeşme ve Karaburun yöresinde yetiştirilen erkenci, yaprakları düz, başı silindirik (su bardağı) şeklinde fazla sıkı olmayan bir çeşittir. Kasım ayından itibaren başlayan hasat Nisan ayı sonuna kadar devam eder¹.

Bayrampaşa enginarı baş özelliği bakımından sakıza göre oldukça farklıdır, iri top şeklinde sıkı-ağır (150-250 g) bir baş oluşturur.

Geçici bir çeşittir, Mayıs Haziran aylarında olgunlaşır, taze tüketimin yanında konservelik olarakta uygundur¹.



Şekil 3: *C.scolymus* Baş Kısım²⁵

2.1.8. Ülkelere Göre Enginar Çeşitleri¹

İtalya'da Romanesco, Violetto di Toscana, Spinoso Sardo, Bianco Tarantino,

İspanya'da Blanca de Tudela, A-106

Fransa'da Bretana, Violet du Provence, Violetto de Toscana Camus, Castel, Blanc o Macau, BiancoTarantino, Blanca de Tudela

ABD'de Green globe, Green Globe Improved, Imperial Star

Meksika ve Kolombiya'da Green globe (Royal globe)

Şili'de Green globe (Royal globe), Chilena, Francesa

Peru'da Criolla, Lorca ve Blanca de Tudela yaygın çeşitlerdir.

Çeşitli seleksiyon ve ıslah çalışmaları sonucu;

Imperial Star (University of California)

Emerald (D. Palmer Seeds, Arizona)

Green Globe Improved (Sunseeds, California)

Big Heart XR-1 (Dole Fresh Vegetables, California) Desert Globe (Ocean Mist Farms, California)

Talpiot (Hazera), ZAA-101 (Daniel Zohari)

Violetto di Sicilia, Red Globe,

İspanyol çeşitleri (Arnedo AR-9903, Agriset A-104, A-106 ve A-107) gibi çeşitler geliştirilmiştir.

Taze Tüketime Uygun Çeşitler;

Blanca de Tudela, Green Globe, Romanesco, Violet de Provence, Camus, Castel

Konserveye Uygun Çeşitler;

Blanca de Tudela, Lorca, A-106, Criolla, Bologna tipleri sayılabilir.

2.1.9. Tarihçe

Bir Yunan efsanesine göre; *Cynara*, Zinari adasında yaşayan sevimli bir kızdı. Tanrı Zeus, erkek kardeşi denizler tanrısı Poseidon'u ziyarete giderken deniz kenarında birden genç, güzel, ölümlü bir kadını fark etti. Kız tanrının varlığından korkmuş benzemiyordu ve Zeus kızı yakalayarak onunla birlikte oldu. Zeus bu kızla birlikte olmaktan çok hoşlanmıştı ve onu tanrıça yaparak, Olympus dağına götürmeye karar verdi. *Cynara* bu teklifi kabul etti ve Zeus'la birlikte Olympus'ta yaşamaya başladı. *Cynara* burada mutlu bir şekilde vaktini geçiriyordu, ancak aynı zamanda annesini ve yaşadığı yeri özliyordu. Bir gün Zeus'tan gizli olarak ölümlüler dünyasına kısa bir ziyaret yapmaya karar verdi. Bu durumu öğrenen Zeus çok kızdı, bunun tanrısallığa yakışmayan bir davranış olduğunu düşündü ve öfkelenildi. *Cynara*'yı Olimpos'tan Dünya'ya fırlatıp attı ve onu enginar olarak bildiğimiz bitkiye dönüştürdü. İşte bitkiler dünyasındaki en güzel çiçeklerden birine sahip olan enginar, Zeus'un hışmına uğramış olan güzel *Cynara*'dır²⁶.

Enginarın ilk olarak Sicilya'da ortaya çıktığı varsayılmaktadır. Romalı hekim-eczacı-botanikçi Theophrastus (371-287 B.C.) enginarın Sicilya ve İtalya'da yetiştirildiğinden bahseder. Yunan ve Romalıların ataları enginarı, lezzetli bir yiyecek olarak görürlerdi. Yunanistan'da enginar, afrodizyak etkileri nedeniyle erkek çocuk sahibi olmanın garantisi olarak kabul edilirdi. Romalıların zenginleri sirke ve bal ile hazırlanmış

enginarı çok tercih ederlerdi. Bu şekilde saklayarak yıl boyunca kullanabiliyorlardı¹.

Roma imparatorluğunun yıkılmasından sonra enginar nadiren yetiştirilmiş Rönesans (1466) ile birlikte tekrar yetiştirilmeye başlanmıştır. Bu tarihten sonra Avrupa'ya yayılmıştır. Enginar İngiltere'ye 1548'te gelmiş, İspanyol göçmenler tarafından 1600'lerde Kaliforniya sahillerine taşınmıştır, fakat 1930'lara kadar yetiştiriciliği gelişmemiştir¹.

Günümüzde, Kaliforniya kendisini "Enginarın Başkenti" olarak ilan etmiştir. 1948'de Marilyn Monroe'un, enginar kraliçesi olarak seçilmesi enginarı daha da popüler hale getirmiştir¹.

2.2. *C. scolymus* TÜRÜ ÜZERİNDE YAPILAN BİYOLOJİK AKTİVİTE VE KLİNİK ÇALIŞMALAR

2.2.1. *In vitro* Çalışmalar

Antimikrobiyal Aktivite

Bitkinin yaprak, dal ve çiçekli başları %75'lik etanol ile ekstre edildikten sonra, ekstre yoğunlaştırılmış ve sırasıyla kloroform, etanol ve etilasetatla fraksiyonlanmıştır. Fraksiyonlar vakum altında yoğunlaştırılmıştır. Agar dilüsyon ve disk difüzyon yöntemleri kullanılarak antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri test edilmiştir. Bitkinin yaprak ekstresi, çalışmada kullanılan tüm mikroorganizmalara (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Candida lusitanae*, *Saccharomyces cerevisiae*, *S. carlsbergensis*, *Aspergillus niger*, *Penicillium oxalicum*, *Mucor mucedo* ve *Cladosporium cucumerinum*) karşı etkili bulunmuştur⁷.

Diğer bir çalışmada, enginar baş, yaprak ve dallarından hazırlanan kloroformlu, etilasetatlı ve etanollü ekstraktlar, disk difüzyon tekniği kullanılarak *Candida albicans*, *C.lusitanae*, *Saccharomyces cerevisiae*, *S. carlsbergensis*, *Aspergillus niger*, *Penicillium oxalicum*, *Mucor mucedo* ve *Cladosporium cucumerinum* mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. Bitkinin baş kısmından hazırlanan ekstrakter 25 mg/ml konsantrasyonun altında, dallardan hazırlanan ekstrakter ise 50 mg/ml konsantrasyonun altında etki göstermemiştir. Yaprak ekstrakteri ise denenen tüm konsantrasyonlarda tüm mikroorganizma suşlarına karşı etki göstermiştir⁸.

Antioksidan Aktivite

Jimenez ve ark. (2003) tarafından enginarın sulu metanollü ekstraktın antioksidan aktivitesini değerlendirmek üzere üç yöntem kullanılmıştır; (1) Serbest radikal 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH)

süpürücü etki, (2) İndirgeme gücü (FRAP), (3) Bakır(II)-katalizörlüğünde *in vitro* insan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun inhibisyonu. Ekstre, *in vitro* LDL oksidasyonunun inhibisyonunda oldukça etkili bulunmuştur. Ayrıca *in vivo* olarak eritrositlerdeki farklı antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve katalaz) seviyelerinin ekstre nedenli değişimleri incelenmiştir. Ekstre ile sadece glutatyon peroksidaz seviyelerinde bir artış görülmüştür⁶.

Tıbbi bitkilerde veya sebze meyvelerde bulunan doğal bileşiklerin hidrojen peroksit, asidik iyodat ve malonik asitin salınımının inhibisyonu üzerinde antioksidan aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada, Mn(II)'nin katalizörlüğünü yaptığı Briggs-Rauscher reaksiyonu kullanılmıştır. Bu yöntemde çalışılan pH mide sıvısına yakın olan 2 civarındadır. Çalışmada en yüksek antioksidan aktiviteyi rosmarinik asitten sonra sinarin maddesi göstermiştir²⁷.

Enginar yaprak ekstrelerinden izole edilen, 8-deoksi-11-hidroksi-13-klorogroşemin, kriptoklorojenik asit, klorojenik asit, neoklorojenik asit, sinarin, sinaratriol, groşemin, 8-deoksi-11,13-dihidroksigroşemin, luteolin-7-O-rutinozit, luteolin-7-O-glukozit ve sinaropikrinin maddelerinin antioksidan etkileri, Ransimat yöntemi ile test edilmiştir. Klorojenik asit, sinarin, luteolin, luteolin-7-O-glukozit güçlü antioksidan etki göstermiştir²⁸.

İtalya'da 5 enginar varyetesine (Violetto di Sicilia, Violetto di Provenza, Locale di Mola, Terom ve Grato 1) ait başların antioksidan aktiviteleri (DPPH testi) incelenmiştir. En yüksek antioksidan akitiviteyi Violetto di Sicilia, en düşük aktiviteyi de Terom varyetesi gösterdiği tespit edilmiştir⁵.

Bitkinin yaprak ve başlarına ait ekstrelerden fenolik asit ve flavonoit yapısında çeşitli maddeler izole edilmiştir. Yapraklarından izole edilen klorojenik asit, 1,3-di-kaffeoilkinik asit (sinarin), 1-kaffeoilkinik asit, luteolin-7-rutinozit ve luteolin-7-O- β -glukopiranozit (sinarozit); başlarından izole edilen R&S-narirutin ve apigenin-7-rutinozit maddelerinin DPPH radikali süpürücü etkisi test edilmiştir. En yüksek aktiviteyi sinarin, en düşük aktiviteyi de apigenin-7-rutinozit göstermiştir. Yapı-aktivite ilişkisine bakıldığında hidroksil gruplarının sayısı ve ikinci hidroksilin para veya ortho pozisyonunda olması antioksidan etkiyi arttırmıştır²⁹.

İtalya'da kültürü yapılan enginar varyetelerinden Violetto di Toscana'nın yaprak ve braktelerinin etanollü ekstresi ve bu ekstrenin etilasetatla fraksiyonlanmasından elde edilen etilasetatlı fraksiyonun antioksidan etkileri bakır iyonları ile insan LDL oksidasyonunun ölçümü yöntemi ile test edilmiştir. Bu örnekler içinde en kuvvetli antioksidan aktiviteye yaprak etanollü ekstresi ($IC_{50}=2,92\pm0,46 \mu M$), brakte etanollü ekstresi ($IC_{50}=4,04\pm0,21 \mu M$), yaprak etilasetatlı fraksiyonu ($IC_{50}=4,91\pm0,11 \mu M$) ve brakte etilasetatlı fraksiyonlarının ($IC_{50}=10,18\pm1,60 \mu M$) sahip olduğu tespit edilmiştir³⁰.

Enginarın fabrikasyon artığı olan ham enginar (brakte, reseptakulum ve dallar), ısı uygulanarak ağartılan enginar (endüstride konserve üretimi işlemi ile üretilen ürün; brakte, reseptakulum ve dalları içermektedir) ve enginar ağartma suyu (endüstride enginarın ısı ile işlenmesi sırasında kullanılan su, sadece reseptakulumun ağartılması için kullanılır) örneklerinden hazırlanan metanollü ve sulu ekstrelerin antioksidan etkileri DPPH, ABTS⁺ ve ferrik tiyosiyanat yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Endüstriyel artık olarak bilinen 3 örneğin de denenen tüm modellerde yüksek antioksidan aktiviteye sahip oldukları görülmüştür³¹.

Fransa'da bitki çayı olarak kullanılan 16 bitkinin sulu alkollü ekstresinin antioksidan, antienflamatuvar ve antiproliferatif etkileri araştırılmıştır. *C.scolymus* ekstresi, B16 fare melanoma hücrelerinin proliferasyonunu artırmıştır. DPPH testinde, süperoksit anyonu ve hidroksil radikali temizleme kapasitesi ise diğer bitki ekstreleri ile kıyaslandığında daha zayıf bulunmuştur. Lipoksijenaz enzimini inhibe edici ($IC_{50} \sim 1.5$ mg/ml) etkisi olduğu da tespit edilmiştir³².

Enginar yapraklarının sulu ve etanollü ekstrelerinin, monosit ve endotel hücrelerinin oks-LDL ve enflamatuvar mediyatörler (TNF- α ve LPS) tarafından uyarılan oksidatif stres üzerindeki etkileri incelenmiştir. Endotel hücrelerinde etanollü ekstre (50 μ g/ml), oks-LDL nedenli intraselüler reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini % 60 azaltırken, sulu ekstre (50 μ g/ml) % 43 azaltmıştır. Ayrıca, monositlerde etanollü ekstre (50 μ g/ml) oks-LDL nedenli intraselüler ROS üretimini % 76 azaltmıştır. Çalışmada enginar ekstrelerinin monosit ve endotel hücrelerinin oks-LDL ve enflamatuvar mediyatörler tarafından uyarılan oksidatif strese karşı belirgin bir koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Enginarın bu etkilerinden ateroskleroz tedavisinde ve aterosklerozun oluşturduğu harabiyeti önlemede yararlanılabileceği düşünülmüştür³³.

Enginar yapraklarının antioksidan etkisi primer kültür sıçan hepatositleri kullanılarak hidroperoksit nedenli oksidatif strese karşı test edilmiştir. Hepatosit kültürlerine tert-butilhidroperoksit uygulanmıştır. Hidroperoksitlerin uyardığı MDA üretimi ve hücrel GSH seviyeleri üzerinde standardize yaprak ekstresinden (Hepar SL-forte) elde edilen sulu ekstrenin etkileri ölçülmüştür. Ekstre, hidroperoksit-nedenli MDA üretimini konsantrasyon bağımlı olarak önlemiştir. Hücrel GSH seviyelerinde herhangi bir etki göstermezken, total GSH seviyesindeki kaybı ve hücrel GSSG sızıntısını azaltmıştır³⁴.

Antihiperlipidemik Aktivite

Enginar yaprak ekstralarının antihiperlipidemik etkisini incelemek için, yaprak ekstre tozu (Hepar-SL forte) Williams E vasatı ile karıştırılmıştır. Karışım santrifüj edildikten sonra supernatan kısmı alınıp, izole sıçan hepatositlerinde insülinin uyardığı HMGCöA redüktaz aktivite üzerindeki etkisi incelenmek üzere hepatositlerle inkübe edilmiştir. Aynı şekilde klorojenik asit, sinarozit, luteolin, kaffeik asit, sinarin ve dikaffeoilkinik asitte test edilmiştir. Yaprak ekstresi, sinarozit, luteolin HMGCöA redüktaz enzimini kuvvetli bir şekilde inhibe ederken, klorojenik asit daha az etkili bulunmuştur. Sinarin, kaffeik asit ve diğer dikaffeoilkinik asit türevlerinin etkili olmadığı görölmüştür. Bu sonuçlar, enginar yaprak ekstresinin kolesterol biyosentezini doğrudan değil, HMGCöA redüktaz enzimini inhibe ederek azalttığını göstermiştir³⁵.

Enginar yaprak ekstralarından izole edilen, 8-deoksi-11-hidroksi-13-klorogroşemin, kriptoklorojenik asit, klorojenik asit, neoklorojenik asit, sinarin, sinaratriol, groşemin, 8-deoksi-11,13-dihidroksigroşemin, luteolin-7-O-rutinozit, luteolin-7-O-glukozit ve sinaropikrinin maddelerinin HMG-CoA redüktaz enzimi üzerindeki etkileri incelendiğinde, klorojenik asit (% 26,5), doz bağımlı olarak HMG-CoA redüktaz enzimini çok güçlü bir şekilde inhibe etmiştir. Luteolin ve luteolin-7-glukozit ise 10 mg/ml konsantrasyonda % 2,4 ve % 6,5'luk bir inhibisyon göstermişlerdir²⁸.

Vücutta endotelial tip nitrik oksit sentaz (eNOS) ile üretilen nitrik oksit (NO) damar ağı içinde önemli bir fizyolojik rol oynar. NO güçlü bir vazodilatör ve kan basıncının kontrolünde önemli bir maddedir. Farmakolojik NOS inhibitörleri ile NO sentezinin bloke edilmesi sonucunda periferel vazokonstriksiyon ve kan basıncında yükselme meydana gelir. Enginar yapraklarının sulu ekstresi (ALE), etilasetat ve n-butanol (2:1, h/h) karışımı ile fraksiyonlanmış ve organik bir alt fraksiyon (OSF) ile sulu

alt fraksiyon (ASF) elde edilmiştir. *In vitro* olarak bu 3 örnek EA.hy 926 hücrelerinde (insan göbek bağı venlerinin endotelial hücrelerinden elde edilen hücre dizisi) ALE, eNOS aktivitesini artırırken OSF, ham ekstreden daha güçlü bir etki göstermiştir. ASF'nin ise herhangi bir etki gözlenmemiştir. Hücre dizilerinde ALE ve OSF örnekleri ile NO üretiminin, NO-ozon kemilüminesans yöntemi ile artırıldığı da tespit edilmiştir. İzole organ banyosunda da sıçan aort halkalarının OSF ile inkübasyonu sonrasında asetilkolinin oluşturduğu konstriksiyona karşılık NO-aracılıklı vazodilatör cevaplılık fazlaştırmıştır. Örneklerdeki kafeoilkinik asit ve flavonoit miktarlarına bakıldığında OSF'nin bu yönden zengin, ASF örneğinin ise son derece fakir olduğu görülmüştür. Çalışmalarda, luteolin ve sinarozitin eNOS aktivitesini ve eNOS mRNA ekspresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Kafeoilkinik asit, sinarin ve klorojenik asit ise bu etki yönünden etkisiz bulunmuştur. Sonuçta, enginarın eNOS gen kopyalanmasını artırıcı etkisi, lipid düşürücü ve antioksidan özelliklerinin yanında faydalı kardiyovasküler etkileri için katkıda bulunacaktır³⁶.

Karaciğer Üzerindeki Etkileri

C.scolymus'dan izole edilen sinarin, klorojenik asit, izoklorojenik asit, luteolin-7-glukozit, kafeik ve kinik asitlerin izole sıçan hepatositlerinde CCl₄ ile oluşturulan toksisite üzerindeki hepatoprotektif etkileri incelenmiştir. Sadece sinarin ve kafeik asit sitoprotektif etki göstermiştir. Aktivitenin değerlendirilebilmesi için inkübasyon vasatındaki AST ve ALT enzim seviyeleri ölçülmüştür³⁷.

Antispazmotik Aktivitesi

C.scolymus yapraklarının metanollü ekstresi kuruluğa kadar yoğunlaştırıldıktan sonra distile suda çözülmüş ve hekzan, diklorometan, etilasetat ve n-butanol ile fraksiyonlanmıştır. Bu fraksiyonların antispazmotik aktivitesini değerlendirmek için asetilkolin ile kastırılmış kobay ileumları kullanılmıştır. Deneyin sonucunda diklorometan fraksiyonun en aktif fraksiyon olduğu tespit edilmiştir. Diklorometan

fraksiyonundan değişik kromatografik teknikler kullanılarak sinaropikrin adı verilen seskiterpen lakton yapısında bir madde izole edilmiş ve aktivite çalışması sonucunda antispazmotik etkisinin diklorometan fraksiyonun 14 misli olduğu görülmüştür. Elde edilen sonuçlar, enginar yapraklarının gastrointestinal rahatsızlıklarda halk ilacı olarak kullanımını desteklemektedir³⁸.

Prebiyotik Etki

Goni ve arkadaşları (2005) tarafından enginar ekstresinin kolon bakteriyal enzimlerinin (azoredüktaz, nitroredüktaz, nitrat redüktaz, β -glukozidaz ve β -glukuronidaz) metabolik aktivitelerini değiştirme kapasitesi ve sıçan kör bağırsak içeriği kullanılarak antioksidan etkisi çalışılmıştır. Sindirelemeyen frukto-oligosakkaritlerin uzun süreden beri prebiotik olarak bağırsak fonksiyon rahatsızlıkları, enfeksiyonları ve kolon-rektal neoplazisinin gelişimi ile ilgili olan epitelyal hücre fizyolojisi üzerinde faydalı etkileri olduğu düşünölmektedir. Ayrıca, kolon florasındaki faydalı mikroorganizmaların aktivitesini ve çoğalmasını arttırabilmektedir. Kör bağırsak florasının metabolik aktivitesi de bağırsak içindeki kimyasalların düzenine etkileyen önemli faktörlerden biridir. Bu kimyasal maddeler toksik, karsinogenik ve mutajenik ürönlere dönüőebilirler. Bu bölgedeki birçok bakterinin fonksiyonuna sindirilemeyen gıdalar etki edebilmektedir. Bu gıdalar bakteriyal fermentasyon kapasitesini, metabolik aktivitesini, kolon mikroorganizma florasının bileşimini ve enzimatik aktivitelerini değiştirebilir. Çalışmada, 3 hafta boyunca bir grup sıçana enginar ekstresi diğer grup sıçana da selöloz verilmiştir. Ekstre grubu hayvanlarının kör bağırsak duvarında hipertrofi ve kör bağırsak içeriğinde artış meydana gelmiş ve bakteriyal enzim aktiviteleri artmıştır. Kör bağırsak içeriğindeki antioksidan durum ekstre grubunda daha olumlu yönde değişmiştir. Bulgular, enginarın sindirelemeyen kısımlarının bağırsak sağlığı üzerinde olumlu etkileri olacağını düşöndürmüştür³⁹.

2.2.2. *İn vivo* Çalışmalar

Karaciğer ve Safra Üzerindeki Etkileri

Enginar brakte, reseptakulum ve yapraklı dallarından hazırlanan %80'lik etanollü ekstrelerin 500 mg/kg dozda sıçanlarda CCl₄-nedenli karaciğer harabiyeti üzerindeki etkileri incelenmiştir. Özellikle brakte ekstreleri diğer ekstre gruplarına göre plazma AST, ALT, MDA ve karaciğer MDA seviyeleri üzerinde daha güçlü bir inhibisyon oluşturmuştur. Histopatolojik çalışmalarda, brakte ekstresi uygulanmış hayvanlara ait karaciğer dokularındaki CCl₄ ile oluşturulan harabiyetin, sağlıklı karaciğer dokuları ile kıyaslandığında oldukça iyileşmiş olduğu gözlenmiştir⁹.

4 farklı ticari enginar yaprak preparatının hepatobiliyer etkisinin incelendiği bir çalışmada oral olarak klorojenik asit, sinarin ve yaprak ekstresi uygulanan sıçanlarda klorojenik asit ve sinarin grubu hayvanlarında koleretik etki görülmemiştir. Ekstre 3, safra akışını zaman içinde tedrici olarak arttırmıştır. CCl₄-nedenli karaciğer harabiyeti modelinde ekstre 1, 2 ve 4 etkisiz bulunurken, ekstre 3 serum parametreleri (AST, ALT) ve karaciğer MDA seviyelerinde olumlu etkiler göstermiştir. Histopatolojik çalışma sonuçları biyokimyasal sonuçları desteklemiştir. Total fenol içeriği ve antioksidan aktivitesi en yüksek örneğin ekstre 3 olduğu tespit edilmiştir. 4 ticari yaprak ekstresinde HPLC (Phenomenex Luna C₁₈ kolon, 150x4.6 mm, 3 µm) analizi sonucunda ekstrelerde sinarin miktarının %0,007-0.5, klorojenik asit miktarının %0,008-4, kaffeik asit türevleri miktarının ise %0,037-7,71 arasında değiştiği bulunmuştur¹⁰.

Enginarın, safra asit ve lipidlerinin safrayla atılımı ve koleretik aktivitesi üzerindeki etkilerinin araştırılması için enginar yaprak ekstresi (Hepar SL® forte) sıçanlara 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarda hem akut hem de subakut (7 gün, günde 2 kere) olarak uygulanmıştır. Standart

madde olarak koleretik bir ilaç olan dehidrokolik asit (DHCA) (20 mg/kg vücut ağırlığı) kullanılmıştır. Safra sekresyonu ekstrenin verilmesinden sonraki ilk yarım saat içinde ölçülmeye başlanmıştır. Total safra asitleri, kolesterol ve fosfolipit seviyeleri ölçülmüştür. Total safra asit konsantrasyonunda enginar ekstresi ile güçlü bir artış meydana gelmiştir. Kolesterol ve fosfolipit içeriklerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Enginar ekstresinin safra asit konsantrasyonlarını arttırıcı etkisinin, DHCA'dan daha güçlü olduğu tespit edilmiştir¹¹.

2.2.3. Klinik Çalışmalar

Antihiperlipidemik Aktivite

Engisch ve arkadaşları (2000) tarafından total kolesterol (Trigliserit, HDL, LDL) seviyeleri 280 mg/dl üzerinde olan 143 kafa hastada yapılan bir plasebo-kontrollü çalışmada, ekstre grubuna enginar yaprak ekstreleri (900 mg) günde 3 kere 6 hafta boyunca verilmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında ekstre grubunun total kolesterol seviyesi anlamlı (%18,5) bir şekilde düşmüştür⁴⁰.

Enginar yaprak ekstrelerinin antihiperlipidemik etkilerinin araştırdığı randomize ve çift-kör çalışmada, ekstre grubuna enginar yaprak ekstreleri (640 mg) günde 3 kere 12 hafta boyunca verilmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında ekstre grubunun total kolesterol seviyesi anlamlı bir şekilde düşmüştür. Fakat çalışmada kullanılan hasta sayısı çok sınırlıdır⁴¹.

Enginar ekstrelerinin kolesterol biyosentezini ve LDL oksidasyonunu inhibe etme gibi birçok farmakolojik etkileri mevcuttur. Enginar yaprakları yıkandıktan sonra mekanik olarak suyu çıkarılmış ve -20°C'de saklanmıştır. 18 hiperlipidemi hastasına (LDL kolesterol > 130 < 200 mg/dl ve/veya trigliseritler > 150 < 250 mg/dl) 20 ml enginar yaprak suyu verilmiştir. Uygulamanın sonunda hastaların total kolesterol ve LDL-

kolestrol seviyeleri düşmüş trigliserit seviyelerinde artış gözlenmiştir. Hiperlipidemi hastalarında endotel fonksiyonunun bozulmuş olduğunun bir göstergesi çözünebilir hücre adezyon molekülü olan VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin miktarlarının plazma seviyelerinin artmasıdır. Bu çalışmada, ekstre grubuna ait hastaların plazma çözünebilir hücre adezyon molekül miktarında azalma meydana gelmiş fakat E-selektin miktarında herhangi bir değişiklik oluşmamıştır. Bu sonuçlar, aterosklerotik hastalıklarda bozulan endotel fonksiyonları üzerinde enginar ekstresinin olumlu etkileri olduğunu göstermiştir⁴².

Petrowicz ve arkadaşları (1997) tarafından yapılan plasebo-kontrollü çalışmada 44 sağlıklı gönüllüde 12 hafta boyunca yaprak ekstrelerinin kullanılmasının ardından⁴⁰ total kolesterol, HDL ve LDL seviyelerinde plasebo grubu ile arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Englisch ve arkadaşları (2000) hiperlipoproteinemi hastası olan 143 kişide 6 hafta boyunca enginar ekstresi kullanımının total kolesterol, HDL ve LDL seviyeleri üzerindeki etkilerini test etmişlerdir³⁵. Ekstre grubu hastalarında total kolesterol seviyeleri % 18,5 oranında düşerken, plasebo grubunda % 8,6 düşmüştür. Ayrıca ekstre grubu hastalarında LDL seviyeleri % 22,9, plasebo grubunda ise % 6,4 oranında düşmüştür. Hastalarda herhangi bir advers reaksiyon bildirilmemiştir⁴.

Enginar yapraklarının metanollü ekstresi (125-500 mg/kg, po) zeytinyağı verilmiş farelerde 2 saat sonra meydana gelen serum trigliserit seviyelerindeki yükselmeyi anlamlı olarak düşürmüştür. Metanollü ekstrede yapılan biyolojik aktivite ile yönlendirilen ayırım sonucunda etkili bileşikler olarak sinaropikrin, aguerin B ve groşemin yanında sinaraskolozit A, B ve C isimli 3 yeni seskiterpen glikozit izole edilmiştir. Çalışma sonucunda bu bileşiklerin antihiperlipidemik etkileri için, 3- ve 8-pozisyonunda bulunan oksijen fonksiyonel grubunun ve α -metilen- γ -

butirolakton halkasındaki ekso-metilen kısmının gerekli olduğu düşünülmüştür³.

Dispepsideki Kullanılışları

Standardize edilmiş enginar yaprak ekstrelerinin, dispepsi şikayeti olan sağlıklı gönüllülerdeki hassas kolon sendromu semptomları üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bu amaçla dispepsi ve hassas kolon sendromu şikayeti olan 208 gönüllüye 2 ay boyunca günde 320 veya 640 mg standardize enginar yaprak ekstresi verilmiştir. Değerlendirme için Nepean Dispepsi İndeksi (NDI) kullanılmıştır. Hastalarda tedaviden sonra hassas kolon sendromu insidansında % 26,4, NDI total semptom skorunda % 41 oranında anlamlı bir düşüş oluşmuştur. Hastalardaki değişken diyare/konstipasyon şikayeti anlamlı bir oranda azalmış ve bağırsak hareketleri normale dönmüştür. Ayrıca, NDI total hayat kalitesi skoru % 20 oranında anlamlı bir şekilde düzelmiştir⁴³.

Fonksiyonel dispepsi hastalığı tanısı konmuş olan 247 hastada yapılan 6 haftalık çift-kör, çok merkezli ve plasebo kontrollü bir çalışmada 129 hastaya 320 mg Enginar yaprak ekstresi içeren HeparSL® forte preparatı günde 3 kere 2 kapsül olarak verilmiş, 115 hastalık plasebo grubuna da plasebo uygulaması yapılmıştır. İyileşme kriteri olarak, NDI'ndeki hayat kalitesi ve her bir dispeptik semptomu ait skorlar değerlendirilmiştir. 6 haftalık sürenin sonunda kontrol grubu hastalarına göre, ekstre grubu hastalarının semptomlarındaki (kusma, epigastrik ağrı, mide gazı, şişkinlik, mide bulantısı, erken tokluk hissi) azalma ve hayat kalitesindeki düzelmeler oldukça anlamlı bulunmuştur⁴⁴.

Kendilerinin dispepsi hastası olduğunu belirten 454 hastada yapılan açık bir çalışmada, bir gruba iki ay boyunca günde 320 mg enginar yaprak ekstresi, diğer gruba da 640 mg yaprak ekstresi verilmiştir. Her iki ekstre grubundaki hastalarda başlangıca göre genel dispepsi skorunda

ortalama % 40'lık bir düşüş meydana gelmiştir. Yüksek doz alan grupta aksiyete sıkıntılarında da bir rahatlama oluşmuştur. Sonuçta; enginar yaprak ekstresinin, üst gastrointestinal semptomları düzelttiği ve dispepsiden şikayeti olan hastaların hayat kalitesini iyileştirdiği görülmüştür¹².

Hipoglisemik Aktivite

C. scolymus bitkisinin başları toz edildikten sonra beyaz unla bisküit haline getirilmiştir. Her bir bisküit 6 g toz edilmiş enginar başları içermektedir. 35-45 yaş arasında, insülin kullanmayan 30 hastadan 2 grup oluşturulmuştur. Gruplardan biri kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Diğer gruptaki hastalar sabah akşam 2'ser tane bisküit yemişler ve 90 günün sonunda açlık ve tokluk kan glukoz, serum lipid seviyelerinde anlamlı bir düşüş meydana gelmiştir⁴⁵.

Metabolit Oluşumu Üzerine Yapılan Klinik Çalışmalar

Wittermer ve arkadaşlarının (2003) geliştirdiği HPLC-CoulArray sistemi ile enginar yaprak ekstresinin tüketimi sonrasında plazmada ortaya çıkan metabolitleri oldukça güvenilir, tekrarlanabilir sonuçlar alacak bir yöntem geliştirilerek tespit edilmiştir. Çalışmada, metabolit olarak plazmadaki luteolin, izoferulik, dihidroferulik, dihidrokaffeik ve hidroksisinnamat kaffeik asitler tespit edilmiştir⁴⁶.

Enginar ekstrelerinin içerdiği maddelerin yanında metabolitlerinin de enginarın gösterdiği farmakolojik aktiviteler üzerindeki etkisini değerlendirebilmek için *in vivo* olarak metabolitlerinin idrar ve plazmadaki şekilleri incelenmiştir. 14 adet sağlıklı gönüllüye iki tip enginar ekstresi verilmiştir. Ekstre A 14,4 mg luteoline eşdeğer luteolin glikozit ve 107 mg kaffeik asite eşdeğer kaffeoilkinik asit, Ekstre B ise 35,2 mg luteoline eşdeğer luteolin glikozit ve 153,8 mg kaffeik asite eşdeğer kaffeoilkinik asit taşımaktadır. Daha önceki çalışmada bahsedilen HPLC-CoulArray sistemi ile idrar ve plazmada metabolit analizi yapılmıştır.

Kaffeik asit ve ferulik asitin hidrojenasyon ürünleri olan dihidrokaffeik asit ve dihidroferulik asit; isoferulik asitin de sulfat veya glukuronit konjugatları metabolit olarak bulunmuştur. Glukozit olarak verilen luteolin ise plazma ve idrarda sadece sulfat veya glukuronit konjugatları şeklinde metabolize olmuştur⁴⁷.

Alkol Tüketimine Bağlı Şikayetlerle İlgili Yapılan Çalışmalar

Standardize enginar ekstrelerinin alkol tüketimi sonrasında meydana gelen ve akşamdan kalma diye nitelendirilen semptomlar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bu amaçla, plasebo (n=7) ve ekstre (n=8) grupları oluşturularak 15 gönüllüye deney süresi boyunca plasebo ve ekstre (her biri 320 mg standardize ekstre içeren kapsülden günde 3 defa) kullanmaları sağlanmıştır. Uygulamalar alkol tüketiminden önce ve sonra da yapılmıştır. Hastalar alkol tüketiminden 1 saat önce ve 10 saat sonra, duygu durumları ile ilgili (susama, baş ağrısı, mide ve kas ağrıları, uykusuzluk, mide bulantısı vb.) soru formu doldurmuş ve kognitif performans testlerine katılmışlardır. Çalışmanın sonucunda ekstrenin alkol tüketimine bağlı olan sıkıntıların önlenmesi üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı tespit edilmiştir⁴⁸.

2. 2.4. *C. scolymus*'un Kullanılışı

C.scolymus ofisinal bir tür olarak çeşitli farmakope ve monograflarda yer almaktadır; Alman Komisyon E monograflarında bitkinin yaprakları (*Cynarae Folium*) kayıtlıdır. Monografta bu kısımların, sindirim sistemi rahatsızlıklarında (mide ağrısı, bulantı, kusma, mide gazı, şişkinlik...) ve hepatobiliyer rahatsızlıklarda kullanılabileceği belirtilmektedir. Safra kanalı tıkanıklıklarında ve *C.scolymus*'a veya Asteraceae familyasının diğer türlerine karşı allerjisi bilinen kişilerde kontraendikedir. Nadiren hafif gastrointestinal rahatsızlıklar oluşabilir. Toksisitesi ile ilgili herhangi bir kayıt bulunmadığı belirtilmiştir⁴⁹.

Avrupa Farmakopesi'nde de *C.scolymus*'a ait kayıt bulunmaktadır. Farmakope'de Artichoke Leaf ve *Cynarae folium* isimleri ile *C.scolymus* bitkisinin parçalanmış veya tam kurutulmuş yaprakları kayıtlıdır. Ayrıca, Farmakope droğun morfolojik ve mikroskopik, İTK, HPLC analizleri, total kül ve kurutmada kayıp testleri ile ilgili bilgiler vermektedir⁵⁰.

PDR for Herbal Medicines'da Artichoke adına bir monograf bulunmaktadır. Bu monografda bitkinin tıbbi kısımları olarak yaprak ve kökleri gösterilmektedir. Bitkinin yapraklarının karaciğer, safra kesesi şikayetlerinde ve iştah kaybı durumlarında kullanıldığı kayıtlıdır. Yaprak ve köklerinin hazımsızlık şikayetleri ve safra kesesi taşlarının yeniden oluşumu önlemek amacıyla kullanılması PDR for Herbal Medicines'da yasaklanmıştır²⁴.

Bitki halk arasında Brezilya'da akne, anemi, artirit, arterioskleroz, astım, safra yetersizliği, kan temizleyici, bronşit, diyabet, diyare, hazımsızlık, sindirim sistemi rahatsızlıkları, ateş, kepeklenme, mide gazı, gut, yüksek kolesterol, hipertansiyon, karaciğer rahatsızlıkları, hemoroit, hemoraji, ülser, nefrit, şişmanlık, romatizma, prostatitis, böbrek yetmezliği, üriner rahatsızlıklarda, astrenjan, vazokonstriktör, iltihaplarda, safra kesesi taşlarında; Avrupa'da kanser, detoksifikasyon, hazımsızlık, sarılık, karaciğer rahatsızlıklarında, yüksek kolesterol, hiperglisemi, safra yetersizliğinde, mide bulantısı ve safra kesesi rahatsızlıklarında; Haiti'de böbrek ve karaciğer rahatsızlıklarında, hipertansiyon, ödem ve üriner problemlerde; Meksika'da sistit, hipertansiyon, karaciğer rahatsızlıkları ve safra kesesi taşlarının tedavisinde kullanılmaktadır²².

Anadolu'da ise enginarın %2-3'lük infüzyonları iştah açıcı, idrar ve safra söktürücü olarak kullanılır. Taze yapraklardan hazırlanan

ekstreler, karaciğer hastalıklarına karşı kullanılmaktadır. Yurt dışında standardize enginar yaprak ekstresi içeren preparatlar karaciğer ve safra kesesi hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Zehirli bileşikler taşımaz, iyi bir iştah açıcı ve idrar söktürücüdür. Bazen bitkinin kökleri de bu amaçla kullanılmaktadır. Enginar eskiden beri afrodisyak olarak bilinmektedir. Enginar bitkisinin olgun tohumları da enginar yaprağı gibi kullanılmaktadır. Kabuğu soyulduktan sonra gövdesi sebze olarak yenilir².

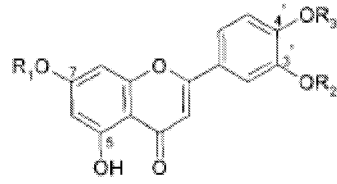
2.3. *C. scolymus* TÜRÜ ÜZERİNDE YAPILAN FİTOKİMYASAL ÇALIŞMALAR

Yapılan çalışmalarda, *C. scolymus*'un flavonoit, fenolik asit, seskiterpen lakton, antosiyanin ve poliholozit yapısındaki maddeleri içerdiği tespit edilmiştir.

2.3.1. Flavonoitler ve Fenolik asitler

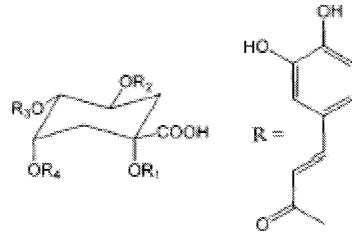
Enginar yaprak, brakte ve reseptakulumu üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar sonucunda bitkinin genellikle flavonoit ve fenolik asitler yönünden zengin olduğu tespit edilmiştir.

Bionorica Arzneimittel firmasından (Neumarkt, Almanya) temin edilen *C.scolymus* yaprak ekstrelerindeki monokafeoilkinik, dikafeoilkinik asit ve flavonoitlerin ayrımı, HPLC tekniği ile (C₁₈ kolon, 250 mm x 2 mm, 5 µm) asitli bir mobil faz (gradient: (A) %0,03'lük sulu trifloroasetik asit, (B) asetonitril) kullanılarak yapılmıştır. Bu yöntemle 12 ticari örnek analiz edilmiş ve monokafeoilkinik asitin (psödoklorojenik asit, neoklorojenik asit, klorojenik asit, kriptoklorojenik asit) (% 0,48-4,24) yüksek miktarda olduğu, dikafeoilkinik asit (sinarin, 3,4-; 1,5-; 3,5- ve 4,5-di-O-kafeoilkinik asit) ve flavonoit (sinarozit, skolmozit) miktarlarının (% 0,52-0,03) daha az olduğu tespit edilmiştir⁵¹.



Sinarozit $R_1 = \text{Glikoz}, R_2=R_3 = \text{H}$

Skolmozit $R_1 = \text{Rutozit}, R_2=R_3 = \text{H}$



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>
Psödoklorojenik asit	R	H	H	H
Neoklorojenik asit	H	H	H	R
Klorojenik asit	H	R	H	H
Kriptoklorojenik asit	H	H	R	H
Sinarin	R	H	R	H
3,4-di-O-kaffeoilkinik asit	H	H	R	R
1,5-di-O-kaffeoilkinik asit	R	R	H	H
3,5-di-O-kaffeoilkinik asit	H	R	H	R
4,5-di-O-kaffeoilkinik asit	H	R	R	H

Şekil 4: *C. scolymus*'da Bulunan Bazı Flavonoit ve Fenolik Asitler

İtalya'da 4 adet ticari enginar yaprak ekstresi örneğinin HPLC/DAD ve HPLC/MS teknikleri kullanılarak, sinnamik asit ve flavonoit içerikleri karşılaştırılmıştır. Örneklerde 2-, 3-, 4-, 5-O-kaffeoilkinik asit, kafeik asit, 1,5-, 1,3-O-dikaffeoilkinik asit, luteolin-O-monoglukozit, -7-O-glukozit, -7-O-rutinozit ve luteolin-7-O-glukuronit varlıkları tespit edilmiş ve

miktarları tayin edilmiştir. Özellikle 2 no'lu ticari enginar yaprak ekstresinin tüm maddeler yönünden oldukça zengin olduğu tespit edilmiştir⁵².

İspanya'da endüstriyel konserve üretimi sonrasında ortaya çıkan artıklar (brakte, reseptakulum ve dallar) etanol:su (1:1) karışımı ile ekstre edildikten sonra kuruluğa kadar yoğunlaştırılmıştır. Kuru ekstre hekzanda çözülmüş, çözülmeyen kısım etilasetat ile tüketilmiştir. Etilasetatta çözünen kısım, Sephadex LH-20 kolonda metanol ile elüe edilmiştir. Elde edilen fraksiyonlar, ince tabaka kromatografisine göre 7 alt fraksiyonda birleştirilmiştir. 7 alt fraksiyon, Luna C₁₈ Phenomenex (50 mmx 2,1 mm, 3,5 µm, mobil faz: Gradient sistem (A) %0,1'lik sulu formik asit, (B) % 0,1'lik asetronitril ile hazırlanmış formik asit) kolon kullanılarak HPLC tekniği ile analiz edilmiştir. Altfraksiyonlarda hem kaffeoilkinik asit hem de dikaffeoilkinik asitler, luteolin glukuronit, luteolin galaktozit, kersetin ve bazı kersetin glikozitler ana bileşik olarak tayin edilmiştir. Elde edilen sonuçlar enginar fabrika artıklarının gıda endüstrisi için doğal bir antioksidan kaynağı olabileceğini ve gıda destekleri veya nutrasötiklerin bileşimlerine de girebileceğini göstermiştir. Etilasetatlı ekstrenin alt fraksiyonlarında HPLC ile varlığı tespit edilen maddelerin varlığı Tablo 1'de verilmiştir⁵³.

Tablo 1: *C.scolymus* Artıklarının Flavonoit ve Fenolik Asit İçerikleri

Maddeler	
Apigenin	Klorojenik asit
Apigenin-O-glukozit	Krizeoriol
Apigenin-7-O-glukuronit	<i>p</i> -Kumarik asit-O-glukozit
Apigenin-7-O-rutinozit	Luteolin
Avikularin	Luteolin-7-galaktozit
Dikaffeoilkinik asit	Luteolin-7-glukuronit
Eriodiktiyol-glukuronit	Luteolin-7-O-neohesperidozit
Eskulin	Luteolin-7-O-rutinozit
Feruoilkinik asit-O-glukozit	Naringenin
Floridzin	Naringenin-O-hekzozit
Gallik asit	Naringin
Hiperozit	Prokateşik asit
İzokersitrin	Prunin
Kaffeoilkinik asit	Rutin
Kersetin	Sinarozit
Kersetin-O-pentozit	Skolmozit
Kersitrin	

Fritische ve ark. (2002) ticari enginar preparatlarındaki standardize yaprak ekstrelerini, etanol:su (2:8) karışımı ile ekstre etmişlerdir. Ekstrelerin, Sephadex LH-20 kolonu ile elde edilen fraksiyonlarının HPLC ve HPLC/MS teknikleri ile kalitatif ve kantitatif analizleri yapılmıştır. Analizler neticesinde enginar yapraklarında, kriptoklorojenik asit, klorojenik asit, neoklorojenik asit, luteolin-7-O-rutinozit ve luteolin-7-O-glikozit varlıkları tespit edilmiştir. Yaprakta klorojenik asit miktarı 0,35-18,34, luteolin-7-O-glikozit miktarı ise 0,04-10,65 mg/g ekstre olarak bulunmuştur²⁸.

İtalya'da 5 enginar varyetesine (Violetto di Sicilia, Violetto di Provenza, Locale di Mola, Terom ve Grato 1) ait başların total fenol ve klorojenik asit miktarları incelenmiştir. Bu varyeteler, kendi içlerinde erken ve geç varyete (Enginar başlarının olgunlaşmasından önce toplananlara “erken varyete”, olgunlaşmasından daha sonra toplananlara “geç varyete” denilmiştir) olarak adlandırılmıştır. Total fenol miktarları erken toplanan varyetelerde yüksek bulunmuştur. Klorojenik asit miktarlarının ise tüm varyetelerde $1,36 \pm 2,46$ mg/g baş arasında olduğu tespit edilmiştir. Bu varyetelerde yapılan çalışmanın sonuçları Tablo 2’de verilmiştir⁵.

Tablo 2: İtalya’daki 5 *C. scolymus* Varyetesinin Total Fenol ve Klorojenik asit Miktarları

Varyete	Total fenol miktarı (mg klorojenik asit/g baş)	Klorojenik asit miktarı (mg/g baş)
Violetto di Sicilia ^o	11.72±1.46	1.53±0.02
Violetto di Provenza ^o	12.32±1.10	2.15±0.19
Locale di Mola ^o	12.72±2.46	2.18±0.09
Terom*	7.31±0.36	1.36±0.59
Grato 1*	13.05±1.58	2.46±0.28
^o Erken varyete, * Geç varyete		

Schütz ve ark. (2004), Almanya’da ticari olarak üretimi yapılan *C. scolymus* Cv. Green globe bitkisinin baş kısımları ve bu kısımdan elde edilen sulu kısım ve pürelerin kafeoilkinik asit ve flavonoit içeriklerini, HPLC (C18 Hydro-Synergi kolon, 150 x 3 mm, 4 µm, mobil faz: Gradient sistem (A) % 2 sulu asetik asit, (B) % 0,5 asetik asit: asetonitril (1:1)) yöntemini kullanarak analiz etmişlerdir. Analiz sonucunda 22 adet bileşik tespit edilmiştir. Bunlardan 11 tanesinin kafeoilkinik asit ve 8 tanesinin de flavonoit türevi olduğu görülmüştür. Örneklerin tümünde flavonoitlerden, apigenin-7-glukuronit ana bileşik olarak tespit edilmiştir. Enginar baş (3890 mg/kg) ve baş kısmından elde edilen pürede (3269

mg/kg) ise hidroksisinnamik asit türevlerinden 1,5-dikaffeoilkinik asit, sulu kısımda sinarin maddesi yüksek miktarda bulunmuştur. Enginarın baş kısmı dışındaki tüm örneklerde de kafeik asit varlığı tespit edilmiştir¹⁵.

İtalya'nın Campania Bölgesindeki 6 farklı enginar varyetesi (Bianco di Pertosa, Violet de Provence, Tondo di Paestum, C3, Carciofo di Aquara, kültür varyetesi cardoon) ait yaprak, reseptakulum, iç, dış ve orta kısımdaki brakte örneklerinden aseton:etanol:metanol (70:15:15) karışımı ile hazırlanan ekstratların, total fenolik madde ve HPLC yöntemi (Khromasil KR 100-5 C18 kolon, 25 cm x 4,6 mm, mobil faz: Gradient sistem (A) % 0,1 trifloroasetik asit, (B) % 0,1 trifloroasetik asit içeren % 95'lik asetonitril) ile kumarik, klorojenik, ferulik asit, sinarin, luteolin ve apigenin miktarları tespit edilmiştir. Ferulik asit miktarının; Violet de Provence, Aquara ve kültür varyetesi cardoon'da reseptakulumlardan dış braktelere doğru azaldığı görülmüştür. Klorojenik asit miktarı Bianco di Pertosa, Violet de Provence ve Tondo di Paestum varyetelerinin iç braktelerinde; luteolin miktarı ise ortadaki braktelerde yüksek bulunmuştur. Apigenin miktarı, Bianco di Pertosa ve Violet de Provence varyetelerinde dış braktelerde; sinarin miktarı da kültür varyetesi cardoon'da reseptakulum ve iç braktelerde yüksek oranda tayin edilmiştir. Genelde tüm varyetelerin yapraklarının flavonoit ve hidroksisinnamik asit türevleri yönünden fakir olduğu tespit edilmiştir¹⁴.

C. *scolymus* yapraklarının %75'lik etanollü ekstresi kloroform, etilasetat ve n-butanol ile fraksiyonlanmıştır. n-butanollü fraksiyondan kromatografik yöntemler (Sephadex LH-20, silika jel kolon kromatografisi ve HPLC) kullanılarak flavonoit yapısında luteolin-7-O- α -L-ramnozil(1→6)- β -D-glukopiranozit, luteolin-7-O- β -D-glukopiranozit (sinarozit), apigenin-7-rutinozit ve apigenin-7-O- β -D-glukopiranozitler izole edilmiş ve yapıları UV, IR, ¹H-NMR ve MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır⁵⁴.

İtalya'da kültürü yapılan enginar varyetelerinden Violetto di Toscana'nın yaprak ve brakteleri %70'lik etanol ile ekstre edilmiş, yoğunlaştırma işleminin ardından yağlı maddelerinden kurtulmak için hekzan ile çalkalanmıştır. Kalan sulu-alkollü ekstre, etilasetatla fraksiyonlandıktan sonra yoğunlaştırılmıştır. Etanollü ekstre, etilasetatlı fraksiyon ve kalan sulu fraksiyonları HPLC/MS tekniği ile analiz edilmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 3'de verilmiştir³⁰.

Tablo 3: Violetto di Toscana Varyetesinin Yaprak ve Braktelerinin Fenolik Asit ve Flavonoit Miktarları

Örnekler	Monokafeoilkinik asit (mM)	Dikafeoilkinik asit (mM)	Flavonoit (mM)	Total fenol (mM)
Brakte etanol ekstresi	1,022	3,780	0,215	5,017
Brakte etilasetat fraksiyonu	3,210	25,300	2,040	30,550
Brakte kalan su fraksiyonu	0,111	0,408	0,123	0,642
Yaprak etanol ekstresi	2,103	0,166	0,271	2,540
Yaprak etilasetat fraksiyonu	8,767	0,988	1,176	10,931
Yaprak kalan su fraksiyonu	0,109	0,335	0,125	0,569

Amerika'da yetişen 3 enginar varyetesinin (Violet, imperial star, green globe) baş ve yapraklarının sulu metanollü ekstrelerinden çeşitli kromatografik yöntemler kullanılarak yedi adet polifenolik bileşik izole edilmiştir. Yapraklarından klorojenik asit, 1,3-di-kafeoilkinik asit (sinarin), 1-kafeoilkinik asit, luteolin-7-rutinozit ve luteolin-7-O- β -glukopiranozit (sinarozit); başlarından R&S-narirutin ve apigenin-7-rutinozit izole edilmiştir. Ayrıca 3 varyetenin yaprak, genç ve olgunlaşmış baş kısımlarındaki total fenol miktarları kolorimetrik yöntemle, izole edilen fenolik bileşiklerin miktarları ise HPLC yöntemi (Luna prodigy ODS3 kolon,

150x3,2 mm, 5 µm, mobil faz: Gradient sistem (A) % 0,2 sulu fosforik asit, (B) asetronitril) ile analiz edilmiştir. 3 varyetenin yapraklarının fenolik maddelerce zengin olduğu görülmüştür. Ayrıca, klorojenik asit, luteolin-7-rutinozit ve sinarozit; imperial star varyetesi yapraklarında, 1-kaffeoilkinik asit ve sinarin; violet varyetesi yapraklarında, narirutin; violet varyetesinin genç baş kısımlarında, apigenin-7-rutinozit ise imperial star varyetesinin olgun baş kısımlarında yüksek miktarlarda bulunmuştur²⁹.

Enginar yapraklarının metanollü ekstresi sırasıyla etilasetat ve n-butanol ile fraksiyonlanmıştır. Etilasetatlı fraksiyondan, ters faz ve normal faz kolonlar kullanılarak HPLC tekniği ile luteolin-7-O-β-D-glukopiranozit, n-butanollü fraksiyondan ise luteolin-7-O-β-D-glukopiranozit ve luteolin-7-O-rutinozit izole edilmiştir³.

Enginarın fabrikada işlenmesi sonucu elde edilen yan ürünleri; ham enginar (RA; brakte, reseptakulum ve dallar), ısı uygulanarak ağartılan enginar (BA; endüstride konserve üretimi işlemi ile üretilen ürün; brakte, reseptakulum ve dalları içermektedir) ve enginar ağartma suyu (ABW; endüstride enginarın ısı ile işlenmesi sırasında kullanılan su, sadece reseptakulumun ağartılması için kullanılır) örneklerinden hazırlanan metanollü ve sulu ekstrelerin total fenol içerikleri ve HPLC (Licrochart kolon, RP-18, 25x0,4cm, 5 µm, mobil faz: gradient sistem (A) % 5 formik asit, (B) metanol) yöntemi ile bileşimleri analiz edilmiştir. Fenolik madde miktarı kafeik asit türevleri üzerinden RA örneği için 15,4-9,9 g/100 g kuru ekstre; BA için 10,3-24,3 g/100 g kuru ekstre; ABW için ise 11,3 g/100 ml olarak bulunmuştur. En yüksek fenolik madde miktarı BA örneğinde tespit edilmiştir. Nedeni, bitkide bulunan ve fenollerini oksitleyen polifenol oksidaz enziminin ısı ile inaktif hale gelmesinden ileri gelmektedir. HPLC analizi sonucunda ısı uygulanarak yapılan ekstraksiyonda sinarin maddesinin farklı izomerleri oluşmuştur. Klorojenik

asitin tükenerek neoklorojenik asite ve daha az miktarlarda kriptoklorojenik asite dönüştüğü görülmüştür³¹.

Tablo 4: *C.scolymus*'da Bulunan Fenolik Bileşikler ve Flavonoitler^{3,14,15,28-31, 51-54}

Fenolik Asitler	Flavonoitler
Klorojenik asit	Luteolin
Psödoklorojenik asit	Luteolin-7-galaktozit
Neoklorojenik asit	Luteolin-7-glukuronit
Kriptoklorojenik asit	Luteolin-7-O-neohesperidozit
Kaffeik asit	Luteolin-7-O-rutinozit
1-O-kaffeoilkinik asit	Luteolin-7-O-glukozit
3-O-kaffeoilkinik asit	Krizoeriol
5-O-kaffeoilkinik asit	Apigenin
4-O-kaffeoilkinik asit	Apigenin-7-O-glukozit
1,3-di-O-kaffeoilkinik asit (sinarin)	Apigenin-7-O-glukuronit
3,4-di-O-kaffeoilkinik asit	Apigenin-7-O-rutinozit
3,5-di-O-kaffeoilkinik asit	Kersetin
1,5-di-O-kaffeoilkinik asit	Kersetin-O-pentozit
4,5-di-O-kaffeoilkinik asit	Kersetin-3-glukozit
Gallik asit	Rutin
Prokateşik asit	İzokersitrin
p-Kumarik asit-O-glukozit	Kersitrin
Feruoilkinik asit-O-glukozit	Avikularin
	Naringenin-7-O-glukozit
	Naringenin
	Naringenin-O-hekzosit
	Naringin
	Eriodiktiyol-glukuronit
	Narirutin
	Floridzin

2.3.2. Antosiyaninler

Almanya'da Walther Schoenenberger Pflanzensoftwerk Firmasından temin edilen 4 varyeteye (Camus, Green globe, Le Castel ve Petit Violet) ait olan enginar başları antosiyanin yapısındaki maddelerinin analizi için uygun ekstraksiyon teknikleri kullanılarak ekstre edilmiştir. Elde edilen ekstratların bir kısmına hidroklorik asit ile diğer kısmına da potasyum hidroksit çözeltileri ile hidroliz işlemi uygulanmıştır. C₁₈ Hydro-Synergi kolon (Phenomex, 150 mm x 3,0 mm, 4 µm, mobil faz: Gradient sistem

(A) su-formik asit-asetonitril (87:10:3), (B) su-formik asit-asetonitril (40:10:50)) kullanılarak HPLC/EL/MS tekniği ile antosiyanin içerikleri analiz edilmiştir. Ekstrelerde siyanidin-3,5-diglikozit, siyanidin-3-glikozit, siyanidin-3,5-malonildiglikozit, siyanidin-3-(3''-malonil)glikozit ve siyanidin-3-(6''-malonil)glikozit varlıkları tespit edilmiştir. Bütün ekstrelerde (asit ve alkali hidrolizi) siyanidin-3-(6''-malonil)glikozit ana bileşik olarak bulunmuştur. Tüm örneklerdeki total antosiyanin içeriği 8,4-1,705 mg/kg kuru ekstre arasında değişmektedir. Enginar çiçek, brakte ve yapraklarında siyanidin-3,5-diglikozit, siyanidin-3-kaffeoilsoforozit-5-glikozit, siyanidin-3-soforozit, siyanidin-3-glikozit, siyanidin-3-kaffeoilsoforozit, siyanidin-3-kaffeoilglikozit varlıkları kağıt ve ince tabaka kromatografisi ile tespit edilmiştir¹⁶.

2.3.3. Oz ve Türevleri

Enginar yapraklarının kloroform ile ekstre edilmesinin ardından kalan bitki örneği, alkolde çözünebilir ozları elde edebilmek için kaynar etanolle (82 °C) tüketilmiştir. Etanollü ekstre yoğunlaştırıldıktan sonra Filtrat FN7 ve -12 kağıtları kullanılarak kromatografik analize tabi tutulmuş ve fruktoz, sakkaroz ve glikozun varlıkları tespit edilmiştir¹⁷.

6 Enginar varyetesine (Camus, Green globe, Le Castel, Petit Violet, Buette, Poivrade) ait başların liyofilize örnekleri, kaynar su ile ekstre edildikten sonra pH'sı 7'ye ayarlanmıştır. Örnekler 10 dakika 85±2 °C'de çalkalanmış ve soğutulduktan sonra dilüsyonları hazırlanmıştır. Dilüsyonlar süzöldükten sonra doğrudan HPAEC/PAD analizi ile fruktooligosakkarit ve fruktopolisakkarit analizi yapılmıştır. Varyetelere ait başlarda glukoz miktarı 12,9 -71,7 g/kg kuru ağırlık; fruktoz miktarı 15,8-67,2 g/kg kuru ağırlık ve sakkaroz miktarı ise 16,8-55,2 g/kg kuru ağırlık arasında bulunmuştur. İnulin miktarları ise 74,6-246, 2 g/kg kuru ağırlık arasında tespit edilmiştir⁵⁵.

Tarım ve sanayi artığı olarak bilinen enginar braktelerinden filtrasyon, ultrafiltrasyon, iyon kromatografisi, düşük ısıda çöktürme ve liyofilizasyon teknikleri kullanılarak yüksek molekül ağırlıklı inulin fraksiyonu elde edilmiştir. Enginar inulininin ortalama polimerizasyon derecesi 46'dır ve *Helianthus tuberosus*, *Cichorium intybus* ve *Dahlia variabilis* inulinlerinden çok yüksektir. Enginar inulininin ana monosakkarit içeriği fruktozdur. İnulin, inulinaz enzimi ile hidroliz edildiğinde β -2,1-fruktan bağlarını içerdiği görülmüştür. FT/IR yöntemi ile bu bağ yapısının *C. intybus* inulini ile aynı olduğu tespit edilmiştir. Günümüzde ticari olarak inulin, başlıca *Helianthus tuberosus*, *Cichorium intybus* ve *Dahlia variabilis*'den elde edilmektedir. Bu çalışmada, sanayi ve tarım artığı olan enginar braktelerinden elde edilen inulinin de gıda sektöründe diğer inulin kaynakları gibi değerlendirilebileceği görülmüştür⁵⁶.

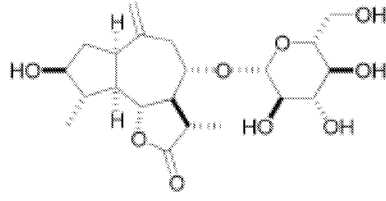
Bitkide inulin en az iki farklı fruktoziltransferazın birlikte gösterdikleri etki ile sentezlenmektedir. Birinci basamakta, sakkaroz sakkaroz 1-fruktoziltransferaz (1-SST), glukozun salınması ile sukrozdan trisakkarit 1-kestoz oluşumunu katalize eder. İkinci basamakta, fruktan fruktan 1-fruktoziltransferaz (1-FFT) farklı zincir genişliğine sahip inulinler arasındaki fruktozil artıklarının geriye dönüşümlü olarak transferine aracılık eder. Hellwege ve arkadaşları (1998) tarafından yapılan çalışmada enginardan 1-FFT enzimini kodlayan Cy3 adı verilen cDNA klonu izole edilmiştir. Bu klon, tütün protoplast ekspresyon sistemi kullanılarak eksprese edilmiştir. Bu işlem *Helianthus tuberosus* bitkisinden izole edilen 1-FFT enzimi ile de yapılmıştır. Bu iki bitkinin enzimlerini kodlayan genlerle eksprese edilmiş protoplastlar oligofruktan (Polimerizasyon derecesi (PD): 3-5) karışımı ile inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrasında enginar 1-FFT cDNA'sı kullanılarak yapılan denemede elde edilen inulinin PD'si 23 'e, *H. tuberosus* 1-FFT cDNA'sı kullanılarak yapılan denemede ise inulin PD'si sadece 12'ye kadar çıkmıştır. Bu çalışmanın sonucunda inulindeki fruktan

kompozisyonun, bitki türünün 1-FFT enziminin özelliklerine göre değişebileceği görülmüştü⁵⁷.

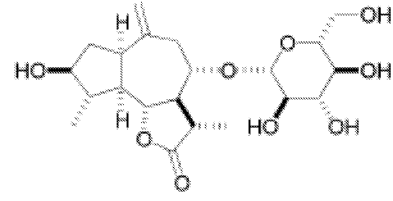
2.3.4. Seskiterpen Laktonlar

Enginar yapraklarının metanollü ekstresi sırasıyla etilasetat ve n-butanol ile fraksiyonlanmıştır. Etilasetatlı fraksiyondan, ters faz kolon kullanılarak HPLC tekniği ile sinaropikrin, aguerin B ve groşemin isimli seskiterpenler izole edilmiştir. n-Butanollü fraksiyondan ters faz ve normal faz kolonlar kullanılarak HPLC tekniği ile sinaraskolozit A, B ve C isimli 3 yeni seskiterpen glukozit ve 11 β ,13-dihidrodessasilsinaropikrin-8- β -D-glukozit izole edilmiştir³.

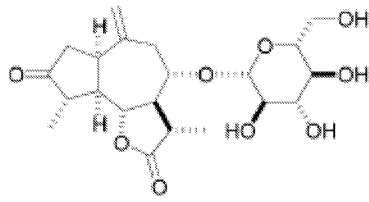
Fritsche ve ark. (2002) ticari enginar preparatlarındaki standardize yaprak ekstraktlarından Sephadex LH-20 kolonu ile elde edilen fraksiyonların HPLC ve HPLC/MS teknikleri ile kalitatif analizlerini yapmışlardır. Analizler neticesinde enginar yapraklarında, 8-deoksi-11-hidroksi-13-klorogroşemin, sinatriol, groşemin, 8-deoksi-11,13-dihidroksigroşemin ve sinaropikrinin varlıkları tespit edilmiştir²⁸.



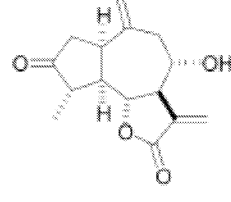
Sinaraskolozit A



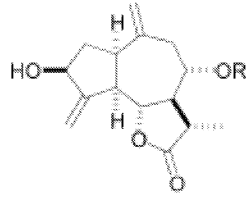
Sinaraskolozit B



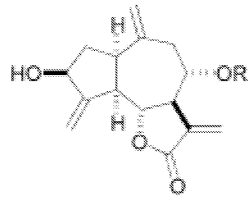
Sinaraskolozit C



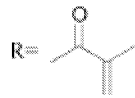
Groşemin



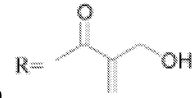
11β,13-dihydrodesasilsinaropikrin-8-β-D-glukozit R=Glukoz



Aguerin B



Sinaropikrin



Şekil 5: *C. scolymus*'da Bulunan Bazı Seskiterpen Laktonlar

2.4. Diğer Çalışmalar

Peroksidazlar fenolik reçine sentezi için katalizör olarak kullanılırlar. Gıdaların işlenmesi sırasında ortaya çıkan reaktif oksijen türlerinin indikatörüdür. Tıbbi teşhis ve araştırma için kullanılan kitlerde ve

immunoassay kitlerinin %90'nından fazlasında peroksidaz antikor konjugatları bulunmaktadır. Bu önemli kullanım alanları yüzünden yeni peroksidaz kaynakları bulmak önemlidir. Lopez-Molina ve arkadaşları (2003), taze enginar çiçeklerinden yeni bir katyonik peroksidaz izoenzimi elde etmişler ve saflaştırmışlardır. İzole edilen peroksidaz monomerik bir glikoproteindir. Molekül ağırlığı $42\,300 \pm 1000$, izoelektrik noktası > 9 'dur⁵⁸.

Endüstride fabrikalardan üretim sonrası ortaya çıkan atık sular içinde bulunan fenollerin insan sağlığı için karsinojen olmasından dolayı bu fenollerin uzaklaştırılması için günümüzde mikroorganizmalar kullanılmaktadır. Bu yöntemin oldukça pahalı olması ve zaman zaman bu yöntem sonucunda oluşan ürünlerin daha da toksik olması alternatif yöntemlerin aranmasına sebep olmuştur. Endüstriyel atıklar fenol, aromatik aminler ve/veya ağır metallerle kontamine olmaktadır. Son yıllarda, bu kontaminasyon problemini çözmek için peroksidaz (POD) veya polifenol oksidaz (PPO) enzimleri kullanılmaktadır. Enginar ekstrelerinin her iki enzimi de taşıdığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, deneysel olarak laboratuvar ortamında değişik fenolik bileşiklerin ekstre aracılığıyla oksitlenip daha az toksik ürünlere dönüştürülmesi incelenmiştir. Ekstrenin 50'den fazla fenolik bileşiği etkili bir şekilde oksitlediği görülmüştür. Oksitlenen bileşikler arasında 2,4-diklorofenol ve 2,4,6-triklorofenol gibi atık sularda sıklıkla bulunan fenolik maddeler de bulunmaktadır⁵⁹.

C.scolymus yapraklarının % 20'lik ve % 50'lik etanolle ekstraksiyonu sonrasında elde edilen ekstraktlar yoğunlaştırıldıktan sonra dondurularak kurutulmuştur. Her iki ekstreden de belli miktardaki ekstrakt metanol/su karışımında çözüldükten sonra ¹H-NMR spektrumları çekilmiştir. Elde edilen spektrum klorojenik asit ile elde edilen spektrum ile karşılaştırıldığında, ekstrenin aromatik alandaki proton piklerinin klorojenik asitin aromatik kısmına ait olduğu bilinen proton sinyalleri ile aynı olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda tıbbi ve ticari anlamda önemli olan

C. scolymus yapraklarının, standardizasyon ve kalite kontrol analizleri için bu tip analizlerin kullanılabileceği görülmüştür⁶⁰.

Depolama sıcaklığının enginar braktelerindeki fenolik maddeleri ve C vitamini miktarını ne kadar etkilediğini tespit edebilmek için; Güney Batı İspanya’da kültürü yapılan enginar brakteleri “Blanca de Tudela” 14 gün boyunca 0, 2, 5, 7 ve 10 °C gibi farklı sıcaklıklarda depolanmıştır. Nem miktarı % 90±5 civarında sabit tutulmuştur. Analiz için enginarın çok ticari önemi olmayan dış brakteleri ve daha önemi olan içteki brakteleri ayrılmıştır. Örnekler 4 mM NaF içeren su:metanol (18:82) karışımı ile ekstre edilmiş ve HPLC tekniği (LiChroCART kolon, RP-18, 25x0,4 cm, 5 µm) ile fenolik bileşikler yönünden analizleri yapılmıştır. Fenolik maddeler 3 grupta değerlendirilmiştir; klorojenik asit; 1,5-dikaffeoilkinik asit (1,5-di-CQA)+3,5-dikaffeoilkinik asit (3,5-di-CQA); 1,4-dikaffeoilkinik asit (1,4-di-CQA)+4,5-dikaffeoilkinik asit (4,5-di-CQA). Özellikle iç braktelerdeki total fenolik madde, klorojenik asit ve 1,4-di-CQA+4,5-di-CQA miktarı 2,5 ve 7°C’lik saklama koşullarında artmış, 1,5-di-CQA+3,5-di-CQA miktarı ise azalmıştır. Ayrıca iç braktelerdeki C vitamini miktarı aynı saklama şartlarında 14 gün sonra azalmıştır⁶¹.

GEREÇ VE YÖNTEM

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereçler

Deneysel çalışmalarımızda bitkisel materyal olarak Ankara ve Gaziantep ilerinde bulunan bazı aktarlardan alınan enginar yaprağı (6 adet) ve enginar yaprağı içeren preparatlara ait (5 adet) toplam 11 adet örnek satın alınmış ve tez gereçlerimizi oluşturmuştur. Satın alınan örneklerle ilgili bilgiler Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5: Enginar yaprağı örneklerinin ve enginar yaprağı içeren preparatların satın alındıkları tarih ve yerler ile aktar/üretici firma ve orijinal etiket bilgileri

Örnek No	Satın Alındıkları Tarih	Satın Alındıkları Yer	Aktar/Üretici Firma Adı ve Orijinal Etiket Bilgileri
1	Aralık-2007	Ankara (Aktar)	Dr. Ali Nazmi
2	Aralık-2007	Ankara (Aktar)	Mısır Çarşısı
3	Aralık-2007	Ankara (Aktar)	Lokman
4	Aralık-2007	Gaziantep(Aktar)	İsim yok
5	Aralık-2007	Ankara (Aktar)	Shiffa Home Cap.
6	Aralık-2007	Ankara (Aktar)	Sepe Natural Cap.
7	Aralık-2007	Ankara (Aktar)	ProLife Cap
8	Aralık-2007	Ankara (Aktar)	Das Gesunde Plus Cap
9	Aralık-2007	Ankara (Aktar)	Zirkulin Drage
10	Aralık-2007	Gaziantep(Aktar)	İsim yok
11	Aralık 2007	Gaziantep(Aktar)	İsim yok

Ayrıca örneklerin mikroskopik incelemeleri için Olympus CH2 (Japan) marka elektrik mikroskobu kullanılmıştır. Mikroskoptaki görüntüler Canon A700 Power Shot (Japan) Dijital fotoğraf makinesi ile çekilmiştir.

3.2. Yöntem

Enginar yaprak ve preparat örneklerinin tayinleri (Makroskobik, mikroskobik, ince tabaka kromatografisi analizleri, bütün kül miktar tayini ve kurutmada kayıp analizleri) 2007 Avrupa Farmakopesine göre yapılmıştır⁴⁰. İlgili kısımlar aynen aşağıya alınmıştır.

Enginar Yapağı (Artichoke Leaf, *Cynarae folium*)

TANIM

Cynara scolymus L. bitkisinin tam veya parçalanıp kurutulmuş yaprakları

TEŞHİS

A. Tam yapraklar 70 cm. uzunluğuna ve 30 cm. genişliğine ulaşabilir. Lamina tepesi her iki taraftan da 1-2 cm derinliğinde petiollere ayrılmıştır. Lamina tabanı pinnat şekilde parçalanmıştır ve her parça belirgin olarak dentat kenarlıdır, tepe kısmı ise incelmıştır. Diken bulunmamaktadır. Laminanın üst yüzeyi yeşil renklidir ve beyazımsı renkteki tüylerle kaplıdır. Alt yüzeyi soluk yeşil veya beyazdır. Yoğun, uzun, yumuşak ve birbirine karışmış tüyler vardır. Yaprak sapı ve ana damar üst yüzde yassı şekildedir. Alt yüzde ise boyuna yönde kabarık ve çıkıntılıdır. Her iki yüzde de göze çarpan tüyler mevcuttur.

B. Mikroskobik İnceleme: Toz yeşilimsi-gri renktedir. Mikroskopta Kloralhidrat R kullanılarak incelenir. Toz, yaprak epidermasına ait parçalar taşır. Üst epidermadaki hücrelerin hücre duvarları düz veya hafifçe dalgalı iken, alt epiderma hücrelerinin hücre duvarları daha dalgalıdır. Üst ve alt epidermada bol miktarda anomositik stoma mevcuttur. Yaprak sapı ve damarlara ait bol miktarda iletim dokuları görülür. Nadiren kısa saplı, tek veya iki sıra genişliğinde hücreden oluşmuş baş kısmı bulunan salgı tüylerine rastlanır. Yoğun olarak örtü tüyü bulunur. Bu tüyler çok hücreli ve tek sıralıdır. Çoğunlukla sap kısımları kısa, fakat uç kısımdaki hücreleri uzun, dar ve bükülmüş olarak görünür.

C. İnce Tabaka Kromatografisi

Test Çözeltisi: 2 g toz edilmiş örnek, 20 ml %60'lık etanol ile 2 saat ara sıra çalkalanarak oda ısısında maserasyona bırakılır. Süzülür.

Referans Çözelti: 5 mg Luteolin-7-glukozit R ve 5 mg Klorojenik asit CRS, metanol R içinde çözülür ve metanol R ile 10 ml'ye seyreltilir.

Plak: İnce tabaka kromatografisi için silika jel plak R (5-40 µm) [veya ince tabaka kromatografisi için silika jel plak R (2-10 µm)].

Hareketli faz: Asetik asit R:anhidr formik asit R:su R:etil asetat R (11:11:27:100 h/h/h/h).

Uygulama: 10 µl [veya 2 µl].

Sürüklenme: 13 cm [veya 6 cm].

Kurutma: Havada

Revelatör: Plak 100°C'de 5 dakika bekletilir. Plağa 10 g/l'lik metanol R'deki difenilborik asit aminoetilester R çözeltisi sprey halinde püskürtülür. Sonra 50 g/l'lik metanol R içindeki makrogol 400 R çözeltisi plağa püskürtülür. UV'de 365 nm.'de incelenir.

* Bu revelatör Naturstoff reajanı A (NA) olarak bilinir.

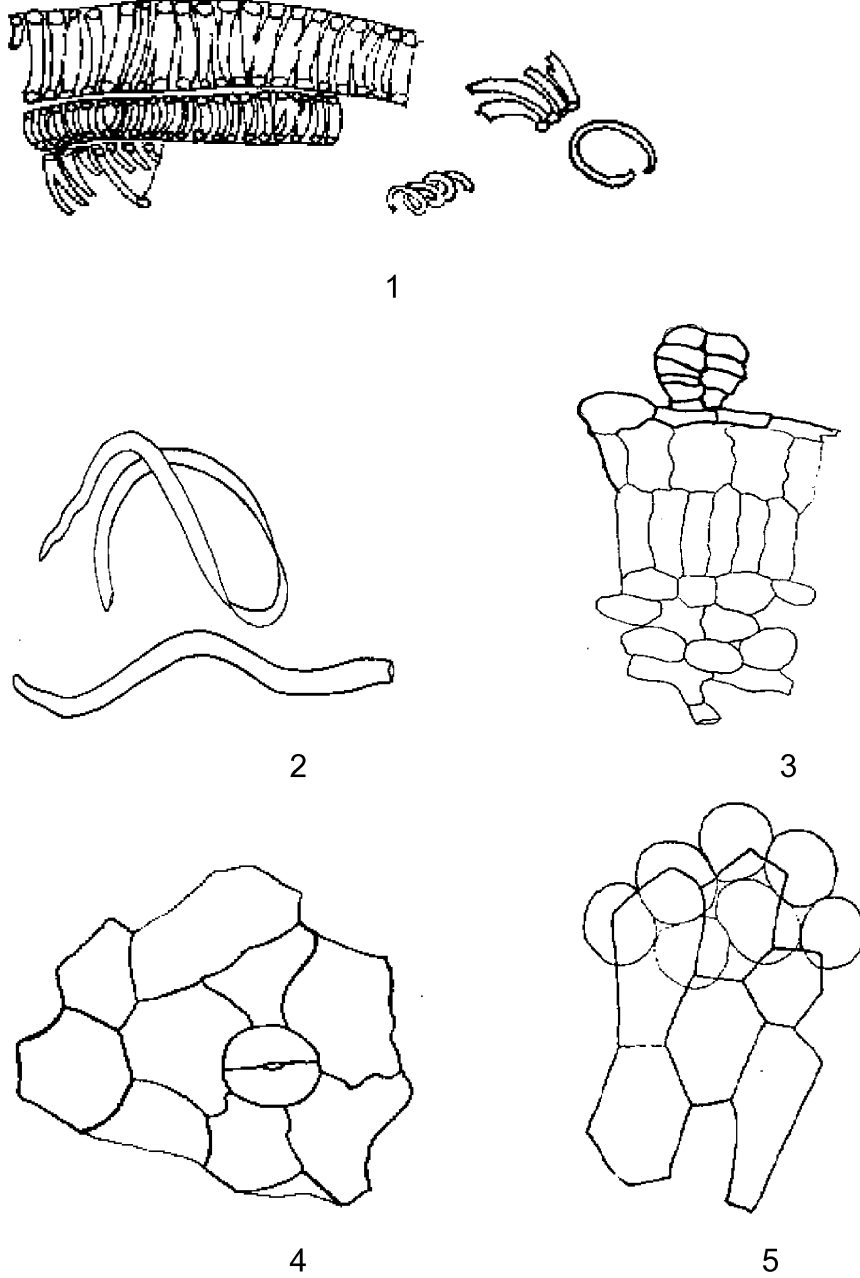
** Çalışmada farmakopeye göre hazırlanan ekstrelerden 50 mg/ml konsantrasyonda dilüsyonlar hazırlanmış ve her birinden eşit miktarda tatbikler yapılmıştır.

Plağın tepesi	
-	Parlak mavi fluoresans
Luteolin-7-glukozit: sarı veya portakal rengi fluoresans	Sarı veya portakal rengi fluoresan veren leke (Luteolin-7-glukozit)
Klorojenik asit: parlak mavi fluoresans	Parlak mavi fluoresans veren leke (Klorojenik asit)
-	-
Referans çözelti	Test çözeltisi

DENEYLER

Bütün Kül: Maksimum % 20 olmalıdır.

Kurutmada Kayıp: Maksimum % 12 olmalıdır. 1 g. toz edilmiş örnek 100-105 °C'lik fırında 2 saat bekletilir.



Şekil 6: Avrupa Farmakopesine Göre Enginar Yaprığında Görülen Elementler (1) İletim Dokusu (2) Örtü tüyü (3) Salgı tüyü (4) Stoma ve stoma komşu hücreleri (5) Üst epidermada palizat parenkiması

BULGULAR

4. BULGULAR



Şekil 7: 1 No'lu Örnek Resmi

Görünüm: Yapraklar oldukça büyük şekilde parçalanmıştır. Ayrıca, bitkinin dallarına ait parçalar görülmüştür.

Mikroskopik İnceleme: Üst epidermada palizat parenkiması, anomositik stoma, yoğun olarak örtü tüyü, iki sıra genişliğinde baş hücresi ve kısa sap hücresi olan salgı tüyleri, iletim demetleri görülmüştür.

İTK Sonuçları: Luteolin-7-glikozit tespit edilmiş fakat klorojenik asit görülmemiştir.

Kurutmada Kayıp: % 9,03±0,11

Bütün Kül Miktarı: % 13,68±0,86



Şekil 8: 2 No'lu Örnek Resmi

Görünüm: Yapraklar oldukça büyük şekilde parçalanmıştır. Ayrıca, bitkinin dallarına ait parçalar görülmüştür.

Mikroskopik İnceleme: Üst epidermada palizat parenkiması, anomositik stoma, yoğun olarak örtü tüyü, iki sıra genişliğinde baş hücresi ve kısa sap hücresi olan salgı tüyleri, iletim demetleri görülmüştür.

İTK Sonuçları: Luteolin-7-glikozit tespit edilmiş fakat klorojenik asit görülmemiştir.

Kurutmada Kayıp: % 7,75±0,09

Bütün Kül Miktarı: %14,59±0,79



Şekil 9: 3 No'lu Örnek Resmi

Görünüm: Yapraklar 1 ve 2 nolu örneklere göre daha ufak parçalanmıştır. Ayrıca, bitkinin dallarına ait parçalar görülmüştür.

Mikroskopik İnceleme: Üst epidermada palizat parenkiması, anomositik stoma, yoğun olarak örtü tüyü, iki sıra genişliğinde baş hücresi ve kısa sap hücresi olan salgı tüyleri, iletim demetleri görülmüştür.

İTK Sonuçları: Luteolin-7-glikozit ve klorojenik asit tespit edilmiştir.

Kurutmada Kayıp: % 7,41±0,09

Bütün Kül Miktarı: % 17,69±0,62



Şekil 10: 4 No'lu Örnek Resmi

Görünüm: Yapraklar oldukça homojen olarak parçalanmıştır. Ayrıca, bitkinin dallarına ait parçalar görülmüştür.

Mikroskopik İnceleme: Üst epidermada palizat parenkiması, anomositik stoma, yoğun olarak örtü tüyü, iki sıra genişliğinde baş hücresi ve kısa sap hücresi olan salgı tüyleri, iletim demetleri görülmüştür.

İTK Sonuçları: Luteolin-7-glikozit ve klorojenik asit tespit edilmiştir.

Kurutmada Kayıp: % 6,66±0,05

Bütün Kül Miktarı: % 10,01±0,94



5



6



7



8



9

Şekil 11: Araştırmalarda Kullanılan Enginar Preparatlarının Resimleri
(Örnek 5-9)



10



11

Şekil 12: 10 ve 11 No'lu Aktar Örneklerinin Resimleri



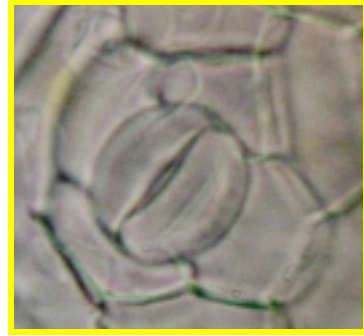
1



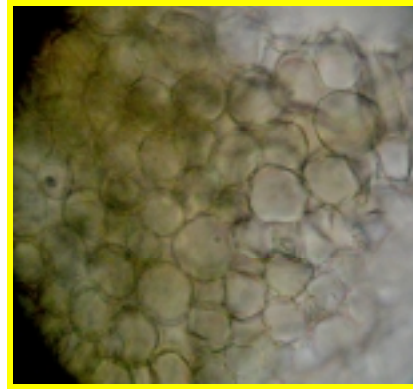
2



3



4



5

Şekil 13: 1, 2, 3 ve 4 No'lu Örneklerde Görülen Yaprak Elementleri (10x44) (1) İletim Dokusu (2) Örtü tüyü(10x10) (3) Salgı tüyü (4) Stoma ve stoma komşu hücreleri (5) Üst epidermada palizat parenkiması



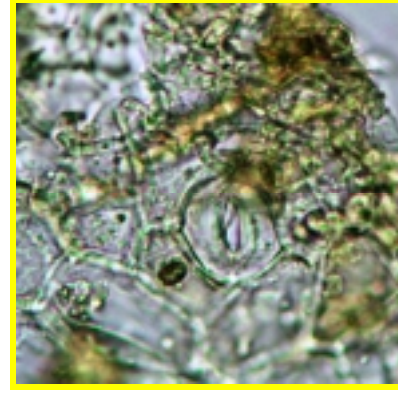
1



2

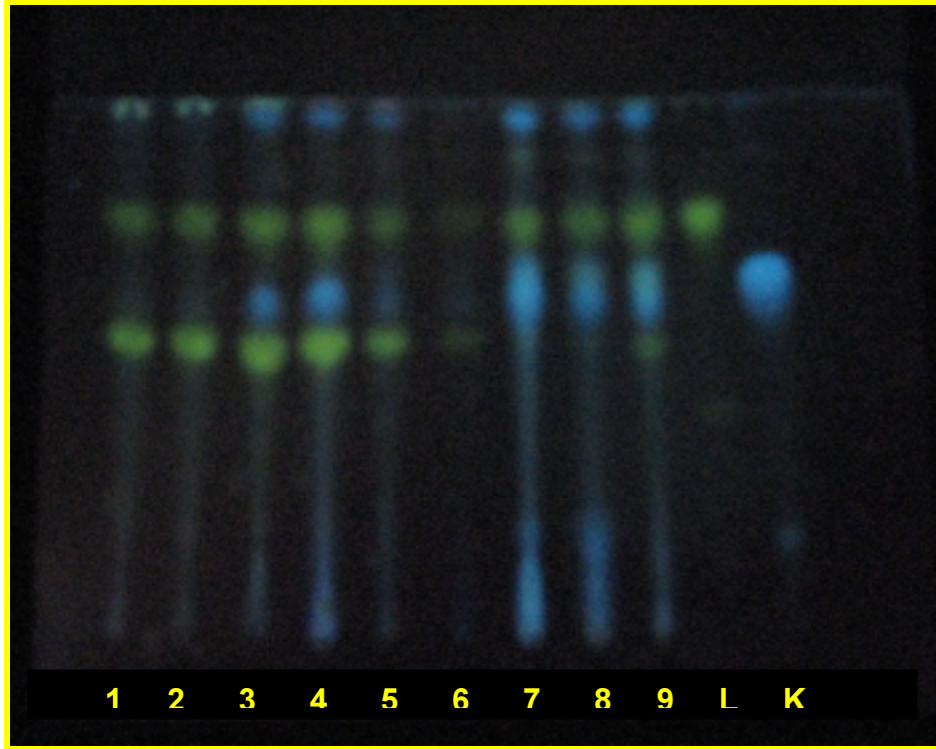


3



4

Şekil 14: 5 No'lu Örnekte Görülen Yaprak Elementleri (10x44) (1) İletim Dokusu (10x10) (2) Örtü tüyü (3) Salgı tüyü (4) Stoma ve stoma komşu hücreleri



Şekil 15: Enginar yaprak ve preparat örneklerinin İTK'da NA reaktifi ile UV₃₆₆'da görünüşü. L: Luteolin-7-glikozit, K: Klorojenik asit

Tablo 6: Enginar yaprak ve preparat örneklerinin İTK'da NA reaktifi ile UV₃₆₆'da Rf değerleri ve renk yoğunlukları

Rf Değeri	Örnek No								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0.97	-	-	++	++	+	-	+++	++	++
0.80 Luteolin- 7-glikozit	++	++	+++	+++	++	+	+++	++	+++
0.67 Klorojenik asit	-	-	++	++	+	-	+++	++	++
0.59	++	++	+++	+++	++	-	-	-	+

Standart maddelerin renk yoğunlukları '+'lar ile gösterilmiştir. +++: Oldukça belirgin lekeyi, +: Çok hafif görünen lekeyi ifade etmektedir.

TARTIşMA VE SONUÇ

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda Gaziantep ve Ankara aktarlarında enginar yaprağı olarak 6 adet ve enginar yaprağı içeren 5 adet preparatın Avrupa Farmakopesine göre analizleri yapılmıştır. Yaprak örneklerinde önce makroskobik analizler yapılmıştır. Satın alınan 1 ve 2 no'lu örneklerin oldukça büyük parçalar halinde parçalandığı, 3 no'lu örneğin ise oldukça homojen toz haline getirildiği tespit edilmiştir. Fakat tüm yaprak örneklerinde bitkinin yapraklarına ait kısımların yanında dallara ait parçalar da görülmüştür. Aktarlarda enginar yaprağı olarak satılan örnek 10 ve 11'in ise enginar braktesi olduğu tespit edilmiştir (Şekil 12).

Örneklerde yapılan mikroskobik incelemelerin sonuçları Tablo 7'de verilmiştir. 5 no'lu örnek enginar yaprak tozunu içeren kapsül formundaki bir preparat olduğu için kapsül içindeki örnekte de mikroskobik analiz yapılmıştır. Örnekte farmakopenin görmemizi belirttiği yaprağa ait elementlerin tümü görülmüştür (Şekil 13). Fakat palizat dokusu görülmesine rağmen örneğin çok ince toz edilmiş olmasından dolayı fotoğraf makinesi ile resmi çekilememiştir (Şekil 14).

Tablo 7: Avrupa Farmakopesine Göre Mikroskobik İnceleme İle Örneklerde Görülen Yaprak Elementleri

Doku Elementleri	Örnek 1	Örnek 2	Örnek 3	Örnek 4	Örnek 5
Üst epidermada palizat parenkiması	+	+	+	+	+
Anomositik stoma	+	+	+	+	+
Örtü tüyü	+	+	+	+	+
Salgı tüyü	+	+	+	+	+
İletim demetleri	+	+	+	+	+

Örnek 1-4 için kurutmada kayıp ve bütün kül miktar tayini analizleri yapılmıştır. Avrupa Farmakopesi enginar yaprakları için kül miktarının maksimum % 20 olmasını istemektedir. Örneklerdeki kül miktarları % 10,01-17,69 arasında değişmektedir. Kül miktarı en az 4 no'lu örnekte ($10,01 \pm 0,94$), en fazla 3 no'lu örnekte ($17,69 \pm 0,62$) bulunmuştur. Sonuç olarak analiz edilen örneklerin kül miktarı yönünden farmakopeye uygun olduğu tespit edilmiştir. Avrupa Farmakopesine göre enginar yapraklarının kurutmada kayıp miktarının % 12'yi geçmemesi istenmektedir. Örneklerdeki kurutmada kayıp miktarı % 6,66-9,03 arasında değişmektedir. Kurutmada kayıp miktarı en az 4 no'lu örnekte ($6,66 \pm 0,05$), en fazla 1 no'lu örnekte ($9,03 \pm 0,11$) bulunmuştur. Sonuç olarak analiz edilen örneklerin kurutmada kayıp miktarı yönünden farmakopeye uygun olduğu tespit edilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Enginar Yaprak Örneklerinin Kurutmada Kayıp ve Kül Miktar Tayini Sonuçları

Örnek	Kurutmada Kayıp (%)	Kül Miktarı (%)
1	$9,03 \pm 0,11$	$13,68 \pm 0,86$
2	$7,75 \pm 0,09$	$14,59 \pm 0,79$
3	$7,41 \pm 0,09$	$17,69 \pm 0,62$
4	$6,66 \pm 0,05$	$10,01 \pm 0,94$

Tüm örneklerle ait metanollü ekstrelerin İTK analizinde, flavonoitler UV_{366} nm da mor, NA reaktifi ile de sarımsı renk; fenolik asitler ise UV_{366} da mavi floresan vermiştir. Çalışmada örnekler, Avrupa Farmakopesinin içermesini istediği klorojenik asit (fenolik asit) ve luteolin-7-glikozit (flavonoit) yönünden incelenmiştir. Örneklerin hepsinde luteolin-7-glikozit tespit edilirken, sadece örnek 3, 4, 5, 7, 8 ve 9'un klorojenik asit içerdiği görülmüştür. Farmakopede test çözeltisinde, kromatogramın front

noktasına yakın bölgede mavi floresan veren bir lekenin görülebileceği belirtilmiştir. Deneylerimizin sonucunda bazı örneklerde (örnek 3, 4, 5, 7, 8 ve 9) tarafımızca Rf değeri 0,97 olan mavi floresan veren bir leke tespit edilmiştir. Klorojenik asit ve luteolin-7-glikozite ait lekelerin gözle ayırt edilebilecek şekilde yoğunlukları karşılaştırıldığında, örnek 3, 4, 7 ve 9'un diğer örneklerle göre daha yüksek konsantrasyonda luteolin-7-glikozit, örnek 7'nin de diğer örneklerle göre daha yüksek konsantrasyonda klorojenik asit içerdiği düşünülebilir (Tablo 6).

Tüm sonuçları değerlendirdiğimizde (mikroskopik, kurutmada kayıp, bütün kül miktarı, İTK analizleri) yaprak örneklerinden örnek 3 ve 4'ün, preparat örneklerinden de İTK analizi yönünden örnek 5, 7, 8 ve 9'un analizi yapılan özellikler bakımından Farmakopeye uygun olduğu görülmüştür. Yine aktarlarda enginar yaprağı olarak bazen enginar braktelerinin satıldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlardan genel olarak şöyle bir değerlendirme çıkarılabilir; incelediğimiz örneklerin %33'ünün analizi yapılan özellikler bakımından farmakopeye uygun şartlar taşıdığı öne sürülebilir. Preparat örneği olarak satın alınan örnek 5, 6 ve 7'nin ambalajları üzerinde Tarım ve Köy İşleri Bakanlığından izinli olduğu ve gıda takviyesi olarak kullanılabileceği yönünde ifade bulunurken, örnek 8 ve 9 iki Alman firması tarafından üretimi yapılmış olup ambalajlarının üzerinde nerden izin aldığı ile ilgili herhangi bir ifade bulunmamakta ve ürünlerin hem ambalajları hem de prospektüsleri Almancadır. Bu ürünlerin aktarlara bavul ticareti ile geldiği ve kaçak olarak satıldığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, Aktarlarda hiçbir bilimsel bilgiye sahip olmayan kişilerin karaciğer gibi önemli olan rahatsızlıklar için bu tarz ürünleri tavsiye etmesi Türkiye'de şu an yapılan en büyük yanlışlardan biridir. Piyasada aktar aracılığıyla satılan enginar yaprak örneklerinin standardizasyon çalışmalarının için ehli olan firmalar tarafından yapılıp

yine bu firmalar tarafından pazarlanması gerekmektedir. Ayrıca enginar yaprağı içeren preparatların ilgili kuruluşlar (Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı) tarafından kalite kontrollerinin yapıp eczanelerde satılması ile ilgili mevzuatların düzenlenmesi sağlanmalıdır. Türkiye’de halk arasında gıda olarak kullanılmayan fakat üzerinde klinik ve toksikolojik çalışmaları yoğun olarak yapılmış olan bitkilerin Sağlık Bakanlığı ara ürün komisyonundan ruhsat alınarak sadece eczanelerde satılmasının sağlanması gerekmektedir.

6. ÖZET

Cynara scolymus L. (Asteraceae), Enginar, dünyada ve ülkemizde özellikle karaciğer rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu çalışmada, aktarlardan temin edilen enginar yaprak ve preparat örneklerinin Avrupa Farmakopesi kriterlerine uygun olup olmadığı tespit edilmeye çalışılmıştır. Yaprak örnekleri için mikroskopik, makrokobik, kurutmada kayıp, total kül miktarı ve İTK analizleri yapılmıştır. Preparatlarda ise İTK ile klorojenik asit ve luteolin-7-glikozit analizi yapılmıştır. Sonuç olarak bazı preparatların ruhsatsız olarak satıldığı, yaprak örneklerin bir kısmının ise Avrupa Farmakopesi standartlarına uymadığı tespit edilmiştir.

Tez bulgularımız, halk arasında tedavi amacıyla kullanılan enginar yapraklarının standardize edilmesi ve preparatlarının ilgili otoritelerce daha dikkatli kontrol edilmesi gerektiğini göstermektedir.

7. SUMMARY

Cynara scolymus L. (Asteraceae), artichoke, has been used in folk medicine in world and our country, to treat liver diseases. In this study, artichoke leaf samples (6) and preparations (5) are sold through aktar shops. And macroscopic and microscobic examinations, total ash, loss on drying, TLC profile of artichoke leaf samples were investigated according to European Pharmacopeia. On the other hand, chlorogenic acid and luteolin-7-glucoside contents of artichoke preparations were determined by TLC. As a result, some of the preparations sold in aktar shops are unlicenced and additionally, some artichoke leaf samples are not up to European Pharmacopeia standards.

Findings of the thesis indicated that artichoke leaves used in the treatment of liver diseases in folk medicine must be standardized and the artichoke preparations should be controlled more carefully at the stage of licencing by the correspondent authorities.

KAYNAKLAR

8. KAYNAKLAR

1. Uğur A. Enginar Üretimi Ticareti ve Yakın Gelecekte Beklenen Gelişmelerin Ülkemiz Perspektifinde Değerlendirilmesi. [on line], 2008 [cited 2008 February 28], Available from: URL: http://www.ziraat.ktu.edu.tr/bahce/Atnan/enginar_ticareti.ppt#1
2. Baytop T. Türkiye’de Bitkilerle Tedavi. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri; 1999.
3. Shimoda H, Ninomiya K, Nishida N, Yoshino T, Morikawa T, Matsuda H, et al. Anti-hyperlipidemic seskiterpenes and new seskiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.): Structure requirement and mode of action. Bio Med Chem Lett 2003; 13: 223-228.
4. Coon TJS, Ernst E, Herbs for serum cholesterol reduction: A systematic review. J Fam Pract 2003; 52: 468- 478.
5. Curadi M, Picciarelli P, Lorenzi R, Graifenberg A, Ceccarelli N. Antioxidant activity and phenolic compounds in the edible parts of early and late Italian artichoke (*Cynara scolymus* L.) varieties. Ital J Food Sci 2005; 17: 33-44.
6. Jiménez-Escrig A, Dragsted LO, Daneshvar B, Pulido R, Saura-Calixdo F. *In vitro* antioxidant activities of edible artichoke (*Cynara scolymus* L.) and effect on biomarkers of antioxidant in rats. J Agric Food Chem 2003; 51: 5540-5545.
7. Zhu XF, Zhang HX, Lo R. Antifungal activity of *Cynara scolymus* L. extracts. Fitoterapia 2005; 76: 108-111.
8. Zhu X, Zhang H, Lo R, Lu Y. Antimicrobial activities of *Cynara scolymus* L. leaf, head, and stem extracts. J Food Sci 2005; 70: 149-152.
9. Aktay G, Deliorman D, Ergun E, Ergun F, Yeşilada E, Çevik C. Hepatoprotective effects of Turkish folk remedies on experimental liver injury. J Ethnopharmacol 2000; 73: 121-129.

10. Speroni E, Cervellati R, Govoni P, Guizzardi S, Renzulli C, Guerra M C. Efficacy of different *Cynara scolymus* preparations on liver complaints. J Ethnopharmacol 2003;86 :203-211.
11. Rodriguez TS, Gimenez DG, Vazquez RP. Choleretic activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. Phytomedicine 2002; 9: 687-693.
12. Marakis G, Walker AF, Middleton RW, Booth JCL, Wright J, Pike DJ. Artichoke leaf extract reduce mild dyspepsia in an open study. Phytomedicine 2002; 9: 694-699.
13. Emendörfer F, Emendörfer F, Bellato F, Noldin VF, Filho VC, Yunes RA, et al. Antispasmodic activity of fractions and cynaropicrin from *Cynara scolymus* on guinea-pig ileum. Biol Parm Bull 2005; 28: 902- 904.
14. Fratianni F, Tucci M, De Palma M, Pepe R, Nazzaro F, Polyphenolic composition in different parts of some cultivars of globe artichoke (*Cynara cardunculus* L. var. *scolymus* (L.) Fiori). J Food Chem 2007; 104: 1282- 1286.
15. Schütz K, Dietmar K, Carle R, Schieber A. Identification and quantification of caffeoylquinic acids and flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) heads, juice, and pomace by HPLC-DAD-ESI/MS. J Agric Food Chem 2004; 52: 4090- 4096.
16. Schütz K, Persike M, Carle R, Schieber A. Characterization and quantification of anthocyanins in selected artichoke (*Cynara scolymus* L.) cultivars by HPLC-DAD-ESI-MS. Anal Bioanal Chem 2006; 384: 1511-1517.
17. Orlovskaya TV, Luneva IL, Chelombit'ko VA. Carbohydrates from *Cynara scolymus*. Chem Nat Comp 2007; 43: 107-108.
18. Davis PH. Flora of Turkey and East Aegan Islands. Vol. 5. Edinburgh: University PresS; 1997.

19. Lorenzo A. *Cynara scolymus*. [on line], 2008 [cited 2008 March 11], Available from: URL: [http://micologia.netg2albumsg2album498Cynara scolymus de AL C](http://micologia.netg2albumsg2album498Cynara_scolymus_de_AL_C)
20. Kupicha FK. Flora of Turkey and East Aegan Islands. Vol. 5 (Ed. PH Davis). Edinburgh: University Pres; 1997.
21. dkimages/discover/plants. *Cynara scolymus*. [on line], 2008 [cited 2008 March 11], Available from: URL: <http://www.dkimages.comdiscoverpreviews92635011620>.
22. Tropical Plant Database. Artichoke (*Cynara scolymus*). [on line], 2008 [cited 2008 February 28], Available from: URL: <http://www.rain-tree.com/artichoke.htm>.
23. Cefak KG. Artichoke (*Cynara scolymus*). [on line], 2008 [cited 2008 February 28], Available from: URL: [http://www.cefasel.com/e/artischocke e.html](http://www.cefasel.com/e/artischocke_e.html)
24. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C. PDR for Herbal Medicines. II. Baskı, New Jersey: Medical Economics Company; 2000.
25. Özdoğan İ. *Cynara scolymus* (enginar). [on line], 2008 [cited 2008 March 11], Available from: URL: <http://www.dogalecza.com>.
26. Demer Tarım.). [on line], 2008 [cited 2008 February 28], Available from: URL: [http://www.demetertarim.com/enginar tarihi.htm](http://www.demetertarim.com/enginar_tarihi.htm).
27. Cervellati R, Renzulli C, Guerra M C, Speroni E. Evulation of antioxidant activity of some natural polyphenolic compounds using the briggs-rauscher reaction method. J Agric Food Chem 2002; 50: 7504-7509.
28. Fritsche J, Beindorff CM, Dachtler M, Zhang H, Lammers JG. Isolation, characterization and determination of minor artichoke (*Cynara scolymus* L.) leaf extract compounds. Eur Food Res Technol 2002; 215: 147- 157.

29. Wang M, Simon JE, Aviles IF, He K, Zheng Q, Tadmor Y. Analysis of antioxidative phenolic compounds in artichoke (*Cynara scolymus* L.). J Agric Food Chem 2003; 51: 601-608.
30. Coinu R, Carta S, Urgeghe PP, Mulinacci N, Pinelli P, Franconi F, et al. Dose-effect study on the antioxidant properties of leaves and outer bracts of extracts obtained from Violetto di Toscana artichoke. Food Chem 2007; 101: 524- 531.
31. Llorach LR, Espin JC, Tomas-Barberan FA, Ferreres F. Artichoke (*Cynara scolymus*) byproducts as potential source of health-promoting antioxidant phenolics. J Agric Food Chem 2002; 50: 3458-3464.
32. Trouillas P, Calliste CA, Allais DP, Simon A, Marfak A, Delage C, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and antiproliferative properties of sixteen water plant extracts used in the Limousin countryside as herbal teas. Food Chem 2003; 80: 399-407.
33. Zapolska-Downar D, Zapolska-Downar A, Naruszewicz M, Siennicka A, Krasnodebska B, Kolodziej B. Protective properties of artichoke (*Cynara scolymus*) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes. Life Sci 2002 ; 71: 2897-2908.
34. Gebhard R. Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the artichoke (*Cynara scolymus* L.) against hydroperoxide- induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes. Toxicol Appl Pharmacol 1997; 144: 279-286.
35. Gebhard R, Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts. J Pharmacology and Exp Therapeutics 1998; 2863: 1122- 1128.
36. Li H, Xia N, Brausch I, Yao Y, Förstermann U, Flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) up-regulate endothelial-type nitric-oxide synthase gene expression in human endothelial cells. J Pharmacology and Exp Therapeutics 2004; 310: 926-932.

37. Adzet T, Jorge C, Laguna JC. Hepatoprotective activity of polyphenolic compounds from *Cynara scolymus* against CCl₄ toxicity in isolated rat hepatocytes. J Nat Prod 1987; 50: 612-617.
38. Emendörfer F, Emendörfer F, Bellato F, Noldin V F, Niero R, Cechinel V. Evaluation of the relaxant action of some Brazilian medicinal plants in isolated guinea-pig ileum and rat duodenum. J Pharm Pharmaceut Sci 2005; 8: 63-68.
39. Goni I, Escrig A J, Gudiel M, Calixto FDS. Artichoke (*Cynara scolymus* L.) modifies bacterial enzymatic activities and antioxidant status in rat cecum. Nutrition Res 2005; 25: 607-615.
40. Englisch W, Beckers C, Unkauf M, Ruepp M, Zinserling V. Efficacy of artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 2000; 50; 260-265.
41. Petrowicz O, Gebhardt R, Donner M, Schwandt M, Kraft K. Effects of artichoke leaf extract (ALE) on lipoprotein metabolism *in vitro* and *in vivo*. Atherosclerosis 1997; 129; 147.
42. Lupattelli G, Marchesi S, Lombardini R, Roscini A R, Trinca F, Gemelli F, et al. Artichoke juice improves endothelial function in hyperlipemia. Life Sci 2004; 76 :775-782.
43. Bundy R, Walker A F, Middleton R W, Marakis G, Booth JCL. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome and improves quality of life in otherwise healthy volunteers suffering from concomitant dyspepsia: a subset analysis. J Alternative Complement Med 2004; 10; 667-669.
44. Holtmann G, Adam B, Haag S, Collet W, Grünewald E, Windeck T, Efficacy of artichoke leaf extract in the treatment of patients with functional dyspepsia: a six-week placebo-controlled, double- blind, multicentre trial. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18:1099-1105.
45. Nazni P, Vijayakumar TP, Alagianambi P, Amirthaveni M. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of *Cynara scolymus* among

- selected type 2 diabetic individuals. *Pakistan J Nutr* 2006; 5: 147-151.
46. Wittemer S M, Veit M, Validated method for the determination of six metabolites derivated from artichoke leaf extract in human plasma by high-performance liquid chromatography-coulorimetric-array detection. *J Chromatogr B* 2003; 793: 367-375.
 47. Wittemer SM, Ploch M, Windeck T, Müller SC, Drewelow B, Derendorf H, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of caffeoylquinic acids and flavonoids after oral administration of artichoke leaf extracts in humans. *Phytomedicine* 2005; 12: 28-38.
 48. Pittler MH, White AR, Stevinson C, Ernst E. Effectiveness of artichoke extract in preventing alcohol-induced hangovers: a randomized controlled trial. *JAMC* 2003; 169: 1269- 1273.
 49. Blumenthal M. The Complete German Commision E Monographs, Theraupeutic Guide to Herbal Medicines: Boston; 1998.
 50. European Pharmacopoeia 6.0, Council of Europe, Strasbourg; 2007.
 51. Hausler M, Ganzera M, Abel G, Popp M, Stuppner H. Determination of caffeoylquinic acids and flavonoids in *Cynara scolymus* L. by high performance liquid chromatography. *Chromatographia* 2002; 56 : 407-411.
 52. Mulinacci N, Prucher D, Peruzzi M, Romani A, Pinelli P, Giaccherini C, et al. Commercial and laboratory extracts from artichoke leaves: estimation of caffwoyl esters and flavonoidic compounds content. *J Pharm Biomed Anal* 2004; 34: 349- 357.
 53. Sanchez FR, Jauregui O, Raventos RML, Bastida J, Viladomat F, Codina C. Identification of phenolic compounds in artichoke waste by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2003; 1008: 57-72.
 54. Zhu XF, Zhang HX, Flavonoids of *Cynara scolymus*. *Chem Nat Comp* 2004; 40: 600-601.

55. Schütz K, Muks E, Carle R, Schieber A. Separation and quantification of inulin in selected artichoke (*Cynara scolymus* L.) cultivars and dandelion (*Taraxacum officinale* WEB. ex WIGG.) roots by high- performance anion exchange chromatography with pulsed amperometric detection. Biomed Chromatogr 2006; 20 : 1295-1303.
56. Lopez-Molina D, Navarro-Martinez MD, Melgarejo FR, Hiner ANP, Chazarra S, Rodriguez-Lopez JNR. Molecular properties and prebiotic effect of inulin obtained from artichoke (*Cynara scolymus* L.). Phytochemistry 2005; 66: 1476-1484.
57. Hellwege EM, Raap M, Gritscher D, Willmitzer L, Heyer AG. Differences in chain length distribution of inulin from *Cynara scolymus* and *Helianthus tuberosus* are reflected in a transient plant expression system using the respective 1-FFT c DNAs. FEBS Lett 1998; 427: 25-28.
58. Lopez-Molina D, Heering HA, Smulevich G, Tudela J, Thorneley RNF, Canovas FG, et al. Purification and characterization of a new cationic peroxidase from fresh flower of *Cynara scolymus* L. J Inorg Biochem 2003; 94 : 243-254.
59. Lopez-Molina D, Hiner ANP, Tudela J, Garcia-Canovas F, Rodriguez-Lopez JN. Enzymatic removal of phenols from aqueous solution by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts. Enzyme and Microbial Technol 2003; 33: 738-742.
60. Mattoli L, Cangi F, Maidecchi A, Ghiara C, Ragazzi E, Tubaro M, et al. Metabolic fingerprinting of plant extracts. J of Mass Spectrom 2006; 41: 1534-1545.
61. Gil-Izquierdo A, Gil MI, Conesa MA, Ferreres F. The effect of storage temperatures on vitamin C and phenolics content of artichoke (*Cynara scolymus* L.) heads. Innovative Food Science& Emerging Technologies 2002; 2: 199-202.

TEŞEKKÜR

Tez konumu seçmemde ve çalışmalarımda her türlü yardımını ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen, çalışmalarımı yönlendiren Değerli Hocam Doç. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans yapma imkânı veren Anabilim Dalı Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Turhan BAYKAL'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Ders dönemimde bizimle paylaştıkları değerli bilgileri için Anabilim Dalı'ndaki bütün hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam süresince beni destekleyen ve cesaretlendiren Babam Dr. M. Salih KATIRCIOĞLU ve annem Zuhal KATIRCIOĞLU'na ve ilgi ve hoşgörüsünü esirgemeyen eşim Turgut ATABEK'e teşekkürlerimi sunarım.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Aylin

Soyadı: Atabek (Katırcıoğlu)

Doğum Yeri ve Tarihi: Adana, 01.04.1982

Eğitimi: Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2000-2004)

Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (1996-2000)

Niğde Anadolu Lisesi (1993-1996)

Niğde Hazım Tepeyran İlköğretim Okulu (1988-1993)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: -

Bilimsel Etkinlikler: -