

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

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ )**

**PHILLYREA LATIFOLIA L. BİTKİSİNİN ETKEN  
MADDELERİ VE ZAYIFLAMADA KULLANILIŞI  
ÜZERİNE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

**SEÇİL YAZICI**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. FİLİZ MERİÇLİ**

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI  
FARMAKOGNOZİ PROGRAMI**

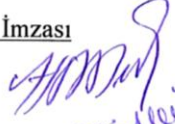
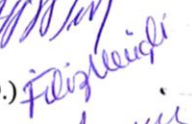

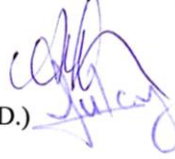

**İSTANBUL-2011**

**TEZ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalı Farmakognozi Programında Seçil YAZICI tarafından hazırlanan "Phillyrea latifolia L. Bitkisinin Etken Maddeleri ve Zayıflamada Kullanılışı Üzerine Farmakognozیک Araştırmalar" başlıklı Yülsek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

20 / 07 / 2011

**Tez Sınav Jürisi**

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr. Ali H. MERİÇLİ (İ.Ü., Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi A.D.)	
2.Prof. Dr. Filiz MERİÇLİ (Tez Danışmanı) (İ.Ü., Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi A.D.)	
3.Prof. Dr. Cihan DEMİRCİ-TANSEL (İ.Ü., Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Zooloji A.D.)	
4.Prof. Dr. Aynur SARI (İ.Ü., Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi A.D.)	
5.Doç. Dr. Gülay MELİKOĞLU (İ.Ü., Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi A.D.)	

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

  
(İmza)  
SEÇİL YAZICI

## İTHAF

*“Varlıklarından güç aldığım Sevgili ailem ve Çağatay’a...”*

## TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması için gerekli olanakları sağlayan, çalışmalarımın ilk gününden itibaren ilgi ve desteği ile yanımda olan, bilgi ve deneyimleriyle çalışmalarına ışık tutan Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Ali H. MERİÇLİ'ye en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında ilgi ve desteğini hissettiğim, değerli bilgi ve deneyimleriyle çalışmalarımı özenle yönlendiren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum danışman hocam Sayın Prof. Dr. Filiz MERİÇLİ'ye en içten saygı ve teşekkürlerimi borç bilirim.

Her konuda büyük destek gördüğüm, bu çalışmanın hazırlanmasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her aşamada gösterdiği fedakârlıkla bana yardımcı olan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum İ. Ü. Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü öğretim üyesi hocam Sayın Prof. Dr. Cihan DEMİRCİ-TANSEL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında desteğini esirgemeyen sevgili hocalarım Yrd. Doç. Dr. Sevda SÜZGEÇ SELÇUK, Dr. Ecz. Sevda PIRILDAR ve tezimin hazırlanması sırasında emeği geçen tüm Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üye ve yardımcı elemanlarına teşekkürlerimi sunarım. Laboratuvar desteği konusunda Recep KARACA ve Habib ERŞAHİN'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan kaçınmayan, her zaman büyük destek ve ilgi gördüğüm, en zor anlarımda yanımda olan hocalarım Araş. Gör. Dr. Ebru GÜREL ve Araş. Gör. Dr. Uğur AKSU'ya teşekkür ederim.

Aktivite çalışmalarımın her anında yanımda olan, büyük fedakârlıklar gösterip desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, titizlik ve disiplinliliğiyle örnek olan canım arkadaşım Bio. Sinem ÖZDEMİR'e teşekkürü borç bilirim.

Biyolojik aktivite çalışmalarım sırasında büyük yardımlarını gördüğüm Uzm. Bio. Savaş ÜSTÜNOVA, Bio. İbrahim Yasin AKPINAR, Bio. Deniz EROL, Bio. Ahmet Buğra KUTUCU ve Bio. Neslihan FERAK'a teşekkür ederim.

Histolojik çalışmalarımında desteğini ve vaktini esirgemeyen arkadaşım Araş. Gör. Dr. Aslı KANDİL'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin biyokimyasal analizlerinin gerçekleşmesinde yardımcı olan İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Huriye BALCI'ya teşekkür ederim.

Bitki örneklerinin bulunması ve doğadan toplanmasında yardımcı olan Ecz. Serhat BALKAN, Burhan SAATÇI ve ailesine teşekkür ederim. Bitki örneğinin teşhisinde ve botanik bölümün hazırlanmasında yardımcı olan Doç. Dr. Emine AKALIN, Doç. Dr. şükran KÜLTÜR, Araş. Gör. Yeter YEşİL ve tüm Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üye ve yardımcılarına teşekkür ederim. Çalışmamdaki kül miktar tayini için laboratuvar desteği sağlayan Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Leyla BİTİş, Araş. Gör. Ali řEN ve Araş. Gör. Turgut TAřKIN'a teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında samimi destek ve yardımlarını esirgemeyen canım arkadaşlarım Araş. Gör. Esra EROğLU, Araş. Gör. Sezin KURTOğLU, Uzm. Ecz. Hande SOYDAN, Uzm. Ecz. F. Elif KARAGÖZ, Uzm. Ecz. Nil AğAL ve Özlem GÜNEY'e çok teşekkür ederim.

Hayatımın her noktasında verdiğim kararları destekleyen, gösterdikleri özveriyle beni bugünlere getiren, her zaman gurur duyduğum canım annem Fatma YAZICI, babam Selahattin YAZICI, ağabeyim Seçkin YAZICI ve kız kardeşim Saniye YAZICI'ya benimle paylaştıkları her an için sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında aramıza katılan ailemizin en yeni üyesi, biricik yeğenim Eymen ınar YAZICI'ya bana kattığı pozitif enerjiden dolayı teşekkür ederim.

Tezimin başlangıcından son anına kadar her yönüyle desteğini hissettiğim, gösterdiği sonsuz anlayış ve sabrıyla bana her zaman güç veren, harika insan ağatay TÖTÜNİş'e teşekkürü borç bilirim.

Bu alışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 6387

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER .....	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	Xİİİ
ÖZET .....	XV
ABSTRACT.....	XVİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Botanik Bölüm .....	5
2.1.1. Oleaceae Familyası .....	5
2.1.2. <i>Phillyrea</i> L. Cinsi.....	6
2.1.3. <i>Phillyrea latifolia</i> L.....	7
2.1.4. <i>Phillyrea latifolia</i> L. Bitkisinin Sistematikteki Yeri.....	8
2.2. Kimyasal Bölüm .....	9
2.2.1. Flavonoit Bileşikleri.....	9
2.2.2. Fenilpropanoit Bileşikleri .....	11
2.2.3. Lignan Bileşikleri.....	12
2.2.4. İridoit Bileşikleri .....	13
2.2.5. Terpenik Bileşikler.....	15
2.2.5.1. Mono ve Seskiterpen Bileşikler .....	15
2.2.5.2. Triterpenik Bileşikler .....	17
2.2.6. Fenolik Bileşikler .....	18
2.2.7. Antosiyan Bileşikleri.....	19
2.3. Farmakolojik Bölüm .....	20
2.3.1. Antienflamatuar Aktivite .....	21
2.3.2. Antikomplementer Aktivite .....	22

2.3.3. Antihepatotoksik Aktivite .....	22
2.3.4. Diğer Aktivite Çalışmaları .....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	25
3.1. Fitokimyasal Çalışmalar .....	25
3.1.1. Bitkisel Materyal .....	25
3.1.2. Fitokimyasal Ön Denemeler .....	25
3.1.2.1. Flavon Türevlerinin Aranması: .....	25
3.1.2.2. Antrasen Türevlerinin Aranması .....	25
3.1.2.3. Saponin Aranması .....	26
3.1.2.4. Tanen Bileşiklerinin Aranması .....	26
3.1.2.5. Alkaloid Aranması .....	26
3.1.3. Miktar Tayini Yöntemleri .....	27
3.1.3.1. Su Miktar Tayini .....	27
3.1.3.2. Kül Miktar Tayini .....	27
3.1.4. Etken Maddelerin Elde Edilmesi ve Saflaştırılması .....	28
3.1.4.1. Ham Ekstrelerin Elde Edilmesi .....	28
3.1.4.2. Vakum Likit Kromatografisi (VLC) .....	29
3.1.4.3. Kromatotron (Rotatif İnce Tabaka Kromatografisi) .....	31
3.1.4.4. İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.) .....	33
3.1.4.5. Kağıt Kromatografisi (K.K.) .....	34
3.1.4.6. Sütun Kromatografisi (Kolon Kromatografisi) .....	35
3.1.4.7. Flavon Glikozitlerinin Asit Hidrolizi .....	35
3.1.5. Elde Edilen Saf Maddelerin Yapılarının Aydınlatılması .....	36
3.1.5.1. UV Spektrumu .....	36
3.1.5.2. Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) Spektrometresi .....	36
3.1.5.3. Infrared (IR) Spektrometresi .....	37
3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları .....	38
3.2.1. Deney Hayvanlarının Özellikleri .....	38
3.2.2. Deney Düzenegi .....	38
3.2.3. Histolojik Çalışmalar .....	40
3.2.4. Biyokimyasal Çalışmalar .....	41
3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme .....	41
4. BULGULAR .....	42



4.1. Fitokimyasal Bulgular.....	42
4.1.1. Fitokimyasal Ön Deneme Sonuçları .....	42
4.1.2. Miktar Tayini Sonuçları .....	43
4.1.2.1. Su miktar Tayini.....	43
4.1.2.2. Kül Miktar Tayini .....	43
4.1.3. Etken Maddelerin Elde Edilmesi ve Yapılarının Aydınlatılması.....	43
4.1.3.1. Ham Ekstrelerin Elde Edilmesi .....	43
4.1.3.2. Vakum Likit Kromatografisi (VLC) .....	44
4.1.3.3. A (VLC 17) Fraksiyonunun İncelemesi.....	46
4.1.3.4. B (VLC 31-52) Fraksiyonunun İncelenmesi.....	49
4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları .....	58
4.2.1. Tüketilen Besin ve Ağırlık Değerlerine Ait Bulgular .....	58
4.2.2. Histolojik Bulgular.....	60
4.2.2.1. Karaciğer Dokusuna Ait Bulgular.....	60
4.2.2.2. İncebağırsak Dokusuna Ait Bulgular .....	65
4.2.3. Biyokimyasal Bulgular .....	74
5. TARTIŞMA .....	77
KAYNAKLAR .....	80
ETİK KURUL KARARI .....	87
ÖZGEÇMİŞ .....	88

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: <i>Phillyrea latifolia</i> L. yapraklarından izole edilen flavon bileşikleri.....	9
Tablo 2-2: <i>Phillyrea latifolia</i> L. yapraklarından izole edilen fenilpropan bileşikleri.....	11
Tablo 2-3: <i>Phillyrea latifolia</i> L. yapraklarından izole edilen lignan bileşikleri .....	12
Tablo 2-4: <i>Phillyrea latifolia</i> L. yapraklarından izole edilen iridoit bileşikler .....	13
Tablo 2-5: <i>Phillyrea latifolia</i> L. yapraklarından izole edilen mono ve seskiterpenoit bileşikler.....	15
Tablo 2-6: <i>Phillyrea latifolia</i> L. yapraklarından izole edilen triterpenoit bileşikler .....	17
Tablo 2-7: <i>Phillyrea latifolia</i> L. yapraklarından izole edilen fenolik bileşikler.....	18
Tablo 2-8: <i>Phillyrea latifolia</i> L. meyvelerinden izole edilen antosiyan bileşikleri .....	19
Tablo 3-1: VLC uygulamasında kullanılan çözücü sistemleri.....	30
Tablo 3-2: Kromatotron uygulamasında kullanılan çözücü sistemleri .....	32
Tablo 3-3: İnce Tabaka Kromatografisi uygulamalarında kullanılan çözücü sistemleri	33
Tablo 3-4: Kağıt Kromatografisi uygulamalarında kullanılan çözücü sistemleri.....	34
Tablo 3-5: Deney hayvanlarının gruplandırılması (n=6/grup) .....	39
Tablo 3-6: Yüksek enerjili pellet yem içeriği .....	39
Tablo 4-1: <i>Phillyrea latifolia</i> L. örneğine ait ön deneme sonuçları.....	42
Tablo 4-2: Ayrımı yapılacak madde içeren VLC fraksiyonları ve miktarları .....	45
Tablo 4-3: Kromatotron yöntemiyle VLC 17 (A <sub>2</sub> ) ekstresinden elde edilen fraksiyonlar ve miktarları .....	47
Tablo 4-4: B11 maddesinin (Luteolin-7-O-glikozit) İTK ve KK ile çeşitli sistemlerdeki Rf değerleri .....	49
Tablo 4-5: B11 maddesinin (Luteolin-7-O-glikozit) UV spektrum değer ve yorumları	52
Tablo 4-6: B14 maddesinin (Klorojenik Asit) KK ile çeşitli sistemlerdeki Rf değerleri	54
Tablo 4-7: B14 maddesinin (Klorojenik Asit) UV spektrum değer ve yorumları.....	56
Tablo 4-8: Gruplara ait kan glukoz değerleri.....	74

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: <i>Phillyrea latifolia</i> L. / İstanbul-Ayazağa .....	8
Şekil 3-1: Bitki örneklerinin kurutulması .....	28
Şekil 4-1: VLC fraksiyonlarının İTK incelemesi – I .....	44
Şekil 4-2: VLC fraksiyonlarının İTK incelemesi – II .....	45
Şekil 4-3: Verbaskozit bileşiğinin açık formülü .....	46
Şekil 4-4: A <sub>2</sub> ekstresinden elde edilen fraksiyonların İTK incelemesi - I .....	47
Şekil 4-5: A <sub>2</sub> ekstresinden elde edilen fraksiyonların İTK incelemesi –II .....	48
Şekil 4-6: $\beta$ -Hidroksiakteozit bileşiğinin açık formülü .....	48
Şekil 4-7: B11 maddesinin (Luteolin-7-O-glikozit) KK incelemesi .....	50
Şekil 4-8: B11 maddesinin (Luteolin-7-O-glikozit) UV spektrumu .....	52
Şekil 4-9: B11 maddesinin (Luteolin-7-O-glikozit) IR spektrumu .....	53
Şekil 4-10: B11 maddesinin (Luteolin-7-O-glikozit) açık formülü .....	53
Şekil 4-11: B14 maddesinin (Klorojenik Asit) KK incelemesi .....	55
Şekil 4-12: B14 maddesinin (Klorojenik Asit) UV spektrumu .....	56
Şekil 4-13: B14 maddesinin (Klorojenik Asit) IR spektrumu .....	57
Şekil 4-14: B14 maddesinin (Klorojenik Asit) açık formülü .....	57
Şekil 4-15: Tüketilen besin miktarının haftalara göre dağılımı .....	58
Şekil 4-16: Ağırlık değişimlerinin haftalara göre dağılımı .....	59
Şekil 4-17: Kontrol grubundaki hayvanların karaciğer dokusu .....	61
Şekil 4-18: YEY grubundaki hayvanların karaciğer dokusu .....	62
Şekil 4-19: YEY+PLE grubundaki hayvanların karaciğer dokusu .....	63
Şekil 4-20: K+PLE grubundaki hayvanların karaciğer dokusu .....	64
Şekil 4-21: Kontrol grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu .....	66
Şekil 4-22: Kontrol grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu .....	67
Şekil 4-23: YEY grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu .....	68
Şekil 4-24: YEY grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu .....	69
Şekil 4-25: YEY+PLE grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu .....	70
Şekil 4-26: YEY+PLE grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu .....	71
Şekil 4-27: K+PLE grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu .....	72
Şekil 4-28: K+PLE grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu .....	73
Şekil 4-29: Tüm gruplara ait LDL Kolesterol düzeyleri .....	74

Şekil 4-30: Tüm gruplara ait HDL Kolesterol düzeyleri .....	75
Şekil 4-31: Tüm gruplara ait Total Kolesterol düzeyleri .....	75
Şekil 4-32: Tüm gruplara ait Trigliserid düzeyleri .....	76
Şekil 4-33: Tüm gruplara ait Leptin düzeyleri.....	76

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

**İSTE:** İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu

**EtOH:** Etanol

**MeOH:** Metanol

**CHCl<sub>3</sub>:** Kloroform

**PE:** Petrol eteri

**HCl:** Hidroklorik asit

**EtOAc:** Etil asetat

**NMR:** Nükleer Magnetik Rezonans

**PE:** Petrol eteri

**R<sub>f</sub>:** Retention factor

**VLC:** Vacuum Liquid Chromatography (Vakum Likit Kromatografi)

**İTK:** İnce Tabaka Kromatografisi

**KK:** Kağıt Kromatografisi

**IR:** Infrared Spektrumu

**UV:** Ultraviyole Spektrumu

**PLE:** Phillyrea latifolia yapraklarından hazırlanan infüzyon

**LDL:** Low Density Lipoprotein

**HDL:** High Density Lipoprotein

**CLA:** Konjuge linoleik asit

**PAS:** Periyodik asit-Schiff

**HE:** Hematoksilin-eozin

**WHO:** World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

**ALT:** Alanin Amino Transferaz

**AST:** Aspartat Amino Transferaz

**ALP:** Alkalın Fosfataz

**TXB<sub>2</sub>:** Tromboksan B<sub>2</sub>

**CCl<sub>4</sub>:** Karbon tetraklorid

**LP:** Lamina propra

**TM:** Tunika muskularis

**G:** Goblet hücreleri

**MV:** Merkezi ven

**S:** Sinüzoidler

**H:** Hepatositler

**PA:** Portal alan

**ELISA:** Enzyme Linked Immunsorbent Assay

## ÖZET

Yazıcı, S. (2011). *Phillyrea latifolia* L. Bitkisinin Etken Maddeleri ve Zayıflamada Kullanılışı Üzerine Farmakognozok Araştırmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi AD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada halk arasında zayıflamada kullanılan *Phillyrea latifolia* L. (pırnal), bitkisinin etken maddeleri ve yüksek enerjili yem ile kilo aldırılan hayvanlardaki etkisi araştırılmıştır. Tipik bir Akdeniz makisi olan *Phillyrea latifolia* örnekleri İstanbul Ayazağa'dan toplanmıştır.

Kurutulup toz haline getilen yapraklar etanol ile tüketilmiş, sırasıyla sıvı-sıvı ekstraksiyonu ile kloroform ve etil asetat ekstreleri hazırlanmıştır. Madde içeriği daha zengin olan EtOAc ekstresi vakum likit kromatografisi yöntemi ile fraksiyonlandırılmıştır. Fraksiyonlardaki maddeler kromatotron ve kromatografik yöntemlerle (İTK, KK) ayrılmıştır. Sephadex LH-20 sütunda saflaştırılmıştır. Fenolik bileşiklerden Luteolin-7-O-glikozit ve klorojenik asit elde edilip yapıları spektral yöntemlerle belirlenmiştir. Ayrıca verbaskozit,  $\beta$ -hidroksiakteozit olduğu düşünülen fenilpropanoit bileşikler elde edilmiş, analizleri devam etmektedir.

Bitkinin zayıflamadaki etkisi yüksek enerjili yem ile şişmanlatılan Wistar-albino sıçanlarda araştırılmıştır. Kilolu sıçanlardan; bir gruba yüksek enerjili yem ile birlikte *Phillyrea latifolia* yaprak infüzyonu (PLE) gavaj yoluyla uygulanırken (YEY+PLE), ikinci gruba sadece yüksek enerjili yem verilmiştir (YEY). Kontrol grubu (K) ise sadece standart pellet yemle beslenirken son gruba standart pellet yem ve PLE uygulanmıştır (K+PLE). Beş haftalık uygulamanın ardından hayvanların kanlarında bazı biyokimyasal parametreler incelenmiş, karaciğer ve ince bağırsak dokuları histolojik olarak değerlendirilmiştir.

YEY+PLE ve YEY gruplarının karaciğer ve ince bağırsak histolojileri karşılaştırıldığında, PLE uygulaması hücresel yapıları değiştirmezken, hücre sayısında artışa ve glikokaliks kalınlaşmasına neden olmuştur. YEY grubunda kan glukoz değerlerinin arttığı, YEY+PLE grubunda ise kontrol grubuna benzer olduğu görülmüştür. LDL (Low Density Lipoprotein), YEY grubunda anlamlı olarak artmış, K ve K+PLE grubunda bir değişiklik olmamıştır. YEY+PLE'lerde ise LDL'nin düştüğü görülmüştür. HDL (High Density Lipoprotein) değerlerinde hem kontrollerde hemde YEY grubunda istatistiksel anlamlılık yok iken YEY+PLE grubunda artmıştır Total kolesterol değeri yüksek enerjili beslenme ile artarken, YEY+PLE grubunda azalmıştır. Kontrol hayvanlarında PLE uygulaması, total kolesterolü değiştirmemiştir. Trigliserid düzeyi de YEY+PLE grubunda, kontrol grubundaki değer altına inmiştir. Yağ dokuda sentezlenen bir hormon olan Leptin, YEY ile artarken YEY+PLE grubunda azalmıştır.

Anahtar Kelimeler : *Phillyrea latifolia*, Zayıflama, Luteolin-7-O-glikozit, Klorojenik asit, Yağ Metabolizması

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 6387

## ABSTRACT

Yazıcı, S. (2011). Pharmacognosical Investigations on Active Compounds and Usage of Lose Weight of *Phillyrea latifolia* L. . İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacognosy. MSc. Thesis, İstanbul.

In this study, the determination of active compounds in the leaves of *Phillyrea latifolia* L. which is being used for weight loss and slimming in folk medicine and effects of the leaves of this plant on overweight rats fed on high calorie diet was investigated. Samples of *Phillyrea latifolia* L. which is one of the most typical species of evergreen and maquis formation in Mediterranean were collected from Istanbul Ayazaga.

The dried and powdered leaves of the plant were extracted with EtOH. Chloroform and ethyl acetate extracts were prepared by using liquid-liquid extraction method. Compound rich EtOAc extract was fractionated using vacuum liquid chromatography method. Fractions were separated with chromatotron and chromatographic methods (TLC, PC) and purified on Sephadex LH-20 column.

As phenolic compounds Luteolin-7-O-glucoside and chlorogenic acid were isolated and their structures were identified by spectral methods. Also, the analyses are still being made on verbascoside and  $\beta$ -hydroxyacteoside which were identified as phenylpropanoid compounds.

The effect of the plant in weight loss was investigated on the over-weight rats (wistar albino) fed with high-energy pellet. Over-weight rats were rendered the leaves of *Phillyrea latifolia* infusion (PLE) administered by gavage, addition to high calorie diet (YEY+PLE group), high calorie diet (YEY group). The control group (K) was fed with a standard pellet food. It was given a standard pellet food with the PLE as the fourth group (K + PLE). After five weeks, some biochemical parameters were examined in the blood and tissue samples (liver, intestine) were evaluated histologically. When compared to liver and intestine tissues histology in the groups of YEY and YEY+PLE; although PLE administration does not affect the sub cellular structure, it caused the increment in the number of cells and thickening of glycocalyx in comparison with YEY and YEY+PLE. Feeding with YEY caused high blood glucose but YEY+PLE group rats had similar blood glucose levels with control group. LDL (Low Density Lipoprotein) level was significantly higher in the YEY group, K and K+PLE groups had same one. LDL was decreased in YEY+PLE group and no significant changes were observed in the HDL (High Density Lipoprotein) levels of control and YEY groups. Moreover, total cholesterol levels were increased by high calorie diet and PLE administration decreased this increment. Total cholesterol level did not change in the control group. Triglyceride levels were additional decreased in YEY+PLE groups compared to control. Leptin was higher in YEY group but PLE administration normalized this increment.

**Key Words:** *Phillyrea latifolia*, to lose weight, Luteolin-7-O-glucoside, chlorogenic acid  
Lipid metabolism

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 6387



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada en yaygın sağlık sorunlarından biri olan aşırı kilolu olma durumu (şişmanlık), kişiyi ciddi hastalıklara açık hale getirmektedir. Şişmanlık vücutta fazla yağ birikmesi olarak tanımlanan bir metabolik hastalık olup bireylerde vücut ağırlığının, bireyin boyunun karesine oranı olarak ifade edilen “vücut kitle indeksi (BMI)” ile belirlenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) standartlarına göre vücut kitle indeksi 30 ve üzeri olan kişiler obez, 25 ve üzeri olanlar ise aşırı kilolu (şişman) olarak tanımlanır. WHO 2008 yılı verilerine göre, dünyada 400 milyonun üzerinde obez, 20 yaş ve üstü 1,5 milyar yetişkin şişman, 1,6 milyar civarında da hafif şişman birey bulunmaktadır. Bunlar arasında 200 milyonu erkek, 300 milyonu bayan olmak üzere obez olarak tanımlanmıştır. Ülkemizde ise son 25 yılda obezite sıklığı gittikçe artmaktadır. 2002 yılı verilerine göre ülkemizde obezlik oranı % 22,3 olup tehlikenin artan boyutunu gözler önüne sermektedir (WHO 2011; Satman ve ark. 2002).

Şişmanlık, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, karaciğer, mide rahatsızlıkları ve bazı kanser tipleri gibi pek çok ciddi ve kronik hastalık için en büyük risk faktörü olması nedeniyle çağımızın en önemli 10 hastalığından biri olarak kabul edilmektedir. Hastalığın başlıca sebepleri arasında; yanlış beslenme, ekonomik ve çevresel faktörler, soyaçekim vb. genetik unsurlar, fiziksel aktivite yetersizliği, fizyolojik problemler, düşük eğitim düzeyi, olumsuz çalışma şartları, mental depresyon ve stres gelmektedir (Moro 2000). Tüm bu nedenlerden dolayı hem bu rahatsızlıkların giderilmesi hem de kilo vermek (zayıflama) amacıyla kullanılabilir yöntemler ve ilaçlar üzerinde yoğun araştırmalar yapılmakta ve özellikle kıştan yaza geçişte tüm dünyada hızlı/şok diyetler gündeme gelmektedir (Altunkaynak 2007b).

Eczanelerde bulunan bitkisel zayıflama ürünleri incelendiğinde şu şekilde gruplandırılabilir; tıbbi çaylar, lifli, sindirim sisteminin farklı bölgelerinde şişerek tokluk hissi yaratan bitkisel ürünler, laksatif ve diüretik etkili, yağ yakımını arttıran, yağ emilimini azaltan, ödem boşaltıcı, metabolizmayı ve enerji yıkımını hızlandıran, açlık-susuzluk hissini gideren, sindirime yardımcı olan, lipid ve glukoz metabolizmasını düzenleyen, safra arttıran bitkisel droglar ve ilaç formunda üretilmiş bitkisel destek ürünleri. Günümüzde çok yaygın bir şekilde kullanılmakta olan bu ürünler içerisinde alfabetik sırayla şu tıbbi bitkiler yer almaktadır; *Amorphophallus konjac Koch.* (Voodoo

zambağı-Konjak), *Ananas comosus* L. (Ananas), *Betula pendula* veya *Betula alba* L. (Huş ağacı), *Camellia sinensis* L. (Yeşil çay), *Capsicum annuum* L. (Meksika biberi, Chili pepper), *Carica papaya* L. (Papaya), *Cassia angustifolia* Vahl. ya da *Cassia acutifolia* Delile. (Sinameki), *Cinnamomum zeylanicum* Blume. veya *Cinnamomum cassia* Presl. (Tarçın), *Citrus aurantium var. amara* L. (Turunç), *Cucurbita moschata* Duch. (Bal Kabağı), *Equisetum arvense* L. (At kuyruğu), *Erica arborea* L. (Funda), *Euterpe oleracea* Mart. (Asayi üzümü- Acai berry), *Filipendula ulmaria* Max. (Çayır kraliçesi), *Fucus vesiculosus* L. (Fukus), *Garcinia cambogia* Desr. (Goraka), *Gelidium amansii* Lamour. (Agar yosunu), *Ginkgo biloba* L. (Mabet ağacı-Fosil ağaç), *Gymnema sylvestre* R. Br. (Gurmar), *Helichrysum arenarium* L. vb. türleri (Ölmez çiçek), *Hieracium pilosella* L. (Fare kulağı), *Hoodia gordonii* (Hoodya), *Hydrocotyle asiatica* L. (Gotu kola), *Ilex paraguariensis* A.St. Hil. (Mate), *Juniperus communis* L. (Adi ardıç), *Linum usitatissimum* L. (Keten), *Malus sylvestris* Mill. (Elma; Elma sirkesi), *Nelumbo nucifera* Gaertn. (Lotus çiçeği), *Ortosiphon stamineus* Benth. (Ortosifon), *Paulinia cupana* Kunth. (Guarana), *Phaseolus vulgaris* L. (Fasulye), *Plantago ovata* Forsk. (Karnıyarık tohumu), *Taraxacum officinale* Weber. (Karahindibağ), *Tilia cordata* Mill. veya *Tilia platyphyllos* Scop. (Ihlamur), *Urtica urens* L. veya *Urtica dioica* L. (Isırgan), *Vaccinium macrocarpon* Ait. (<sup>1</sup>Kırmızı yaban mersini-Cranberry). Farklı kimyasal içerikleri ve fizyolojik aktivitelerinden dolayı kullanılan bu bitkilerin yanı sıra L-Karnitin, CLA (konjuge linoleik asit), krom pikolinat, sinefrin ve kitosan gibi doğal kaynaklardan elde edilen maddelerde bitkisel zayıflama ürünlerinin içerisinde bulunmaktadır (Meriçli 2009; Moro 2000; Cherniack 2008; Joyal 2004; Cha 2008; Larsen ve ark. 2003; Li ve ark. 2008; Cefalu ve ark. 1999).

İlaç formundaki bitkisel zayıflama preparatlarında yer alan yukarıda adı geçen bitkiler üzerinde değişik araştırmalar yürütülmektedir. Örneğin yüksek yağ içerikli yemle 5 haftalık erkek sıçanların 8 hafta beslenerek şişmanlatıldığı bir çalışmada, denekler standart yemle beslenen kontrol grubu, yüksek yağlı yemle beslenen grup ve *Ilex paraguariensis* (Mate) ekstresi içeren yüksek yağlı diyetle beslenen grup olmak üzere üçe ayrılmış ve uygun kilo alma kriterleri sağlandıktan sonra kan, karaciğer ve

---

<sup>1</sup> *Vaccinium macrocarpon* meyveleri aktarlarda yaban mersini adı ile satılmaktadır; kırmızı yaban mersini denmesi kırmızı renkli meyveleri tanımlaması açısından daha uygun olacaktır.

dört farklı lokasyondan viseral yağ dokusu örneği alınmıştır. Çalışma sonunda *Ilex paraguariensis* ekstresinin, vücut ve viseral yağ dokusu ağırlığını düşürdüğü, bunun yanında HDL, LDL kolesterol, serbest yağ asidi, serum trigliserit, hepatik lipid, glukoz, insülin ve leptin hormonu seviyelerini de azalttığı görülmüştür (Pang 2008).

Yağlı diyetle beslenme sonucu alkole bağımlı olmayan yağlanmış karaciğer hasarının varlığıyla ilgili yapılan bir araştırmada, şişmanlatılmış dişi sıçanların karaciğerleri histolojik olarak incelenmiştir. 20 adet sıçan (150–200 g) kontrol ve çalışma grubu olarak ikiye ayrılmış, kontrol grubu 2–3 ay normal yem ile, çalışma grubundaki denekler ise bu süre boyunca içerisinde abdominal yağ (iç yağ) içeren yüksek enerjili diyetle beslenmiştir. Çalışma sonunda, iki grubun karaciğerleri ışık mikroskopunda incelenmiştir. Sonunda mononuklear hücre sızıntıları, bölgesel doku ölümleri, damarlarda genişleme, hepatik bağlayıcı dokularda büyüme, hepatik steatoz görülmüş ve yüksek yağlı beslenmeyle kilo aldırılmış deneklerde karaciğer hasarının oluştuğu sonucuna ulaşılmıştır (Altunkaynak 2005; 2007a).

Leptin, obezite (*Ob*) geni tarafından şifrelenen, esas olarak yağ dokudan salınan 16 kDa ağırlığında, sitokin ailesine ait, polipeptit tabiatlı bir hormon olup en iyi bilinen fonksiyonu, besin alınımını ve enerji kullanımını düzenlemesidir (Sweeney 2002; Ahima ve Osei 2004; Kokta ve ark. 2004). Buna ek olarak, anjiyogenez, hematopoiez, lipid ve karbonhidrat metabolizması gibi pek çok periferik metabolik olayda da fonksiyonel olduğu bilinmektedir (Gardiner ve ark. 2000; Muoio ve Dohm 2002; Solinas ve ark. 2004; Zhang ve Scarpace 2006). Bu nedenle zayıflama üzerine yapılan araştırmalarda ilk incelenmesi gereken parametrelerin başında gelmektedir.

Erkek farelerin (3 haftalık) kullanıldığı bir çalışmada, 6 hafta boyunca yüksek yağ içerikli diyetle gavaj yoluyla beslenen hayvanların ağırlıkları kilo alma kriterlerine uygunluk göstermesinin ardından *Cucurbita moschata* (Bal Kabağı) sulu ekstresi günlük 500 mg/kg olacak şekilde 8 hafta boyunca yine gavaj yoluyla verilmiştir. Çalışma sonunda ekstrenin, hepatik  $\beta$ -oksidasyon aktivitesini arttırdığı, yağlanmış karaciğer büyümesini koruduğu, alınan kan örneklerinde ise trigliserit, kolesterol ve leptin seviyelerinde fark edilir şekilde düştüğü, böylece *Cucurbita moschata* sulu ekstresinin, lipid sentezini ve yağ asitlerinin yıkımını arttırmasından dolayı güçlü bir anti-obezitik ajan olduğu ileri sürülmüştür (Choi ve ark. 2007).

Tüm bu araştırmaların ışığında bilimsel şartlarda üretilen ve eczanelerde bulunan sağlıklı-kontrollü ürünlerin yanında aktarlarda ya da internette satılan kontrolsüz bitkisel ürünler halk sağlığını ciddi şekilde tehdit etmektedir (Meriçli 2009).

Her dem yeşil, halk arasında yaprakları zayıflama amacıyla ve hiperglisemi tedavisinde kullanılan diğer bir bitki olan *Phillyrea latifolia* L., Türkiye'de Akdeniz ikliminin görüldüğü yerlerde yetişir. Bitki Balıkesir, Yalova Tavşanlı'da Pırnal, Çanakkale'de Kuzu Pırnar, Yalova'da (Fevziye, Örencik, Tevfikiye ve Aktoprak köylerinde) Pınar gibi değişik isimlerle anılmaktadır. Yurdumuzda en çok Aydın, Balıkesir, Çanakkale, Isparta, İstanbul, Muğla, Mersin, Sakarya, Sinop, Tekirdağ, Tokat, İçel, Trabzon ve Zonguldak'da yetişmektedir (Davis 1978; Tuzlacı 2006; 2007; Koçyiğit 2006). Yapılan araştırmalarda bitkinin yaprak ve meyvalarından elde edilen infüzyon ve dekoksasyonların, astrenjan ve diüretik etkileri olduğu, bu nedenle ülser ve ağız enflamasyonlarında kullanıldığı tespit edilmiştir (Janakat ve Al-Merie 2002). Bitkinin anti-enflamatuar ve antioksidan etkisi içerdiği fenilpropan (salidrozit, siringin ve koniferin), lignan (fillirin), iridoit (oleuropein (oleuropeozit) ve ligustrozit) ve triterpenoit (oleonolik asit ve ursolik asit) yapıda bileşiklerden ileri gelmektedir (Diaz ve ark. 2000; 2001). Ayrıca yaprak metanol ekstresinde teşhis edilen flavonların anti-enflamatuar etkide olup komplement sistem üzerine inhibisyon özelliği olduğu belirlenmiştir (Pieroni ve ark. 2000a). Bitkinin kaynamış ve kaynamamış sulu ekstreleri ise, karaciğer toksisitesine karşı farklı derecelerde antihepatotoksik etkiye sahiptir (Janakat ve Al-Merie 2002).

Bu çalışmada halk arasında zayıflama amacıyla kullanılan *Phillyrea latifolia* L. yapraklarının içerdikleri etken maddelerin teşhislerinin yapılp, yapılarının tayin edilmesi ve hazırlanan infüzyonunun (PLE) yüksek enerjili besinle beslenen kilolu hayvanlarda zayıflama üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, infüzyonun uygulandığı deneklerden alınan kan örneklerinde, LDL, HDL, total kolesterol, serum trigliserit, kan glukoz ve Leptin düzeyleri gibi biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi, ayrıca alınan karaciğer ve ince bağırsak dokularının da histolojik olarak incelenmesi planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Botanik Bölüm

#### 2.1.1. Oleaceae Familyası

Dicotyledones sınıfında yer alan Oleaceae familyası, genellikle küçük ağaçlar veya çalılarından oluşur ve yeryüzünde yaklaşık 25 cins ve 600 tür ile temsil edilmektedir (Jensen ve ark. 2002; Davis 1978).

Yaprakları, stipulasız, düşücü veya kalıcı, basit, trifoliat veya pennat, genellikle karşılıklı veya halkasal dizilişli, nadiren alternan dizilidir. Çiçekler erdişi, nadiren tek eşeyli ve aktinomorf; kaliks çan şeklinde, genellikle küçük, nadiren eksik; korolla birleşik, serbest veya nadiren eksiktir (Davis 1978; Longo ve ark. 2007).

Stamenler 2 adet olup, anterler sırt sırtadır; filamentler korollaya bağlı ya da korollanın olmadığı durumlarda stamenler serbest durumdadır (Davis 1978).

Genellikle ılıman ve subtropik bölgelerde dağılım gösteren Oleaceae familyası bitkilerinde ovaryum üst durumlu olup birleşik ve 2 gözlü; stigma kalınlaşmış veya baş şeklini almış ya da genellikle kısıp ikiye bölünmüş şekildedir; stilus ise genellikle kısa ya da eksiktir (Davis 1978).

Tohum taslağı her iki gözde 2, nadiren 1 veya 4-10 adet arasındadır. Meyva iki gözlü, iki çenetli kapsula, samara, bakka veya drupa şeklindedir. Tohum sayısı 1 ile 4 arasında değişebilmektedir (Davis 1978).

Oleaceae Familyası'nın Türkiye'de Yetişen Cinsleri İçin Tayin Anahtarı;

1. Yapraklar parçalı
  2. Yapraklar almaşık; korolla uzun tüp şeklinde; meyva bakka
    1. *Jasminum*
  2. Yapraklar karşılıklı ya da çevresel dizilişli; korolla derin bir şekilde bölünmüş ya da eksik; meyva samara
    3. *Fraxinus*
1. Yapraklar basit
  3. Meyva yanlardan kanatlı (samara)
    2. *Fontanesia*
  3. Meyva drupa ya da bakka
    4. Yaprakların alt yüzü yoğun pullarla örtülü
      5. *Olea*
    4. Yaprakların alt yüzünde pullar görülmez
      5. Çiçekler çoğunlukla uçta, salkım şeklinde; korolla tübü loblarla aynı uzunlukta
        4. *Ligustrum.*
      5. Çiçekler yanlarda, kümeler halinde; korolla tübü loblardan daha kısa
        6. Yaprak ayası 4·5 -17 cm boyunda; drupa 10-14 cm çapında
          6. *Osmanthus*
        6. Yaprak ayası 4 cm'den daha kısa, drupa 3-8 mm çapında
          7. *Phillyrea*

### 2.1.2. *Phillyrea* L. Cinsi

Herdem yeşil ağaç ve çalılardır. Yapraklar basit. Çiçekler çok kısa salkımlar şeklinde ve hermafrodittir. Kaliks 4 lobludur. Korolla hafifçe tekerlek şeklinde olup, yeşilimsi beyaz renklidir, genişliğinden daha uzun 4 loblu ve loblar tomurcukta imbrikat katlanmıştır. Stamenler epipetal ve korolla lobları kadar uzunluktadır; anterler kısa filamentlere sahiptir. Drupa tipi meyvaları, kabuksu endokarbıyla mavimsi siyah renktedir.

### 2.1.3. *Phillyrea latifolia* L.

5 m'ye kadar yükselebilen çalı veya küçük aēalardır. Tomurcuk ve geç sürgünleri tüylüdür. Yapraklar ovat-kordattan, ovat-lanseolata kadar deēiŖen Ŗekillerdedir. Yaprak ayası 1–3·2(-4) x 0·5–1·7(-2·5) cm boyutlarında olup, kenarları dentat ya da serrattır nadiren düzdür, 7–11 adet belirgin yan damar çifti görülür, yaprak sapına yakın kenarların tüylü olması dıŖında yaprak heriki yüzde çıplaktır, yaprak sapı kısa yumuŖak yoēun tüylere sahip olup 0·5–5 mm'dir. Kaliks sarımsı, loblar genimsidir ve kenarları kirpiksidir; korolla 2–2·5 mm'dir. Drupa küremsi ve 3-8 mm çapında olup önceleri yeŖil, daha sonra kırmızı, olgunlukta ise siyaha yakın mor renktedir.

1956 yılında, Akdeniz Bölgesi'ndeki bu türler; yuvarlak ya da kordat tabanlı, geniŖ yaprakları olan subsp. *latifolia* ve kuneat tabanlı, daralan yaprakları olan *subsp. orientalis* Sbst. olmak üzere Sbastian tarafından iki alt tre ayrılmıŖtır. *P.latifolia* yaprakları dimorfik olduēu için Türkiye örneklerinde bu karakterler üzerinde ayırım yapmak mümkün deēildir.

Genç yapraklar kordat tabanlı ve ovat-kordattan ovat-lanseolata kadar deēiŖen Ŗekillerde olurken, ergin yapraklar her zaman kuneat tabanlı ve lanseolat-eliptik Ŗeklindedir. Avrupa florasına göre, *P. media* L. (pek çok Türkçe kaynaēın atıfta bulunduēu) *P.latifolia* L.'nın ergin yapraklı aŖamasıdır. *Phillyrea latifolia* L. rnekleri yapraklarının lineardan lanseolata deēiŖen Ŗekilleri ve 4–6 adet belirgin olmayan damar çifti taŖımasıyla, Batı ve Orta Akdeniz *Phillyrea angustifolia* L. rneklerinden ayrılır (Davis 1978; Tanker ve ark. 2004).



**Şekil 2-1: *Phillyrea latifolia* L. / İstanbul-Ayazağa**

Foto: Bio. Seçil Yazıcı

#### **2.1.4. *Phillyrea latifolia* L. Bitkisinin Sistematikteki Yeri**

- Bölüm : Spermatophyta  
Altbölüm : Angiospermae  
Sınıf : Dicotyledones  
Altsınıf : Sympetalae  
Takım : Lamiales  
Familya : Oleaceae  
Cins : *Phillyrea* L.  
Tür : *Phillyrea latifolia* L.



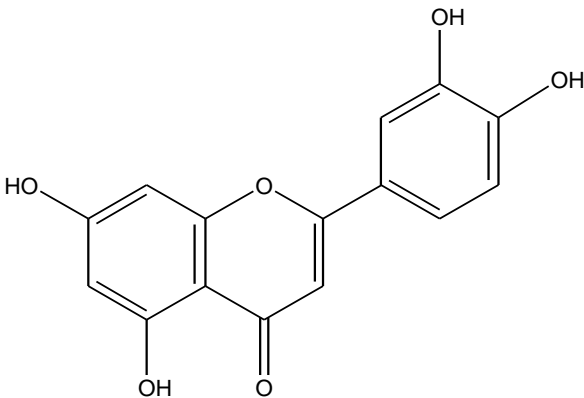
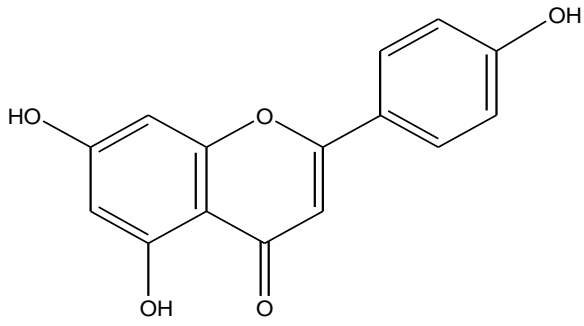
## 2.2. Kimyasal Bölüm

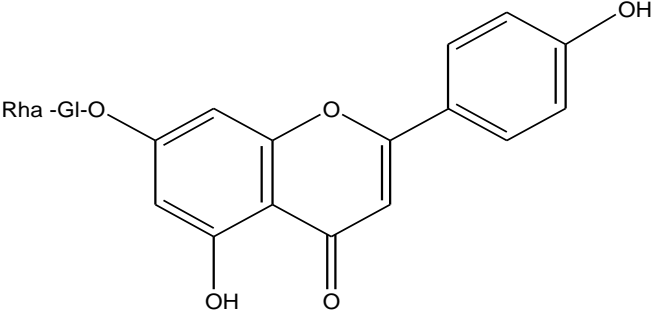
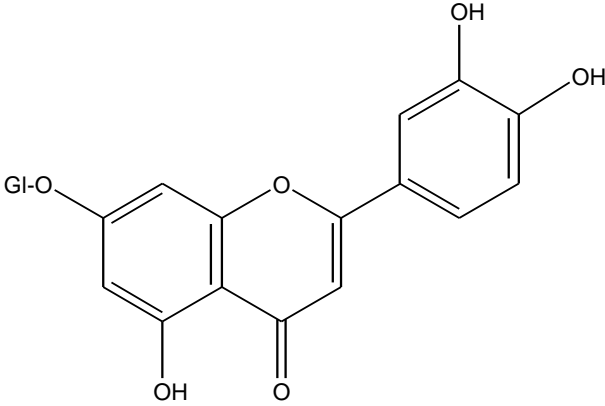
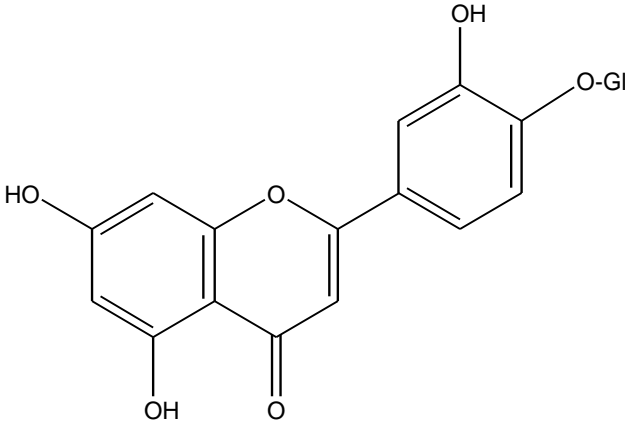
*Phillyrea latifolia* L. bitkisinin kimyasal içeriğini aydınlatmaya yönelik çalışmalar sonucunda tayin edilen bileşikler 7 grup altında toplanmıştır.

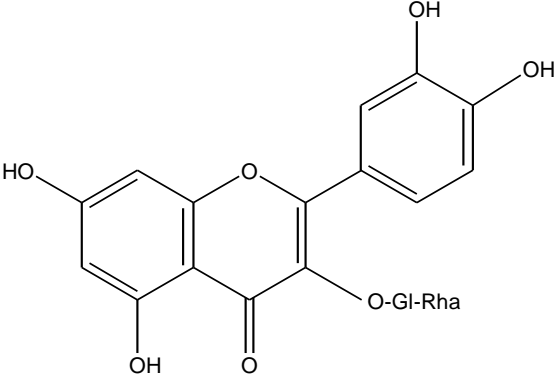
### 2.2.1. Flavonoit Bileşikleri

*Phillyrea latifolia* L. türünün yapraklarından bugüne kadar yapılan çalışmalarla izole edilerek yapıları aydınlatılan başlıca flavon bileşikleri Tablo 2-1'de gösterilmektedir.

**Tablo 2-1: *Phillyrea latifolia* L. yapraklarından izole edilen flavon bileşikleri**

Bileşimin Adı	Kimyasal Formül	Kaynak
Luteolin		Pieroni ve ark. 1998; 2000a; 2000b; Tattini ve ark. 2000
Apigenin		Pieroni ve ark. 1998; 2000a; 2000b; Tattini ve ark. 2000

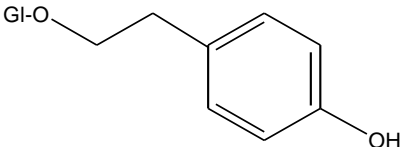
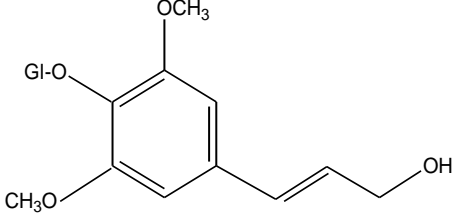
Bileşğin Adı	Kimyasal Formül	Kaynak
Apigenin-7-O-rutinozit		Pieroni ve ark. 1998; 2000a; 2000b
Luteolin-7-O-glikozit		Pieroni ve ark. 1998; 2000a; 2000b; Tattini ve ark. 2000
Luteolin-4'-O-glikozit		Pieroni ve ark. 1998; 2000a; 2000b

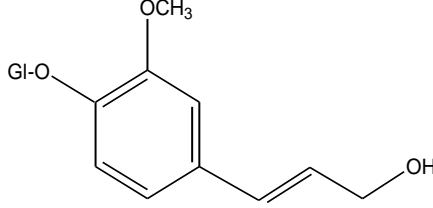
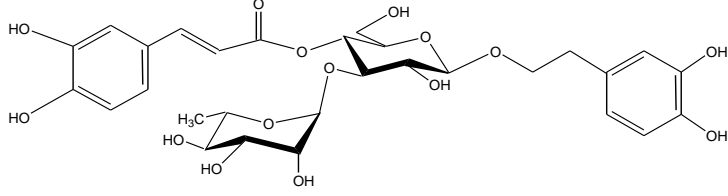
Bileşğin Adı	Kimyasal Formül	Kaynak
Kersetin-3-O-rutinozit (Rutin)		Pieroni ve ark. 2000; Tattini ve ark. 2000

### 2.2.2. Fenilpropanoit Bileşikleri

*Phillyrea latifolia* L. türünün yapraklarından bugüne kadar yapılan çalışmalarla izole edilerek yapıları aydınlatılan başlıca fenil propan bileşikleri Tablo 2-2'de gösterilmektedir.

**Tablo 2-2: *Phillyrea latifolia* L. yapraklarından izole edilen fenilpropan bileşikleri**

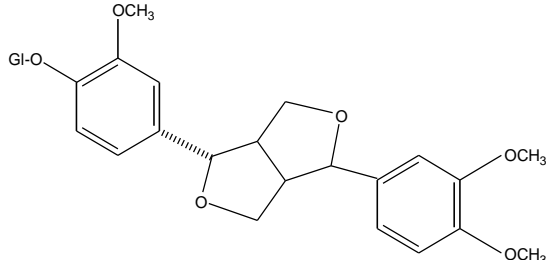
Bileşğin Adı	Kimyasal Formül	Kaynak
Salidrozit		Diaz ve ark. 2001
Siringin		Diaz ve ark. 2001

Bileşğin Adı	Kimyasal Formül	Kaynak
Koniferin		Diaz ve ark. 2001
Verbaskozit		Diaz ve ark. 2000; Tattini ve ark. 2000; Pieroni ve ark. 2000a; 2000b

### 2.2.3. Lignan Bileşikleri

*Phillyrea latifolia* L. türünün yapraklarından bugüne kadar yapılan çalışmalarla izole edilerek yapıları aydınlatılan başlıca lignan bileşikleri Tablo 2-3'de gösterilmektedir.

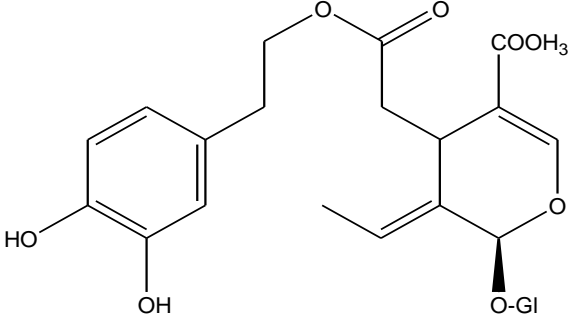
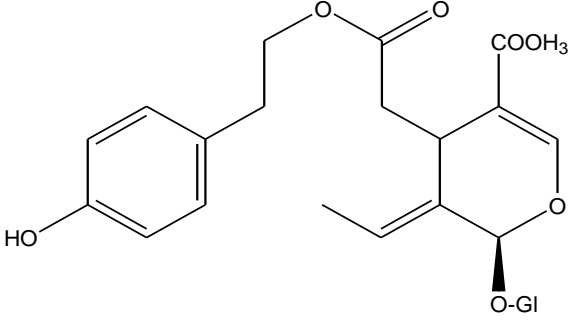
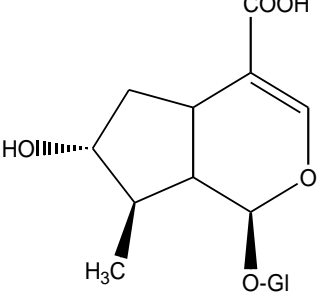
**Tablo 2-3: *Phillyrea latifolia* L. yapraklarından izole edilen lignan bileşikleri**

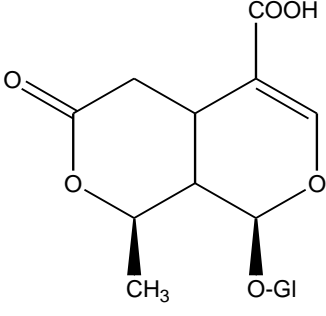
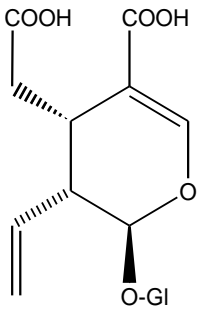
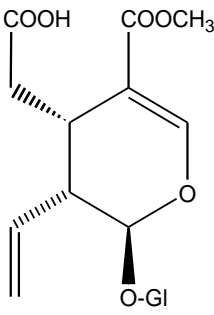
Bileşğin Adı	Kimyasal Formül	Kaynak
Fillirin		Diaz ve ark. 2001

### 2.2.4. İridoit Bileşikleri

*Phillyrea latifolia* L. türünün yapraklarından bugüne kadar yapılan çalışmalarla izole edilerek yapıları aydınlatılan başlıca iridoit bileşikleri Tablo 2-4'de gösterilmektedir.

**Tablo 2-4: *Phillyrea latifolia* L. yapraklarından izole edilen iridoit bileşikler**

Bileşimin Adı	Kimyasal Formül	Kaynak
Oleuropein		Diaz ve ark. 2000; Carretero ve ark. 2001; Damtoft ve ark. 1993
Ligustrozit		Diaz ve ark. 2000; Damtoft ve ark. 1993
7-epi-Loganik asit		Damtoft ve ark. 1993

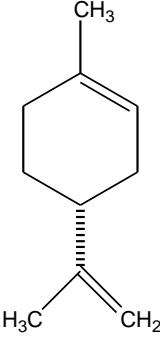
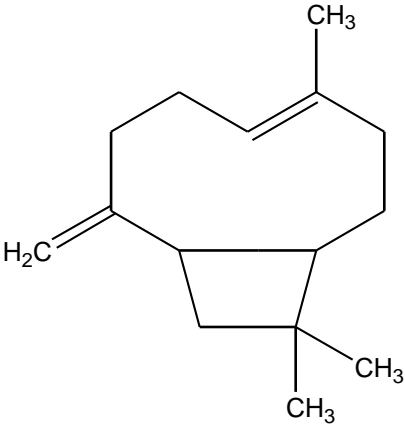
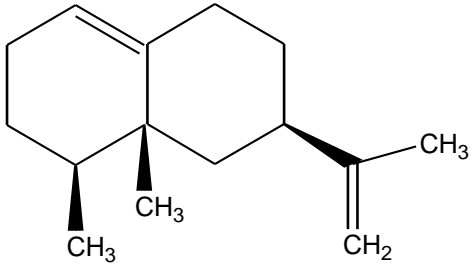
Bileşğin Adı	Kimyasal Formül	Kaynak
8-epi- Kingizidik asit		Damtoft ve ark. 1993
Sekologanozit		Damtoft ve ark. 1993
Sekoksiloganin		Damtoft ve ark. 1993

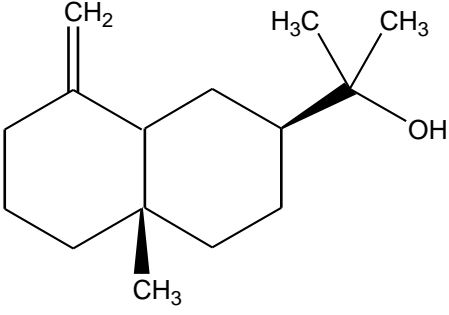
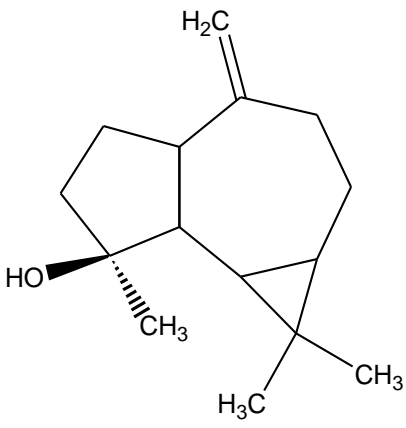
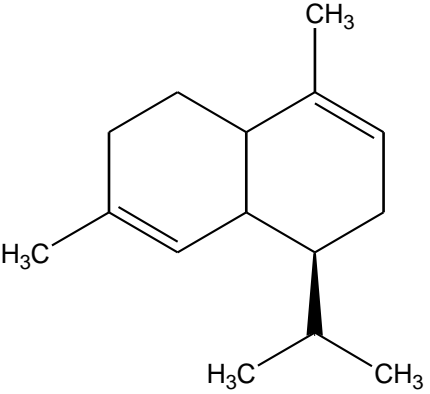
## 2.2.5. Terpenik Bileşikler

### 2.2.5.1. Mono ve Seskiterpen Bileşikler

*Phillyrea latifolia* L. türünün meyvalarından bugüne kadar yapılan çalışmalarla izole edilerek yapıları aydınlatılan başlıca mono ve seskiterpenoit yapıda bileşikler Tablo 2-5’de gösterilmektedir.

**Tablo 2-5: *Phillyrea latifolia* L. yapraklarından izole edilen mono ve seskiterpenoit bileşikler**

Bileşiğin Adı	Kimyasal Formül	Kaynak
Limonen		Camarda ve ark. 2004
Karyofillen		Camarda ve ark. 2004
Eremofilen		Camarda ve ark. 2004

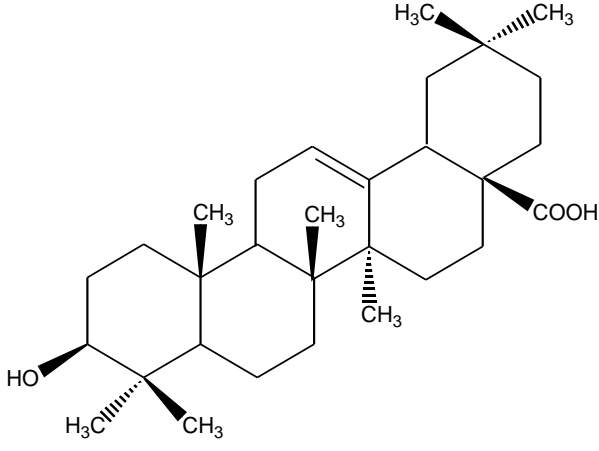
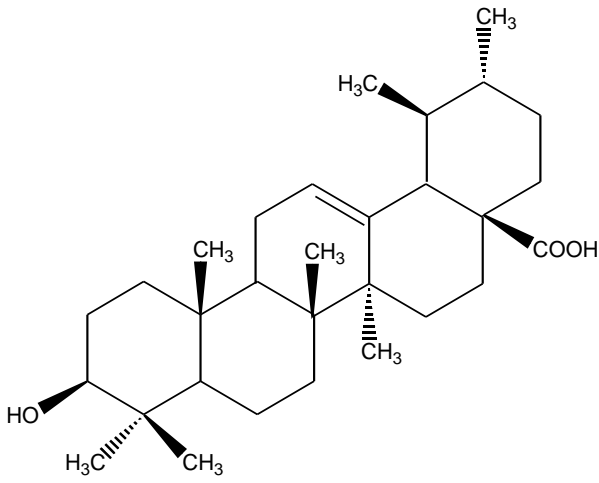
Bileşğin Adı	Kimyasal Formül	Kaynak
$\beta$ -Ödezmol		Camarda ve ark. 2004
Spatulenol		Camarda ve ark. 2004
$\alpha$ -Muurolen		Camarda ve ark. 2004



### 2.2.5.2. Triterpenik Bileşikler

*Phillyrea latifolia* L. türünün yapraklarından bugüne kadar yapılan çalışmalarla izole edilerek yapıları aydınlatılan başlıca triterpenoit bileşikler Tablo 2-6'da gösterilmektedir.

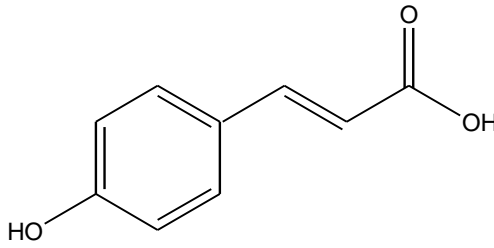
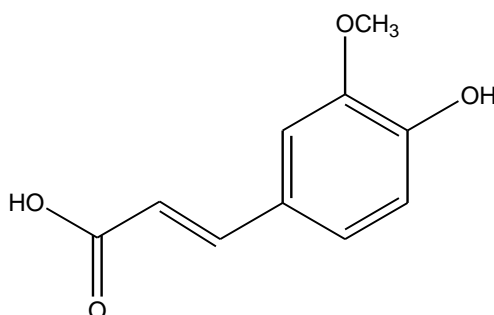
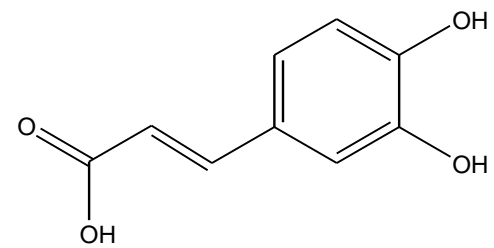
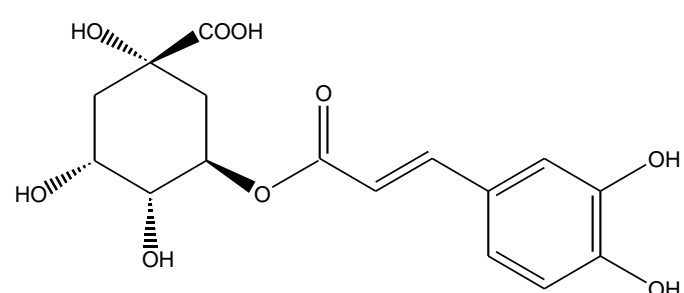
**Tablo 2-6: *Phillyrea latifolia* L. yapraklarından izole edilen triterpenoit bileşikler**

Bileşğin Adı	Kimyasal Formül	Kaynak
Oleanolik Asit		Diaz ve ark. 2000; Movsumov ve ark.1984
Ursolik Asit		Diaz ve ark. 2000

### 2.2.6. Fenolik Bileşikler

*Phillyrea latifolia* L. türünün yapraklarından bugüne kadar yapılan çalışmalarla izole edilerek yapıları aydınlatılan başlıca fenolik bileşikler Tablo 2-7'de gösterilmektedir.

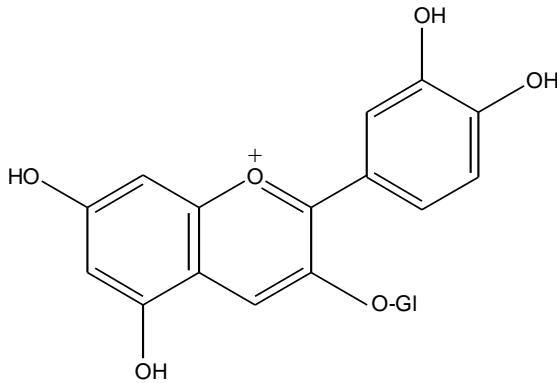
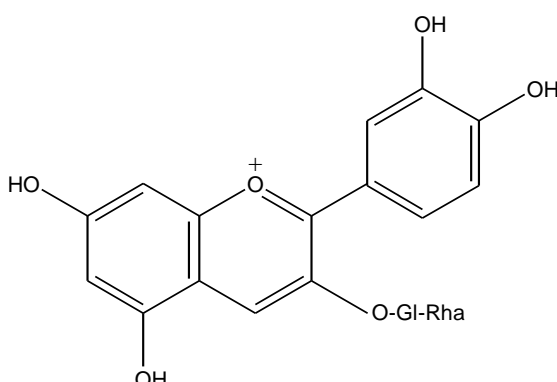
**Tablo 2-7: *Phillyrea latifolia* L. yapraklarından izole edilen fenolik bileşikler**

Bileşiğin Adı	Kimyasal Formül	Kaynak
<i>p</i> -Kumarik Asit		Agati ve ark. 2002
Ferulik Asit		Agati ve ark. 2002
Kafeik Asit		Agati ve ark. 2002; Tattini ve ark. 2000
Klorojenik Asit		Agati ve ark. 2002

### 2.2.7. Antosiyan Bileşikleri

*Phillyrea latifolia* L. türünün meyvelerinden bugüne kadar yapılan çalışmalarla izole edilerek yapıları aydınlatılan başlıca antosiyan bileşikleri Tablo 2-8'de gösterilmektedir .

**Tablo 2-8: *Phillyrea latifolia* L. meyvelerinden izole edilen antosiyan bileşikleri**

Bileşimin Adı	Kimyasal Formül	Kaynak
Siyanidin-3-O- Glikozit		Longo ve ark. 2007
Siyanidin-3-O- Rutinozit		Longo ve ark. 2007

### 2.3. Farmakolojik Bölüm

Oleaceae familyası bitkileri yüzyıllardır tıbbi amaçlarla ve baharat olarak kullanılmaktadır (Diaz ve ark. 2001). Bu familyanın büyük bir üyesi olan *Phillyrea* cinsi, Akdeniz ve Iber florasında geniş olarak yer almakta ve geleneksel tıpta kullanılan pek çok bitki taksonu içermektedir. Örneğin İspanya, Akdeniz Avrupası ve Afrika'nın kuzeyinde, insanlar *Phillyrea latifolia* L.'nin yaprak ve meyvalarından hazırladıkları dekoksiyon ve infüzyonları astrenjan, diüretik olarak, ayrıca ülser ve ağız inflamasyonlarının tedavisinde kullanılmaktadırlar (Diaz ve ark. 2001). Dioscorides *Materia Medica*'sında yaprakların antienflamatuar ve diüretik etkinliğinin yanında emenagog aktivitesinin de varlığından bahsetmiştir (Pieroni ve ark. 2000a).

Her dem yeşil olan *Phillyrea latifolia* meyvelerinin mayasıl tedavisinde sabah akşam aç karnına alındığı (Tavşanlı, Havuzdere, Çavuşçiftliği, Geyikdere, Ahmediye), Çanakkale-Ezine'de yapraklarından ve meyvelerinden hazırlanan infüzyonun dahilen kan şekerini düşürücü olarak ve veteriner hekimlikte göz hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Balıkesir-Gönen'de ise genç yapraklarından hazırlanan dekoksiyonun, dahilen böbrek taşlarını düşürmek amacıyla kullanıldığı kaydedilmiştir. Ayrıca yaprakları ve taze dalları hayvanlara yem olarak verilmektedir (Tuzlacı 2006; 2007; Koçyiğit 2006).

Yapılan araştırmalarda oleanolik ve ursolik asit gibi triterpen bileşiklerin, besin olarak tüketilen bitkilerde ve pek çok bitkide yüksek oranda var olduğu görülmüştür. Bilinen pek çok tıbbi bitki, oleanolik ve/veya ursolik asit türevlerini içermektedirler. Oleanolik asit, ursolik asit ve türevlerinin anti-tümör, antihiperlipidemik, anti-ülser, antifungal, antiviral ve hipoglisemik etkileri de olduğu ifade edilmektedir ( Es-Saady ve ark.1996; Quere ve ark. 1996; Hsu ve ark. 1997; Cha ve ark. 1998; Kashiwada ve ark. 1998; Matsuda ve ark. 1998; Jeong ve ark. 1999b; Li ve ark. 1999). Oleanolik ve ursolik asidin hayvanlarda, deneysel akut ödemi inhibe ettiği rapor edilmiştir (Singh ve ark. 1992; Kapil ve ark. 1995; Manez ve ark. 1997).

*Phillyrea latifolia* yaprak ekstrelerinin ve etken maddelerinin biyolojik aktiviteleriyle ilgili araştırmalar 4 başlık altında özetlenebilir.

### 2.3.1. Antienflamatuar Aktivite

Fenilpropanoit glikozitler gibi güçlü biyolojik ativiteye sahip bileşikler Oleaceae familyası bitkilerinde yaygın olarak ve yüksek oranda bulunmaktadır. *P. latifolia* L. yapraklarından üç adet fenilpropanoit glikozit (salidrozit, siringin ve koniferin) ve bir adet lignan (fillirin) izole edildiği bir çalışmada bu bileşiklerin kalsiyum ile stimüle edilmiş fare periton makrofajları ve insan plateletlerindeki araşidonat metabolizmasının siklo-oksigenaz ve 5-lipoksigenaz yolları ile olan etkileşimleri test edilmiş ve bunların hücre yaşam kabiliyetlerinin üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonunda bu bileşiklerin araşidonat basamaklarındaki enzimleri inhibe etme kabiliyetinde olduğu ve fillirin, salidrozit ve siringinin siklooksigenaz metaboliti olan prostaglandin E<sub>2</sub> salınımını inhibe ederek ve daha düşük bir boyutta tromboksan B<sub>2</sub> seviyelerini düşürerek siklooksigenaz yolağına kademeli etkide bulunduğu gözlemlenmiştir. Bunun yanında koniferinin ise hem siklooksigenaz hem de 5-lipoksigenaz metabolitlerinin jenerasyonlarında düşüşe sebep olmasından dolayı dual inhibitör olarak sınıflandırılabilceği düşünülmüş ancak etkinliğinin lökotrien C<sub>4</sub>'e karşı daha fazla olduğu kanıtlanmıştır. Böylece fenilpropanoit glikozitlerinin yapı-aktivite ilişkisi tartışılmış ve tıbbi bitkilerde bulunan diğer bileşenler gibi bu moleküllerin geldikleri bitkinin terapötik özelliklerine sahip yararlı anti-eikozanoid özelliklerin bir yelpazesini sunduğu ispatlanmıştır (Diaz ve ark. 2001).

*Phillyrea latifolia* L.'nin anti-enflamatuar aktivitesiyle ilgili yapılan benzer bir çalışmada ise bitkinin yapraklarından oleuropein (oleuropeozit) ve ligustrozit isimli iridoit bileşikler ile oleanolik asit ve ursolik asit isimli triterpenik bileşikler izole edilmiştir. Bileşiklerin araşidonat metabolizmasının siklo-oksigenaz ve 5-lipoksigenaz yolları ile olan etkileşimleri üzerine yapılan bu çalışmada, tüm bileşikler referans madde olan Indomethacin ile benzer inhibisyon yüzdelerine sahip olarak prostaglandin E<sub>2</sub> üzerine anlamlı bir etki göstermiştir. Lökotrien C<sub>4</sub> deneyinde sadece oleanolik asit anlamlı bir etki göstermiştir. Ayrıca bu bileşiklerin, insan plateletlerinde kalsiyum iyonofor tarafından indüklenmiş Tromboksan B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) salınımı üzerine olan etkisi de araştırıldığında; test edilen tüm bileşikler arasında güçlü referans ilaç olan Ibuprofen'den daha az olmasına rağmen sadece ligustrozit ve ursolik asidin anlamlı bir etki gösterdiği kaydedilmiştir. Araştırma sonucunda bu bileşiklerin fenilpropan bileşikleriyle birlikte anti-enflamatuar aktiviteyi güçlendirdiği düşünülmüştür (Diaz ve ark. 2000).

Bitkide bulunan ligustrozit ve oleuropein'in enzim inhibisyonuna ve antioksidan aktiviteye sahip olduđu kayıtlıdır (Nishibe ve ark. 1997). Yapılan alıřmalar bir sekoiridoit bileřiđi olan oleuropeinin oral yolla alınan glikoz seviyesini dūřurerek hipoglisemik etki gōsterdiđini kanıtlamıřtır (Visioli ve ark. 1998a; 1998b). Son zamanlarda, bu bileřiklerin bazı tūmōr hūcre soylarında sitotoksik etki gūcūne sahip olduđu ile ilgili yayınlar da bulunmaktadır (Park ve ark. 1999).

### 2.3.2. Antikomplementer Aktivite

Eski tarihli çalıřmalar, bitkinin toprakūstū kısımlarından elde edilen ekstre ve flavonoit bileřikleri ile sınırlı iken, son yıllarda yapılan arařtırmaların *P. latifolia* L. yapraklarının halk arasındaki kullanımlarının dođrulanmasına yōnelik olduđu gōrūlmektedir. Őrneđin, yapılan bir çalıřmada Akdeniz bōlgesinde halk arasında anti-enflamatuar ajan olarak kullanıřın popūler olduđu kayıtlı olan *Phillyrea latifolia* L. yapraklarının bu etkisinin yanı sıra metanol ekstresinden izole edilen flavon bileřikleri ve diđer polar fraksiyonlarının, *in vitro* ortamda etkileri arařtırılmıř ve önemli ölçūde komplement tutucu etkiye sahip olduđu gōrūlmūřtur. İzole edilen flavon bileřikleri arasında bulunan apigenin-7-*O*-glikozit, apigenin-7-*O*-rutinozit, luteolin-4'-*O*-glikozit ve luteolin-7-*O*-glikozitin olađanūstū aktivite gōsterdiđi kaydedilmiřtir (Pieroni ve ark. 2000a).

### 2.3.3. Antihepatotoksik Aktivite

*Pictacia lentiscus* L., *Phillyrea latifolia* L. ve *Nicotiana glauca* L. yapraklarından hazırlanan dekoksasyonun Őrdūn halk tıbbında sarılık tedavisinde yaygın olarak kullanılmasının ũzerine bu ũ bitkinin kaynamıř ve kaynamamıř sulu ekstrelerinin hepatoprotektif etkinliđinin varlıđı, karaciđeri hızlı bir řekilde steatoz ve nekroza gōtūren gūlū bir hepatotoksin olan CCl<sub>4</sub> (karbon tetraklorid) ile toksik hale getirilmiř deney modeli sıçanlarda arařtırılmıřtır. Deđiřik oranlarda katı materyal içeren ekstreler vūcut ađırlıđı bařına 4 ml/kg olmak ũzere oral yoldan uygulanmıřtır. *N. glauca* yapraklarının kaynamamıř sulu ekstresinin kullanımı ile sadece total serum bilirubin seviyesi dūřūrölürken, *N. glauca* ieklerinin kaynamıř ve kaynamamıř sulu ekstrelerinin etkili olmadıđı gōrūlmūřtur.

*P.lentiscus*'un sulu ekstrelerinin (kaynamış ve kaynamamış) üç enzimin aktivitesini ve bilirubin seviyelerini düşürerek CCl<sub>4</sub>'e karşı antihepatotoksik etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir. Kaynamamış sulu ekstrenin etkisi ile ilgili bulgular kaynamış ekstreyle oranla daha fazla olmuştur. *P. latifolia*'nın kaynamamış sulu ekstresi alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST) ve alkalın fosfataz (ALP) karaciğer enzimlerinin aktivitesinde bir değişiklik oluşturmazken karaciğer bilirubin seviyesini arttırdığı gözlemlenmiştir. Bunun yanında geleneksel dekoksasyon hazırlama yöntemine benzer şekilde hazırlanan kaynamış sulu ekstrenin kullanımıyla yapılan tedavi sırasında, CCl<sub>4</sub> ile sağlanmış karaciğer toksisitesinde, alanin amino transferaz (ALT) ve aspartat amino transferaz (AST) aktivitelerinde bir yükselmeye neden olmadan alkalın fosfataz (ALP) enziminin etkisini ve bilirubin seviyesini düşürerek antihepatotoksik aktivitesinin varlığı ispatlanmıştır (Janakat ve Al-Merie 2002; Ruprah ve ark. 1985).

Bitkide bulunan oleanolik ve ursolik asidin her ikisinde, laboratuvar hayvanlarında oluşturulan kimyasal indüklenmiş karaciğer hasarında koruyucu etkisi olduğu gözlemlenmiştir. (Liu ve ark. 1994; 1995; Jeong 1999a). Oleanolik asidin toksisiteyi azalttığı ve bundan dolayı Çin'de, insan karaciğer rahatsızlıklarına karşı pazarlandığı rapor edilmiştir. Bu iki bileşiğin hepatoprotektif mekanizması; toksik aktivasyonu inhibe etmek ve vücudun savunma sistemini arttırmak şeklinde yorumlanmaktadır (Liu 1996).

#### **2.3.4. Diğer Aktivite Çalışmaları**

Günümüz etnobotanik araştırmalarında *P. latifolia*'dan sıkça söz edilmektedir. Bitkinin yapraklarının Güneybatı Sardinya, Lityum ve Fas'da diüretik, antipiretik, spazmolitik (özellikle diş ve karın ağrılarında) ve diyaforetik amaçlarla, Ürdün halk tıbbında ise *P. latifolia*'nın sarılık tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı kaydedilmiştir (Janakat ve Al-Merie 2002; Merzouki ve ark. 1997; Pieroni ve ark. 2000a).

Yapraklarından hazırlanan dekoksasyonu dahilen diüretik ve gargara halinde lokal olarak kullanılmasıyla Güney Fransa'da çok iyi bilinen bitkilerden biridir. Yaprak dekoksiyonunun kurşun oksit ile kimyasal tepkimeye maruz bırakılması sonucu elde edilen fillirin ve fillirin sülfat (tam olarak tanımlanamayan türevi) içeren ürünlerin Almanya ve İtalya'da genellikle ateş düşürücü olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Cazin

1997). Bitkinin çiçeklerinin lapa halinde migrene karşı kullanıldığı Garnier ve ark. (1961) tarafından kaydedilmiştir. Ayrıca taze yapraklarından elde edilen etanol ekstresinin de antibakteriyel etki gösterdiği saptanmıştır (Hussain ve Tobji 1997; Pieroni ve ark. 2000b).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Fitokimyasal Çalışmalar

##### 3.1.1. Bitkisel Materyal

*Phillyrea latifolia* L. (pırnal-kuzu pırnar) örneği Temmuz-2009 tarihinde İstanbul Ayazağa Mevkii'nden toplandı (ISTE NO: 93420). Bitkinin yaprakları, oda ısısında gölgede kurutulduktan sonra değirmende toz haline getirildi.

##### 3.1.2. Fitokimyasal Ön Denemeler

Beş gram toz edilmiş materyal üzerine 100 ml sıcak su konuldu ve karışım 30 dakika sıcak su banyosu üzerinde bekletildi. Sıcakken pamuktan süzüldü ve bu infüzyonda flavon glikozitleri, antrasen glikozitleri, saponinler, tanenler ve alkaloidler arandı.

###### 3.1.2.1. Flavon Türevlerinin Aranması:

Beş ml infüzyon üzerine 5 ml klorhidrik asitli etanol (Shibata belirteci: 1k derişik klorhidrik asit, 1k su, 1k etanol) ve biraz magnezyum talaşı ilave edildi. Pembe, turuncu veya mor bir rengin meydana gelip gelmediği gözlemlendi (Shibata reaksiyonu: Siyanidin reaksiyonu).

###### 3.1.2.2. Antrasen Türevlerinin Aranması

On ml infüzyon üzerine 5 damla derişik sülfürik asit konuldu. Karışım 15 dakika sıcak su banyosunda tutularak glikozitler hidroliz edildi. Karışım soğuduktan sonra dikkatle 4 ml toluen ile çalkalandı. Toluenli kısım bir pipet yardımıyla başka bir tüpe aktarıldı ve üzerine 3 ml %10'luk amonyak çözeltisi ilave edildi. Kırmızı bir rengin meydana gelip gelmediği gözlemlendi.

### 3.1.2.3. Saponin Aranması

On ml infüzyon bir deney tüpüne konuldu. Tüp baş parmak ile sıkıca kapatıldıktan sonra yatay olarak 30 saniye kuvvetle çalkalandı ve dinlenmeye bırakıldı. 15 dakika sonra tüpte en az 1,5 cm yükseklikte kalıcı bir köpüğün oluşup oluşmadığı gözlemlendi.

### 3.1.2.4. Tanen Bileşiklerinin Aranması

On ml infüzyon üzerine 2 ml tuzlu jelatin çözeltisi (sodyum klorür ile doyurulmuş %1'lik jelatin çözeltisi) ilave edildi. Krem renkli bir çökeleğin oluşup oluşmadığı gözlemlendi.

**Gallik ve kateşik tanenin aranması:** Beş ml infüzyon üzerine 3 damla %5'lik  $FeCl_3$  çözeltisi ilave edildi. Mavi siyah (gallik tanen) veya esmer zeytin yeşili (kateşik tanen) renk veya çökeleğin oluşup oluşmadığı gözlemlendi.

**Gallik ve kateşik tanenlerin birlikte buldukları durumlarda ayrılması:** On ml infüzyon üzerine 5 ml klorhidrik asitli formol (Stiasny Belirteci) (%30 formol 100 ml + derişik klorhidrik asit 50 ml) konuldu ve karışım  $80\text{ }^{\circ}C$  civarında ısıtılmış su banyosunda 30 dakika bekletildi. Parçalar halinde bir çökelek (kateşik tanen) oluşup oluşmadığı gözlemlendi. Karışım tamamen soğuduktan sonra berrak olarak süzüldü. Süzüntüden 3 ml alınıp sodyum asetat ilavesiyle doyuruldu. Doymuş çözelti üzerine 3 damla seyreltik  $FeCl_3$  çözeltisi ilave edilip mavi-siyah bir renk veya çökeltinin (gallik tanen) oluşup oluşmadığı gözlemlendi.

### 3.1.2.5. Alkaloit Aranması

Bir gram toz edilmiş numune, 10 ml %3'lük sülfürik asit çözeltisiyle bir süre ısıtılarak tükeltildi, soğuduktan sonra süzüldü. Süzüntü, üzerine 5 ml %10'luk amonyak çözeltisi ilave etmek suretiyle kalevilendirildi. Ayırma hunisine alınarak 10 ml eterle tüketildi. Ayrılan eterli çözelti su banyosu üzerinde yoğunlaştırıldı. Kalan bakiye 10 ml

%3'lük sülfürik asit ile çözüldü, bu asitli çözeltide alkaloit teşhisi özel belirteçlerle yapıldı.

**1. Bouchardat Belirteci:** Esmer kırmızı çökelek

**2. Dragendorff Belirteci:** Turuncu kırmızı çökelek

**3. Mayer Belirteci:** Süt rengi çökelek

oluşup oluşmadığı gözlemlendi.

### **3.1.3. Miktar Tayini Yöntemleri**

#### **3.1.3.1. Su Miktar Tayini**

Etüvde ısıtılarak sabit vevne getirilmiş bir cam tartı kabı içine 1 g kaba toz halde drog konulup tam olarak tartıldı. 2 saat 100-105 °C'lik etüvde kurutuldu. Bir desikatörde soğutulduktan sonra tartıldı.

#### **3.1.3.2. Kül Miktar Tayini**

Sabit ağırlığa getirilmiş porselen bir krözede 1 g drog tam olarak tartıldı. Önce 500 °C'de yarım saat, daha sonra 800 °C'de yarım saat yakıldı. Bir desikatörde soğutulduktan sonra tartıldı.

### 3.1.4. Etken Maddelerin Elde Edilmesi ve Saflaştırılması

#### 3.1.4.1. Ham Ekstrelerin Elde Edilmesi

Uygun şartlarda kurutulmuş ve toz edilmiş materyal (800 g) Soxhlet Aparenti'nde %96'lık etanol ile tüketildi. Elde edilen ekstre rotavaporda düşük sıcaklık (60 °C) ve basınç altında kuruluğa kadar yoğunlaştırıldı.



**Şekil 3-1: Bitki örneklerinin kurutulması**

Foto: Bio. Seçil Yazıcı / I.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi A.D Araştırma Lab.

Kuru haldeki ekstre su ile seyreltikten sonra ayırma hunisine alınarak önce petrol eteri ile tüketildi ve lipofil yapıları maddelerin petrol eterli faz ile uzaklaştırılması sağlandı. Daha sonra toluen ile tüketilerek toluende çözünen bileşikler uzaklaştırıldı ve toplanan sulu faz kloroform ile tüketildi. Kloroformlu fazlar toplanıp vakum altında yoğunlaştırılarak *Phillyrea latifolia* L. örneğinin kloroform ekstresi elde edildi.

Ayırma hunisinde geriye kalan sulu faz, renk açılana dek etil asetatla tüketildi ve rotavaporda yoğunlaştırılarak *Phillyrea latifolia* L.'nin etil asetat ekstresi elde edildi (Süzgeç ve ark. 2005; Sözer ve ark. 2006).

#### **3.1.4.2. Vakum Likit Kromatografisi (VLC)**

Elde edilen etil asetat ekstresi minimum miktarda metanol ile çözdürüldükten sonra ağırlığının iki katı kadar silika jel (Merck 1.07749.1000 Kieselgel 60PF<sub>254</sub> gipshaltig) ile karıştırıldı, kurutuldu, havanda ezilerek homojen toz haline getirildi. 13 cm yüksekliğinde silika jel (Merck 1.07749.1000 Kieselgel 60PF<sub>254</sub> gipshaltig) içeren 4,2 cm çapında sütuna yerleştirildi.

Çözücü sistemi olarak artan polaritede petroleteri:kloroform:metanol karışımları kullanılarak vakum altında fraksiyonlandırıldı. Her çözücü sisteminden 200 ml geçirildi ve fraksiyonlar 100'er ml olacak şekilde toplandı. Alınan fraksiyonlar İnce Tabaka ve Kağıt Kromatografisi ile incelendi. Benzer fraksiyonlar birleştirildi. Karışım halinde olan fraksiyonlar yeniden sütun kromatografisi, kromatotron, preparatif İTK veya preparatif KK ile saflaştırıldı.

Vakum likit kromatografisi uygulamasında kullanılan çözücü sistemleri Tablo 3-1'de gösterilmiştir.

**Tablo 3-1: VLC uygulamasında kullanılan çözücü sistemleri**

<u>Oran</u> (%)	<u>Petrol eteri</u> (ml)	<u>Kloroform</u> (ml)	<u>Metanol</u> (ml)
50	100	100	-
40	80	120	-
30	60	140	-
20	40	160	-
10	20	180	-
-	-	200	-
5	-	190	10
10	-	180	20
15	-	170	30
20	-	160	40
25	-	150	50
30	-	140	60
35	-	130	70
40	-	120	80
45	-	110	90
50	-	100	100
55	-	90	110
60	-	80	120
65	-	70	130
70	-	60	140
75	-	50	150
80	-	40	160
85	-	30	170
90	-	20	180
95	-	10	190
100	-	-	200

### 3.1.4.3. Kromatotron (Rotatif İnce Tabaka Kromatografisi)

Kromatotron, merkezkaç kuvvet prensibine dayanılarak daire şeklindeki plaklar üzerine kaplanan adsorban plak üzerinde çözücü geçirilerek maddelerin ayrılmasını sağlayan bir çeşit preparatif ince tabaka kromatografisidir. En fazla 15-20 ml'lik fraksiyonlar alınması, nonpolardan-polara doğru artan oranlarda farklı çözücüler ile ayırım sağlanması, maddelerin saf halde eldesinin mümkün olması ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle tercih edilmektedir (Tablo 3-2).

#### Silikajel Kromatotron Plağının Hazırlanması:

Silikajel.....45 g

Distile su (0-5 °C).....90 ml

Silikajel (Merck 1.07749.1000 Kieselgel 60PF<sub>254</sub> gipshaltig) ve distile su bir şişede çalkalanarak homojen hale getirildi. Kullanılacak cam plağın kenarları kağıt bantla kaplanarak bariyer oluşturuldu ve orta kısımdaki aparatları monte edildi. Hazırlanan homojen karışım daire şeklindeki cam plak üzerine hızlı bir şekilde dikkatlice döküldü ve karışımın plağa tamamen yayılması sağlandı. Plak kuruması için 1 gün boyunca, toz almayacak biçimde bekletildi. Daha sonra kağıt bant ve orta bölgedeki aparatlar çıkartılarak, 70 °C'lik etüvde 3 saat bekletilerek aktive edildi. Aktive edilen plak, her yeri eşit kalınlıkta olacak şekilde (1 mm) özel bıçaklar yardımıyla kazınarak üst yüzeyi düzeltilti.

Bileşiklerin saflaştırılmasında kromatotron yönteminden sıklıkla yararlanıldı. Bu yöntem için; Harrison Research Chromatotron Centrifugal Thin-Layer Chromatograph Ser. No. HR 5220 cihazı kullanıldı. Ayırım silikajel (Merck 1.07749.1000 Kieselgel 60 PF<sub>254</sub> gipshaltig) kaplanmış rotar plaklar üzerinde, azot gazı altında gerçekleştirildi.

#### Kromatotronun Uygulanması

Üzeri uygun kalınlıkta adsorban ile kaplanmış, cam, ısıya dayanıksız, daire şeklindeki plak bir motor tarafından sabit hızla döndürüldü. Ekstre uygulamadan önce adsorban tabakası çözücü ile tamamen doyuruldu ve alet 5 dakika daha çözücü ile çalıştırıldı. Ardından az miktarda uygun çözücüde çözülmüş numune, küçük hacimde örnek kabine verilerak damla damla çözücü ilavesiyle ayırım yapıldı. Çözücünün akış hızı adsorbanın kalınlığına göre, adsorbanın kalınlığı ise uygulanacak ekstre miktarına göre ayarlandı. 1-4 mm kalınlığındaki plaklarla 0,25-1 g miktarlardaki ekstrelerin

ayırımı sağlanabilmektedir. Alet çalışırken plağın üzeri teflon kapakla kapatılmakta ve inert bir gaz olan azot gazı, çözücü buharlarının kapağa çarpıp yoğunlaşarak plak üzerine damlamaması için belirli akış hızı ile sisteme gönderilmektedir.

Kromatotron uygulamasında kullanılan çözücü sistemleri Tablo 3-2’de gösterilmiştir.

**Tablo 3-2: Kromatotron uygulamasında kullanılan çözücü sistemleri**

<u>Oran</u> (%)	<u>Petrol eteri</u> (ml)	<u>Kloroform</u> (ml)	<u>Metanol</u> (ml)
20	40	10	-
30	35	15	-
40	30	20	-
50	25	25	-
60	20	30	-
70	15	35	-
80	10	40	-
90	5	45	-
100	-	50	-
1	-	49,5	0,5
2	-	49	1
4	-	48	2
6	-	47	3
8	-	46	4
10	-	45	5
12	-	44	6
15	-	42,5	7,5
20	-	40	10
25	-	37,5	12,5
30	-	35	15
50	-	25	25
70	-	15	35
80	-	10	40
100	-	-	50



### 3.1.4.4. İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.)

Bileşiklerin preparatif yöntemiyle saflaştırılmasında, elde edilen maddelerin saflık kontrolleri ve şahit maddeler ile karşılaştırmalarında İ.T.K.'dan yararlanıldı. Bunun için hazır silikajel (Merck 1.05554.0001 TLC Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) plaklar kullanıldı. Uygulama sonrası plaklar açık havada kurutuldu, lekeleri renklendirmek için Potasyum Hidroksit Çözeltisi, Demir üç klorür Çözeltisi ve NA Belirteci püskürtüldü.

İnce Tabaka Kromatografisi yöntemlerinde kullanılan çözücü sistemleri Tablo 3-3'de gösterilmiştir.

**Tablo 3-3: İnce Tabaka Kromatografisi uygulamalarında kullanılan çözücü sistemleri**

No	Çözücü Sistemleri	Çözücü Oranları
1	Kloroform : Aseton : Formik asit	9 : 2 : 1
2	Toluen : Etil asetat : Formik asit	5 : 4 : 1
3	Toluen : Etanol	8 : 2
4	Toluen : Etanol	2 : 1
5	Etil asetat : Etil metil keton : Formik asit : D. Su	5 : 3 : 1 : 1
6	Toluen : Etanol : Formik asit	9 : 7 : 4

**a) Preparatif İ.T.K.:** Adsorban olarak hazır silikajel plak, mobil faz olarak maddenin en iyi ayırım gösterdiği çözücü sistemi kullanıldı. Karışım, az miktarda metanol ve 2-3 ml kloroform ile çözüldürüldükten sonra ince şerit halinde plağa tatbik edildi ve doyurulmuş tanka yerleştirildi. Sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra plak açık havada kurutuldu. Plak UV ışık altında incelendikten sonra bantların yerinin daha da kesinleştirilmesi için 1 cm kadar kenarına uygun bir İ.T.K. belirteci püskürtülerek bantların yerleri belirlendi. Bantlar kesildikten sonra kazınarak metanol ile tüketildi. Daha sonra rotovaporda kuruluğa kadar uçuruldu.

### 3.1.4.5. Kağıt Kromatografisi (K.K.)

Whatmann No:1 kağıdının kullanıldığı bu yöntemde bileşiklerin saflaştırılması, elde edilen maddelerin saflık kontrolleri ve şahit maddeler ile karşılaştırmaları amaçlandı. Bu metotta maddeler karışımını adsorbe etmek için kullanılan kağıttan bir çözücü geçirildi ve karışımdaki maddelerin kağıt üzerinde farklı hızlarda hareket ederek birbirlerinden ayrılmaları sağlandı.

Uygulama sonrası kağıtlar açık havada kurutuldu. UV ışığı altında renkli lekeler işaretlendi, renksiz olanlar için ise uygun olan kromatografi reaktiflerinden biri püskürtüldü.

Kağıt Kromatografisi yöntemlerinde kullanılan çözücü sistemleri Tablo 3-4'de gösterilmiştir.

**Tablo 3-4: Kağıt Kromatografisi uygulamalarında kullanılan çözücü sistemleri**

No	Çözücü Sistemleri	Çözücü Oranları
1	Asetik asit : Distile Su	40 : 60
2	Asetik asit : Distile Su	60 : 40
3	Asetik asit : Distile Su	15 : 85
4	n- Butanol : Glasiyal Asetik asit : Distile Su	4 : 1 : 5
5	Asetik asit : Distile Su : Der. HCl	30 : 10 : 3

**İ.T.K.'da ve KK.'de Kullanılan Belirteçler:****Potasyum Hidroksit Çözeltisi**

1 g KOH 100 ml etanolde çözülerek hazırlandı.

**Demir üç klorür Çözeltisi**

1 g FeCl<sub>3</sub> 100 ml etanolde çözülerek hazırlandı.

**NA Belirteci (Naturstoffreagenz A : Difenil borik asit β- amino etil ester)**

100 mg NA tozu 100 ml saf metanolde çözülerek hazırlandı.

**3.1.4.6. Sütun Kromatografisi (Kolon Kromatografisi)**

Adsorban olarak Sefadeks LH-20, maddelerin saflaştırılması amacıyla kullanılmıştır. Çözücü sistemi olarak sefadeks sütun için metanol kullanılmıştır.

Sefadeks LH-20 kolon içerisine metanolla karıştırılmış olarak konuldu. Saflaştırılacak madde kolona kullanılan çözücüde çözüldükten sonra sıvı olarak uygulandı.

**3.1.4.7. Flavon Glikozitlerinin Asit Hidrolizi**

Glikozitlerin aglikonlarının ve şekerlerinin tayini için asit hidrolizi yapılmıştır. Bunun için glikozit metanolde çözülmüş ve üzerine 2N HCl ilave edildikten sonra 2 veya 6 saat kaynar su banyosunda geri çeviren soğutucu altında hidroliz edilmiştir. Böylece glikozit yapısı gösterdiği düşünülen flavon türevleri asit hidroliz ile aglikon ve şeker fraksiyonlarına ayrılmıştır. Çözeltiler soğutulduktan sonra küçük bir ayırma hunisinde eterle tüketilmiştir. Eter fraksiyonunda aglikonların sulu çözeltide ise şekerlerin varlığı kromatografik olarak ispatlanmıştır.

### 3.1.5. Elde Edilen Saf Maddelerin Yapılarının Aydınlatılması

Yapılan çalışmalar sonucunda saf olarak elde edilen bileşiklerin yapı tayinleri spektral analizler yardımıyla gerçekleştirildi.

#### 3.1.5.1. UV Spektrumu

Jasco 530 V UV-VIS spektrofotometresi ve 1 cm'lik kuvarz küvetler kullanılarak alınan spektrumlar üç aşamada ölçüldü.

##### I. aşama:

- Maddenin metanoldeki çözeltisinin spektrumu alındı.
- Metanol üzerinde üç damla NaOMe çözeltisi damlatılarak spektrum alındı.

##### II. aşama:

- Maddenin metanoldeki çözeltisine 6 damla  $AlCl_3$  çözeltisi ilave edilerek spektrum alındı.
- $AlCl_3$  içeren çözelti üzerine üç damla HCl çözeltisi damlatılarak spektrum alındı.

##### III. aşama:

- Maddenin metanoldeki çözeltisine küvette 2mm NaOAc tabakası çözünmeden kalana kadar NaOAc ilave edildi, spektrum alındı.
- NaOAc içeren metanol çözeltisine spektrumun özelliğine göre katı veya çözelti halinde  $H_3BO_3$  ilave edilerek spektrum alındı.

Bu farklı çözücü ortamlarında alınan spektrumlarda absorpsiyon bantlarındaki kaymalar araştırılarak, bileşiklerin yapısı incelendi.

#### 3.1.5.2. Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) Spektrometresi

Elde edilen saf maddelerin yapılarının aydınlatılmasında  $^1H$  (proton) NMR analizlerinden yararlanıldı. Çalışmalarda, İ.Ü. İleri Analizler Laboratuvarı'nda bulunan Varian UNITY INOVA 500MHz NMR Spektrometre cihazı kullanıldı.

### **3.1.5.3. Infrared (IR) Spektrometresi**

Elde edilen saf maddelerin yapıları NMR analizleri ile aydınlatıldıktan sonra IR analizleri ile desteklendi. Çalışmalarda PERKIN ELMER Precisely Spectrum 100FT-IR cihazı kullanıldı.

## **3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları**

### **3.2.1. Deney Hayvanlarının Özellikleri**

Çalışmamızda deney hayvanı olarak yaklaşık ağırlıkları 150-200 g arasında değişen erkek Wistar albino sıçanlar kullanıldı. İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nden alınan hayvanların her biri deney öncesinde ve deney süresince plastik kafeslerde tutularak, deney gruplarına göre standart pellet yem ve yüksek enerjili pellet yem ile beslendi. Bu süre boyunca hayvanlara musluk suyu içirilip buldukları ortam gün ışığı ile aydınlatılarak, İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Ara İstasyonu'nda uygun fizyolojik ortamlarda barındırıldı. Çalışma için İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 27.08.2009, Sayı: 114).

Biyoaktivite, biyokimyasal, histolojik ve fizyolojik çalışmalar, gerekli izin prosedürleri tamamlandıktan ve Etik Kurul Onayı alındıktan sonra İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı.

### **3.2.2. Deney Düzenegi**

Deneye başlamadan önce tüm hayvanların ağırlıkları tartıldı ve buna göre dört farklı grup için bireylerin dağılımları, ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde eşit olarak yapıldı.

Çalışmada kullanılan hayvanlar Tablo 3-5'de belirtildiği şekilde gruplandırılarak, standart pellet yem ve yüksek enerjili pellet yem ile beslenirken, *Phillyrea latifolia* L. infüzyonu gavajla oral olarak uygulandı.

**Tablo 3-5: Deneysel hayvanların gruplandırılması (n=6/grup)**

Grup Adı	
I.Grup : Kontrol	15 hafta boyunca standart pellet yem ile beslenen sıçanlardan oluşan grup
II.Grup : Kontrol+PLE	10 hafta boyunca standart pellet yem ile beslendikten sonra oral yolla gavaj yöntemiyle <i>Phillyrea latifolia</i> L. yapraklarından hazırlanan infüzyon (PLE) (220 mg/kg/gün) uygulanmış sıçanlardan oluşan grup
III.Grup : YEY	15 hafta boyunca yüksek enerjili yem ile beslenen grup
IV.Grup : YEY+PLE	10 hafta boyunca yüksek enerjili yem ile beslendikten sonra oral yolla gavaj yöntemiyle <i>Phillyrea latifolia</i> L. yapraklarından hazırlanan infüzyon (PLE) (220 mg/kg/gün) uygulanmış sıçanlardan oluşan grup

II. ve IV. gruplarda bulunan hayvanların kilolarını arttırmak amacıyla ile Tablo 3-6'da içeriği verilen yüksek enerjili yem ile beslendi.

**Tablo 3-6: Yüksek enerjili pellet yem içeriği**

Kimyasal Özellikleri	%
Nem	10
Ham Protein	22
Ham Yağ	5,8
Ham Selüloz	3
Ham Kül	5,2
Metabolik Enerji	2950 kcal/kg

Yüksek enerjili yem içeriğindeki maddelere ek olarak, bileşimine %60 oranında abdominal yağ ve kuyruk yağı ilave edildi. 100 °C'lik etüvde eritilen yağ, toz haline getirilmiş yüksek enerjili yem ile homojen bir şekilde karıştırılarak, etüvde bir miktar kurutulup yem formuna sokulduktan sonra 15 hafta boyunca hayvanlara (YEY ve YEY+PLE) verildi.

Tüm grupların beslenmeleri sürecinde haftada iki kez ağırlıkları ve tüketilen besin miktarları aynı gün ve saatlerde tartılıp kaydedildi. II. grup (K+PLE) ve yüksek enerjili yemle kilolu hale getirilen IV. gruba (YEY+PLE) 5 hafta boyunca hiçbir cerrahi işlem uygulanmadan, halk arasında zayıflama amaçlı olarak yaygın kullanılan *Phillyrea latifolia* L bitkisinin yapraklarından taze hazırlanan infüzyon, gavaj yolu ile 1 cc olarak uygulandı. İnfüzyon, 2,4 g yaprak üzerine 200 ml kaynar su ilave edilip 10 dk kaynatılması suretiyle hazırlandı. Gavaj uygulaması süresince, hayvanların kiloları ve tüketilen besin miktarı aynı düzende haftada iki kez tartıldı ve kaydedildi.

Sıçanlar 15. haftanın sonunda 90 mg/kg sodyum pentobarbital ile antestezi edildikten sonra kuyruklarından kan alınarak glukoz seviyeleri, glukometre ile ölçüldü. Biyokimyasal analizler için kalpten kan örnekleri alındıktan sonra karaciğer ve ince bağırsak dokuları ışık mikroskobu ile incelenmek üzere alınarak %10'luk formalin eriyiğinde tespit edildi.

### 3.2.3. Histolojik Çalışmalar

Dokularda oluşabilecek histolojik değişikliklerin gözlemlenmesi adına yapılan ışık mikroskobu incelemeleri için, karaciğer ve ince bağırsak parçaları, %10' luk formalin fiksatifinde tespit edildikten 24 saat sonra, % 70'lik alkole alındı. Daha sonra, yükselen alkol serilerinden geçirilerek ksilolde saydamlaştırılan parçalar, 58 °C'lik parafine (Merck 107337) gömüldü. Leica RM 2125 RT marka mikrotom ile parafin bloklardan 4 µm kalınlığında alınan kesitlere, rutin hematoksin-eozin (H+E) boyama yöntemi ve periyodik asit-Schiff (PAS) reaksiyonu uygulandı. Histolojik değişiklikler, Leica ışık mikroskobu ile incelendi ve Image Pro-Plus sistemi aracılığı ile fotoğrafları çekildi.



### 3.2.4. Biyokimyasal Çalışmalar

Anestezi altındaki hayvanların kalplerinden enjektör ile alınan kan örnekleri vakumlu jelli tüplerde toplandı. Kanlar 6000 rpm devirde 20 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrıldı ve çalışmanın yapılacağı güne kadar -80 °C’de saklandı.

Tüm serum örneklerinde; Total Kolesterol, Trigliserid, HDL, LDL ve Leptin düzeylerine bakıldı. Serum örneklerinde; Total Kolesterol, Trigliserid, HDL ve LDL Kolesterol düzeyleri Abbott C8000 (Abbott, U.S.A) otoanalizörde enzimatik yöntem ile aynı marka hazır kitler kullanılarak ölçüldü.

Serum örneklerinde Leptin düzeyi BioVendor (Mouse and Rat Leptin; Cat No: RD291001200R) hazır kiti ile ELISA (enzyme linked immunsorbent assay) yöntemi ile çalışılarak, kantitatif ölçüm yapıldı.

### 3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplara ait ilgili değerler, ortalama  $\pm$  standart hata (S.E.M.) olarak hesaplandı. Grupların dağılımının normal dağılıma uyduğunun test edilmesini takiben, istatistiksel değerlendirme, çift yönlü varyans analizi (ANOVA) sonrasında Bonferroni çoklu karşılaştırmalar testi ile yapıldı.  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için InStat İstatistiksel Paket Programı (InStat Graphad Software, San Diago, CA, USA) kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Fitokimyasal Bulgular

#### 4.1.1. Fitokimyasal Ön Deneme Sonuçları

Temmuz-2009 tarihinde İstanbul'un Ayazağa mevkiinden toplanmış olan *Phillyrea latifolia* L. (kuzu pırnal) bitkisinin gölgede kurutulduktan sonra toz edilen yapraklarına ait fitokimyasal ön deneme sonuçları Tablo 4-1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4-1: *Phillyrea latifolia* L. örneğine ait ön deneme sonuçları**

		Fitokimyasal Ön Deneme Sonuçları
Antrasen Glikozitleri		–
Flavon Glikozitleri		+
Saponin		+
Tanen	Gallik Tanen	–
	Kateşik Tanen	–
Alkaloit		–

Ön denemeler sonucunda *Phillyrea latifolia* L. bitkisinin flavon, saponin bileşiklerini taşıdığı; tanen, antrasen ve alkaloit bileşiklerini ise taşımadığı saptanmıştır.

## **4.1.2. Miktar Tayini Sonuçları**

### **4.1.2.1. Su miktar Tayini**

Drogların içerdiği nem (su) oranı, drogun içeriği ve saklanması için önemlidir. Bu amaçla yapılan *Phillyrea latifolia* L. yaprak örneğinin su miktar tayini sonucu % 6,75 olarak hesaplanmıştır.

### **4.1.2.2. Kül Miktar Tayini**

Kül miktarı, drogun taşıdığı inorganik maddeler (taş, toprak vb.) açısından önemlidir. Bu amaçla yapılan *Phillyrea latifolia* L. yaprak örneğinin kül miktar tayini sonucu % 9,63 olarak hesaplanmıştır.

## **4.1.3. Etken Maddelerin Elde Edilmesi ve Yapılarının Aydınlatılması**

### **4.1.3.1. Ham Ekstrelerin Elde Edilmesi**

Uygun şartlarda kurutulmuş ve toz edilmiş 800 g bitki örneğinin yaprakları deneysel bölümde de ayrıntılı olarak anlatıldığı gibi Soxhlet Aparenti'nde etanol ile tüketildi. Ekstre, rotovaporda alçak basınç ve düşük sıcaklık (60 °C) altında kuruluğa kadar yoğunlaştırıldı. Kuru haldeki ekstre su ile seyreltikten sonra ayırma hunisine alınarak sırasıyla petrol eteri, toluen, kloroform ve etil asetat ile tüketildi.

Elde edilen kloroform ve etil asetat ekstraları, farklı sistemler kullanılarak yapılan İnce Tabaka (İTK) ve Kağıt Kromatografisi (KK) yöntemiyle incelendi. Etken madde içeriği daha zengin olan etil asetat ekstresi ile (40,8285 g) çalışılmasına karar verildi.

#### 4.1.3.2. Vakum Likit Kromatografisi (VLC)

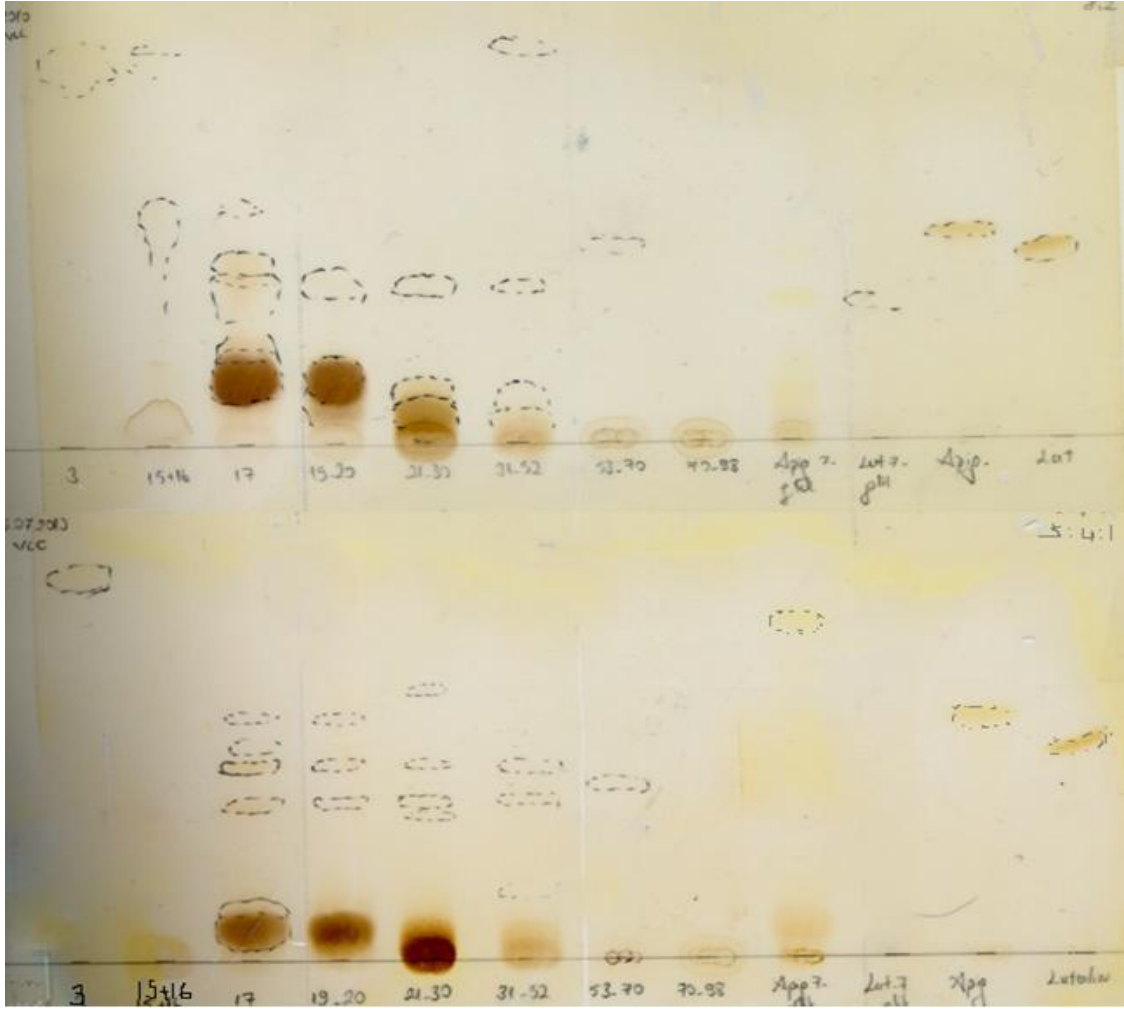
Total ekstreden 828 mg kontrol için saklanarak, 20 g ekstre ağırlığının iki katı kadar silika jel ile karıştırılıp tamamen toz kıvamına getirildi ve VLC yöntemiyle silika jel (Merck 1.07749.1000 Kieselgel 60PF<sub>254</sub> gipshaltig) sütunda, artan oranlarda PE, CHCl<sub>3</sub>, MeOH kullanılarak Tablo 3-1’de görülen çözücü sistemi kullanılarak fraksiyonlama ile ön ayırım yapıldı. Herbiri 100’er ml’lik toplam 60 adet fraksiyon elde edildi. Rotovaporda yoğunlaştırılan fraksiyonlar İTK ve KK yöntemi ile Tablo 3-3 ve Tablo 3-4’de verilen çözücü sistemlerinde kontrol edildi.

Fraksiyonlar incelendiğinde 17 (VLC 17) ve 31 ile 52. (VLC 31 – VLC 52) fraksiyonlar arasında madde varlığı saptandı. Madde içeren VLC 17 fraksiyonuna A, benzer maddeler içerdiği için birleştirilen VLC 31-52. fraksiyonlarda oluşan ekstreye de B kod adı verildi. Alkollü potas belirteci püskürtmenin öncesinde ve sonrasında UV ışık altında gözlemelenen lekeler ve renk değişimleri göz önünde bulundurularak benzer lekelerin yer aldığı fraksiyonlar birleştirildi (Şekil 4-1 ve Şekil 4-2). Madde içeren VLC fraksiyonları ve miktarları Tablo 4-2’de belirtilmiştir.



**Şekil 4-1: VLC fraksiyonlarının İTK incelemesi – I**

Adsorban: Silikajel (Merck 5554 TLC Kieselgel 60 F<sub>254</sub>), Çözücü Sistemi: 9:2:1 / Kloroform:Aseton:Formik asit, Belirteç: Alkollü potas



**Şekil 4-2: VLC fraksiyonlarının İTK incelemesi – II**

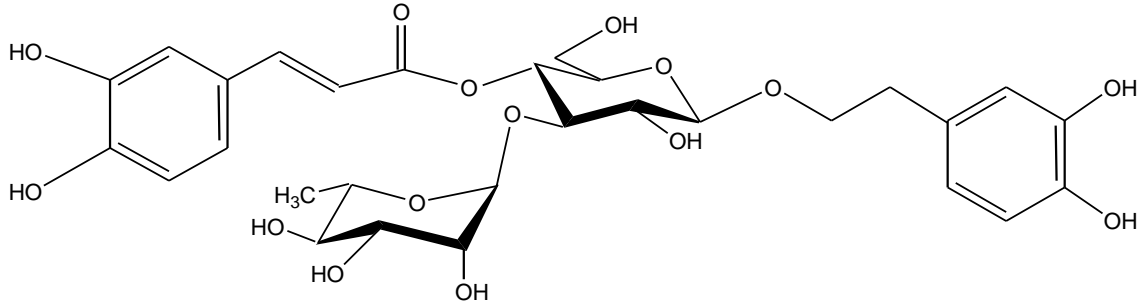
Adsorban: Silikajel (Merck 5554 TLC Kieselgel 60 F<sub>254</sub>), Çözücü Sistemi: 8:2 / Toluen:Etanol ve 5:4:1 / Toluen:Etil asetat: Formik asit, Belirteç: Alkollü potas

**Tablo 4-2: Ayrımı yapılacak madde içeren VLC fraksiyonları ve miktarları**

Çözücü Sistemi (PE : CHCl <sub>3</sub> : MeOH)	VLC Elde Edilen Fraksiyonlar	Miktar
0 : 170 : 30	VLC 17 (A)	3,2711 g
0 : 100 : 100 - 0 : 0 : 200	VLC 31-52 (B)	677,8 mg

#### 4.1.3.3. A (VLC 17) Fraksiyonunun İncelemesi

Etil asetat ekstresinin vakum likit kromatografisi sonucu alınan VLC 17 (A) fraksiyonunun 100 mg'lık bölümü (A<sub>1</sub>) Tablo 3-3'de 3 no'lu çözücü sisteminde, silikajel plak kullanılarak preparatif İTK yapıldı ve 4 bant elde edildi. 1, 2 ve 3 no'lu bantlardan elde edilen maddeler, miktarlarının yetersiz olması sebebiyle değerlendirmeye alınmadı. 4 no'lu banttan elde edilen S4 kodlu madde (13,3 mg) tek olarak alındı. Bu madde üzerine yapılan ilk çalışmalar yapısının **Verbaskozit** olduğunu düşündürmektedir (Şekil 4-3), ancak alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumu sonuçları maddenin kirlilikler taşıdığını göstermiştir. Maddenin temizlenerek, ileri spektroskopik analizlerle yapısının kesinleştirme çalışmaları devam etmektedir.

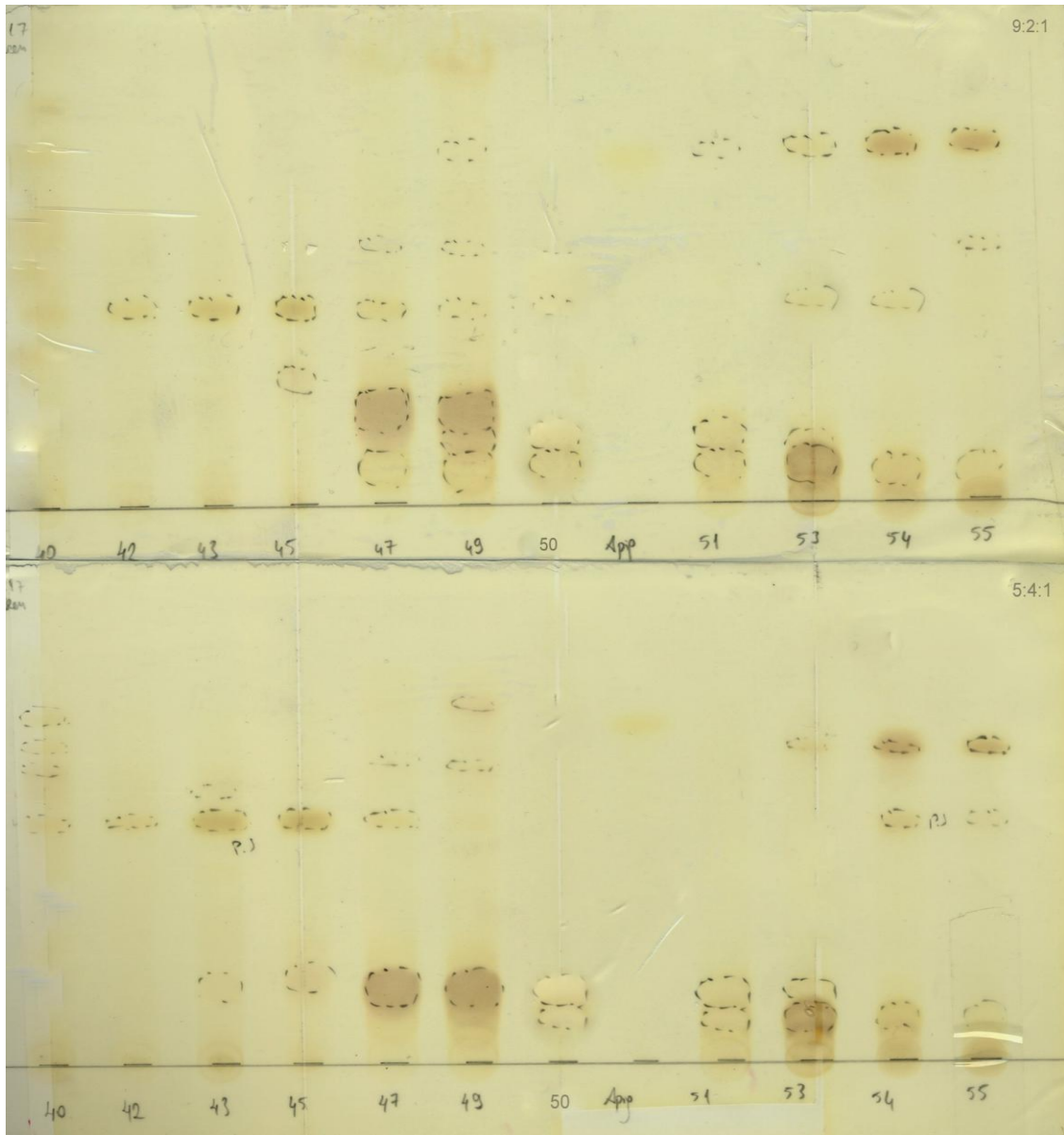


Şekil 4-3: Verbaskozit bileşiğinin açık formülü

A (VLC 17) fraksiyonunun 900 mg kadarlık bölümü (A<sub>2</sub>), adsorban olarak silika jel kaplanmış plaklar ve artan polaritede petrol eteri:kloroform:metanol (Tablo 3-2) karışımları kullanılarak kromatotron yöntemiyle fraksiyonlandırıldı. Tablo 3-3'de görülen 1,2 ve 3 no'lu çözücü sistemlerinde İTK kontrollerinin yapılmasının ardından benzer leke gösteren 42 ile 45 arasındaki fraksiyonlar birleştirildi (A<sub>2a</sub>) (Tablo 4-3). Fraksiyondaki maddeler yeterince saf olarak elde edilememesinden dolayı değerlendirmeye alınmadı. 55 numaralı fraksiyon ise (A<sub>2b</sub>) adı ile tek olarak incelendi (Şekil 4-4 ve Şekil 4-5).

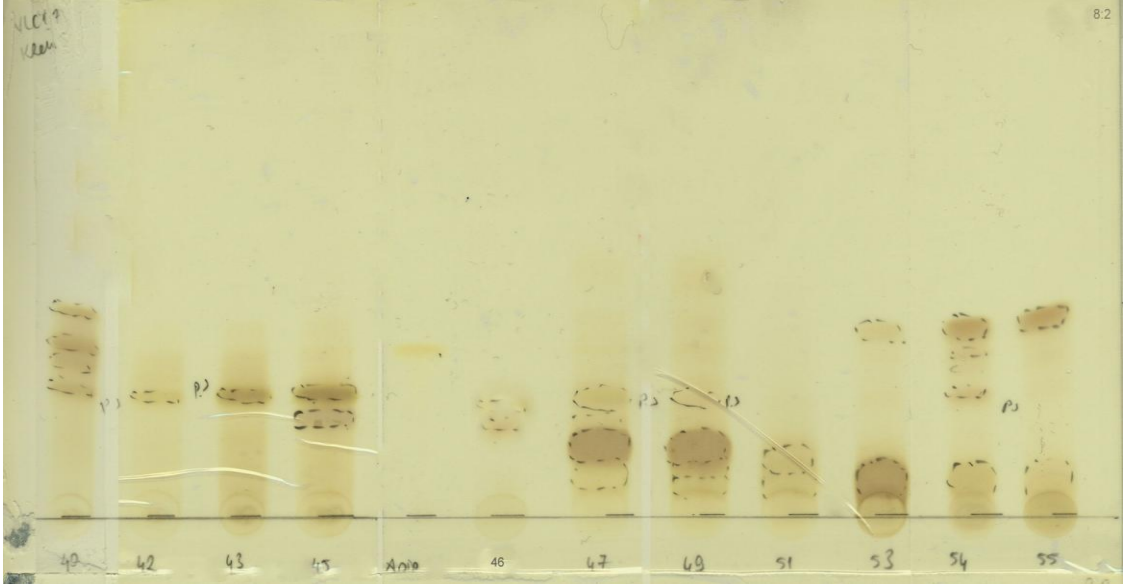
**Tablo 4-3: Kromatotron yöntemiyle VLC 17 (A<sub>2</sub>) ekstresinden elde edilen fraksiyonlar ve miktarları**

A <sub>2</sub> Ektresi Fraksiyonları	Miktar
42-45(A <sub>2a</sub> )	26,6 mg
55(A <sub>2b</sub> )	148 mg



**Şekil 4-4: A<sub>2</sub> ekstresinden elde edilen fraksiyonların İTK incelemesi - I**

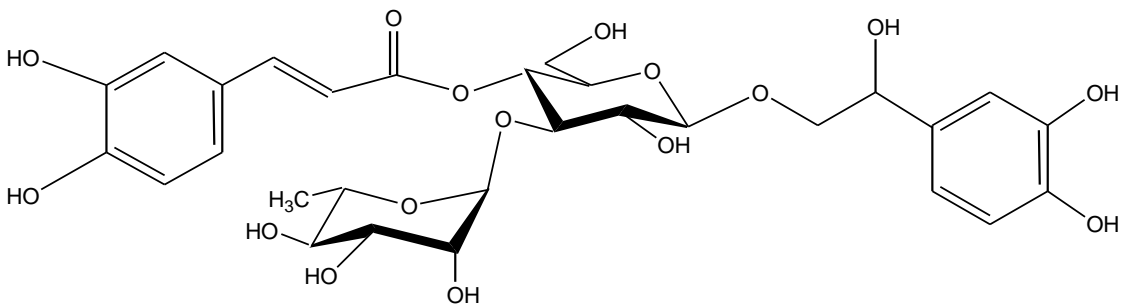
Adsorban: Silikajel (Merck 1.05554.0001 TLC Kieselgel 60 F<sub>254</sub>). Çözücü Sistemi: 9:2:1/ Kloroform:Aseton:Formik asit, 5:4:1 / Toluen:Etil asetat: Formik asit, Belirteç: Alkollü potas



**Şekil 4-5: A<sub>2</sub> ekstresinden elde edilen fraksiyonların İTK incelemesi –II**

Adsorban: Silikajel (Merck 5554 TLC Kieselgel 60 F<sub>254</sub>), Çözücü Sistemi: 8:2 / Toluen:Etanol, Belirteç:Alkollü potas

A<sub>2</sub> ekstresinin kromatotron yöntemiyle fraksiyonlandırılması ile elde edilen diğer bir fraksiyon olan 55. (A<sub>2b</sub>) fraksiyonu adsorban madde olarak Sefadeks LH-20 kullanılarak, kolon kromatografisi yöntemiyle saflaştırıldı. Metanolün çözücü sistemi olarak kullanılmasıyla yapılan ayırma işlemi sonucunda İTK kontrolleri yapıldı ve benzer leke gösteren 11 ile 16 numara arasındaki fraksiyonların birleştirilmesine karar verildi. Bu madde üzerine yapılan ilk çalışmalar yapısının ***β*-Hidroksiakteozit** olduğunu düşündürmektedir (Şekil 4-6), ancak alınan <sup>1</sup>H NMR spektrumu sonuçları maddenin kirlilikler taşıdığını göstermiştir. Maddenin temizlenerek, ileri spektroskopik analizlerle yapısının kesinleştirme çalışmaları devam etmektedir.



**Şekil 4-6: *β*-Hidroksiakteozit bileşiğinin açık formülü**



#### 4.1.3.4. B (VLC 31-52) Fraksiyonunun İncelenmesi

Vakum likit kromatografisi ile etil asetat ekstresinden elde edilen 31 ve 52. fraksiyonlar, yapılan İTK ve KK kontrollerinde benzer lekeler göstermeleri üzerine B kodu (677,8 mg) verilerek birleştirildi. 600 mg kadar olan bölümü adsorban olarak silika jel kaplanmış plaklar ve artan oranda petrol eteri:kloroform:metanol (Tablo 3-2) karışımları kullanılarak kromatotron yöntemiyle fraksiyonlandırıldı.

Kromatotron uygulamasından elde edilen 30 ile 41. ve 42 ile 49. fraksiyon arasındakiler, 1,2 ve 3 no'lu çözücü sistemleri (Tablo 3-3) kullanılarak yapılan İTK kontrollerinde benzer lekeler göstermesi üzerine birleştirildi, 30-41 fraksiyonlarının miktarları az olması nedeniyle çalışmaya alınmadı ve çalışmaya birleştirilen 42-49. fraksiyonlar (B<sub>1</sub>) ile devam edildi.

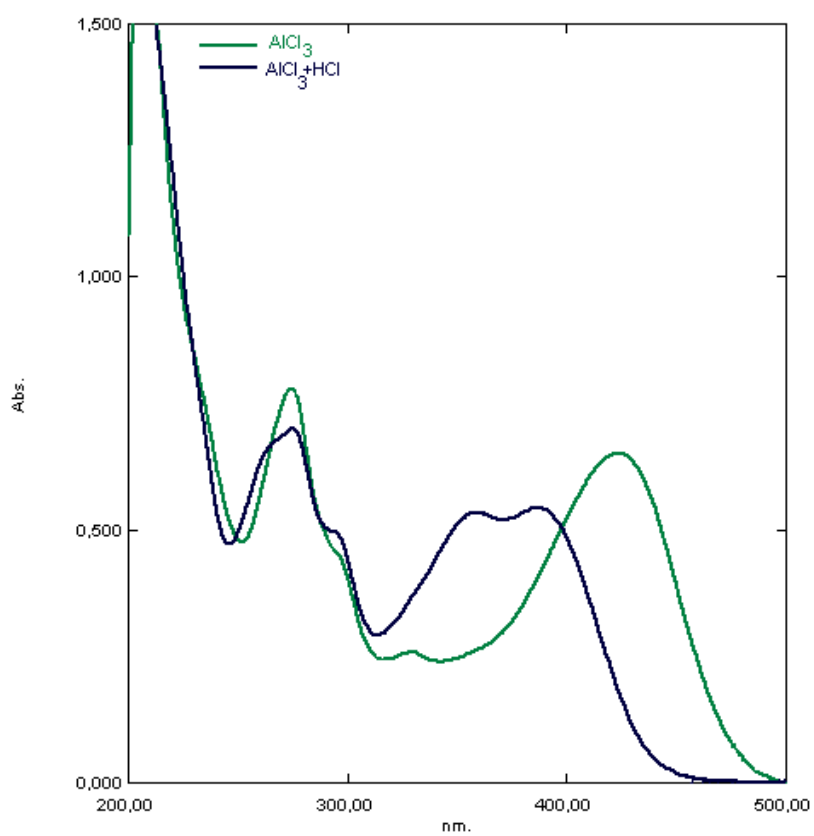
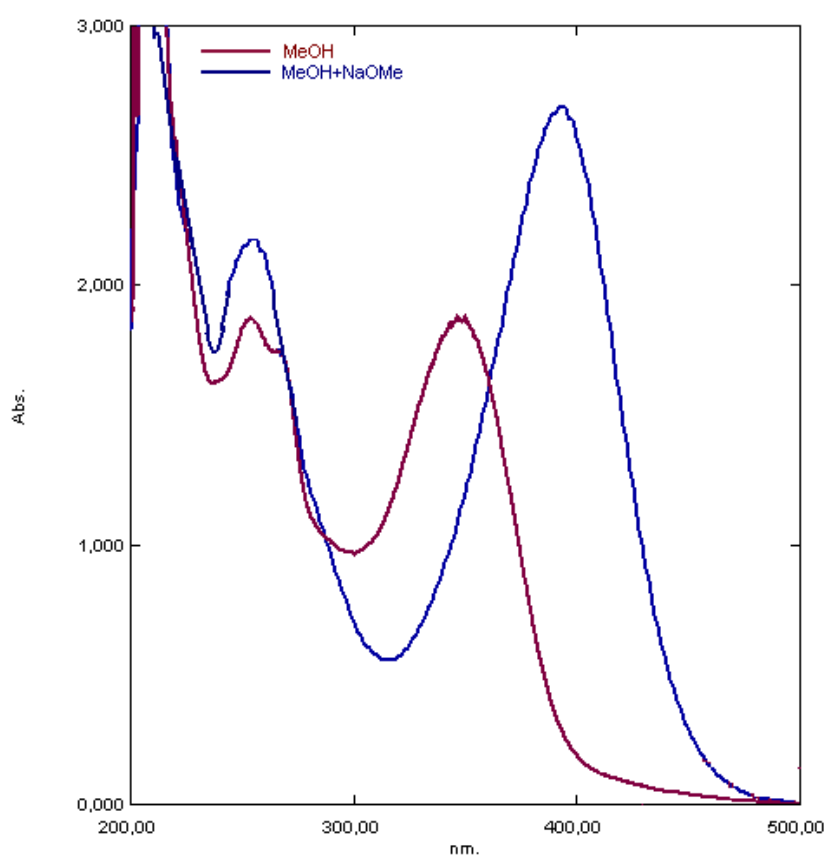
Görünen lekelerin birbirinden ayrılması ve maddelerin saf olarak elde edilmesi amacıyla B<sub>1</sub> (102,4 mg) adı verilen karışım Asetik asit:Distile su (15:85) çözücü sistemi (Tablo 3-4) ve Whatman No:1 kağıdı kullanılarak preparatif amaçla KK yapıldı. Elde edilen bantlardan B11 ve B14 kodlu maddelerin İTK ve KK'daki Rf değerleri şahit maddelerle karşılaştırıldı (Tablo 4-4 ve Şekil 4-7). UV ışık altında (UV/366nm) mor, İTK kontrollerinde KOH ile verdiği renk reaksiyonu sonucu sarı-turuncu renk görüldü. UV ve IR spektral analizlerinden elde edilen bulgular literatür verileri ile karşılaştırıldığında, **B11** kodlu maddenin **Luteolin-7-O-glikozit** olduğu belirlendi (Şekil 4-8 ve Şekil 4-9). Bu maddenin asit hidroliz sonucunda aglikon fraksiyonunda luteolin, şeker fraksiyonunda ise glikoz varlığı kromatografik olarak da tespit edildi.

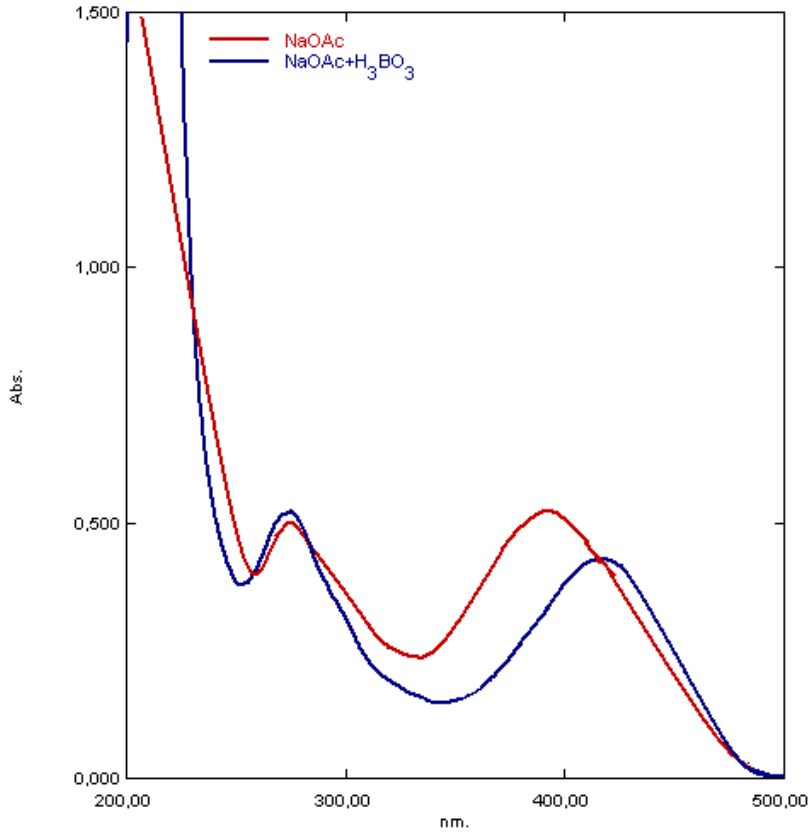
**Tablo 4-4: B11 maddesinin (Luteolin-7-O-glikozit) İTK ve KK ile çeşitli sistemlerdeki Rf değerleri**

Çözücü Sistemleri	Çözücü Oranları	B11 (Luteolin-7-O-glikozit)
Benzen : Etanol	8 : 2	0,2
Etil asetat : Etil metil keton : Formik asit : Distile su	5 : 3 : 1 : 1	0,84
Asetik asit : Distile Su	40 : 60	0,64
Asetik asit : Distile Su	15 : 85	0,17



**Şekil 4-7: B11 maddesinin (Luteolin-7-O-glikozit) KK incelemesi**  
Whatman No:1 Kağıdı, Çözücü Sistem: 15:85 / Asetik asit:D.su, Belirteç: Alkollü potas

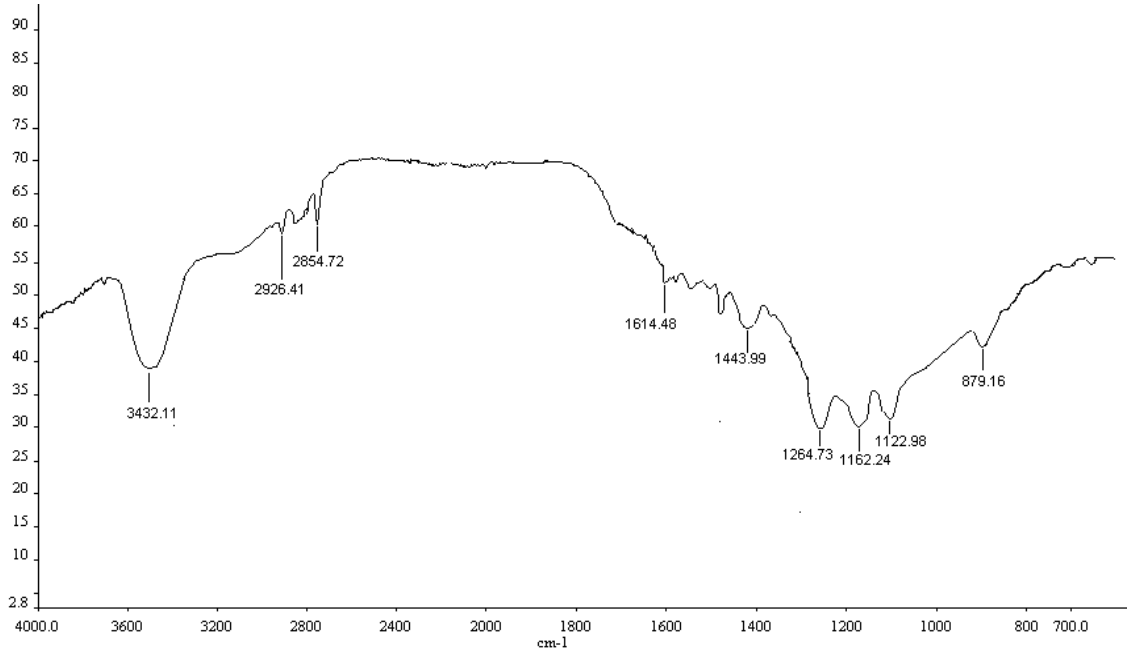




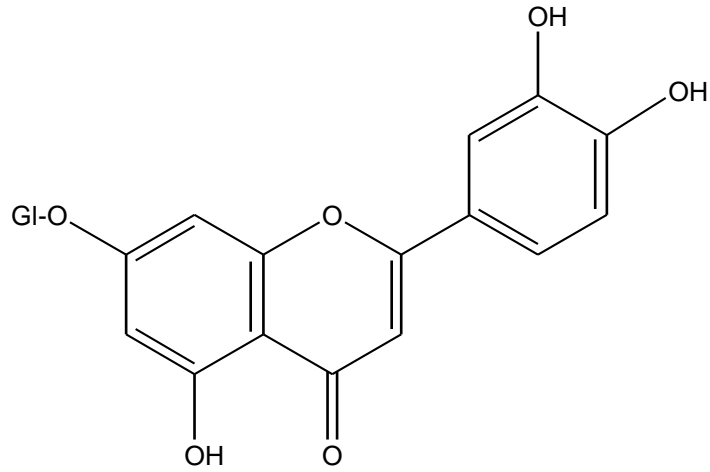
Şekil 4-8: B11 maddesinin (Luteolin-7-O-glikozit) UV spektrumu

Tablo 4-5: B11 maddesinin (Luteolin-7-O-glikozit) UV spektrum değer ve yorumları

	Bant I ( $\lambda_{\max}$ , nm)	Bant II ( $\lambda_{\max}$ , nm)	Yorum
MeOH	348	265 om, 253	Flavon
MeOH+NaOMe	↑ 400	269	4' -OH
MeOH+AlCl <sub>3</sub>	423, 328, 304	274	
MeOH+AlCl <sub>3</sub> +HCl	387, 357, 293 om	275	o-dihidroksi, 5 -OH
MeOH+NaOAc	418	270	7-OH kapalı
MeOH+NaOAc +H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub>	360	275	o-dihidroksi



**Şekil 4-9: B11 maddesinin (Luteolin-7-O-glikozit) IR spektrumu**

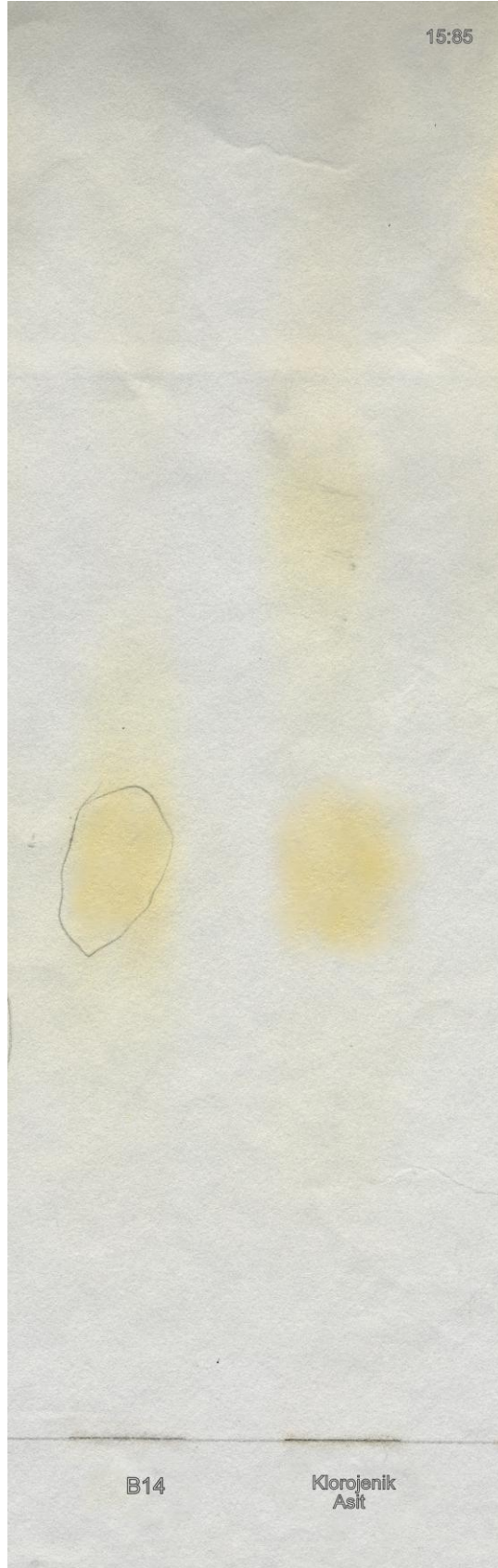


**Şekil 4-10: B11 maddesinin (Luteolin-7-O-glikozit) açık formülü**

VLC 31-52 arasındaki fraksiyonların birleştirilmesi ile elde edilen B ekstresinden kromatotron uygulaması ile alınan B<sub>1</sub> fraksiyonunun (42-49), 3 no'lu çözücü sistemi (Tablo 3-4) ve Whatman No:1 kağıdı kullanılarak preparatif amaçla KK yapılması sonucu elde edilen bantlardan diğeri olan B14 kodlu maddenin KK'daki Rf değerleri şahit maddelerle karşılaştırıldığında klorojenik asit ile benzer olduğu belirlendi (Tablo 4-6, Şekil 4-11). UV ışık altında (UV/366nm) mavi-yeşil floresans renk görüldü. UV ve IR spektral analizlerinden elde edilen bulgular literatür verileri ile karşılaştırıldığında **B14** adlı maddenin **Klorojenik asit** olduğu tespit edildi (Şekil 4-12, Şekil 4-13, Tablo 4-7).

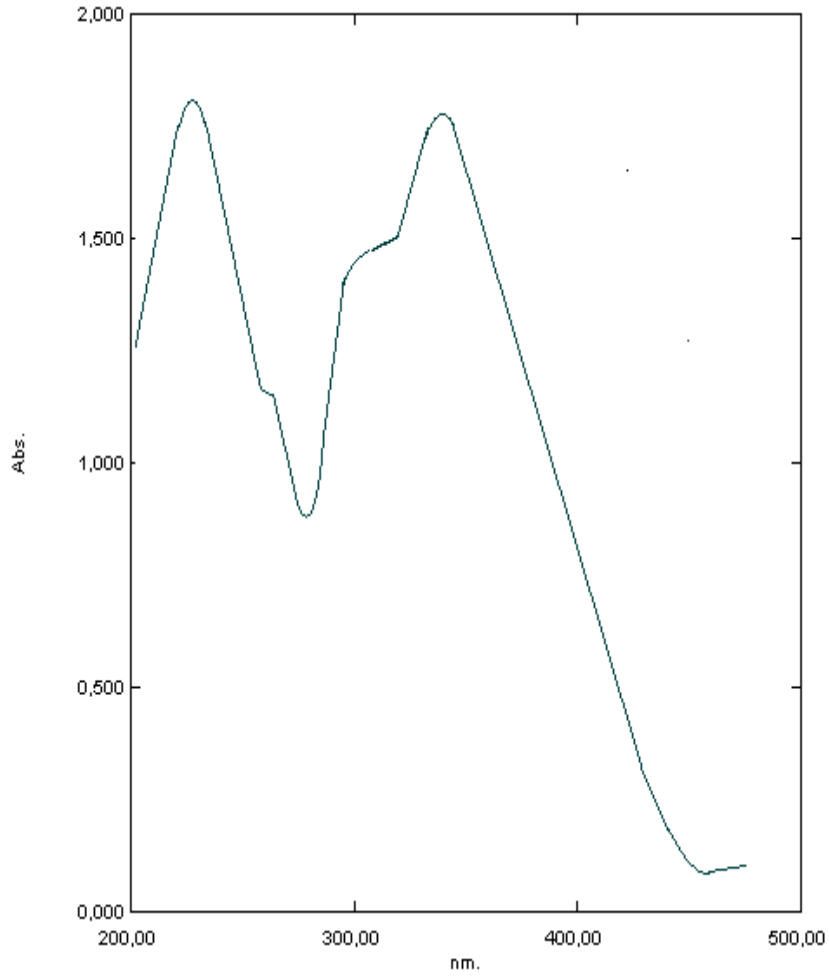
**Tablo 4-6: B14 maddesinin (Klorojenik Asit) KK ile çeşitli sistemlerdeki Rf değerleri**

Çözücü Sistemleri	Çözücü Oranları	B14 (Klorojenik Asit)
Asetik asit : Distile Su	60 : 40	0,85
Asetik asit : Distile Su	15 : 85	0,81



**Şekil 4-11: B14 maddesinin (Klorojenik Asit) KK incelemesi**

Whatman No:1 Kağıdı, Çözücü Sistem: 15:85 / Asetik asit:D.su, Belirteç: Alkollü potas

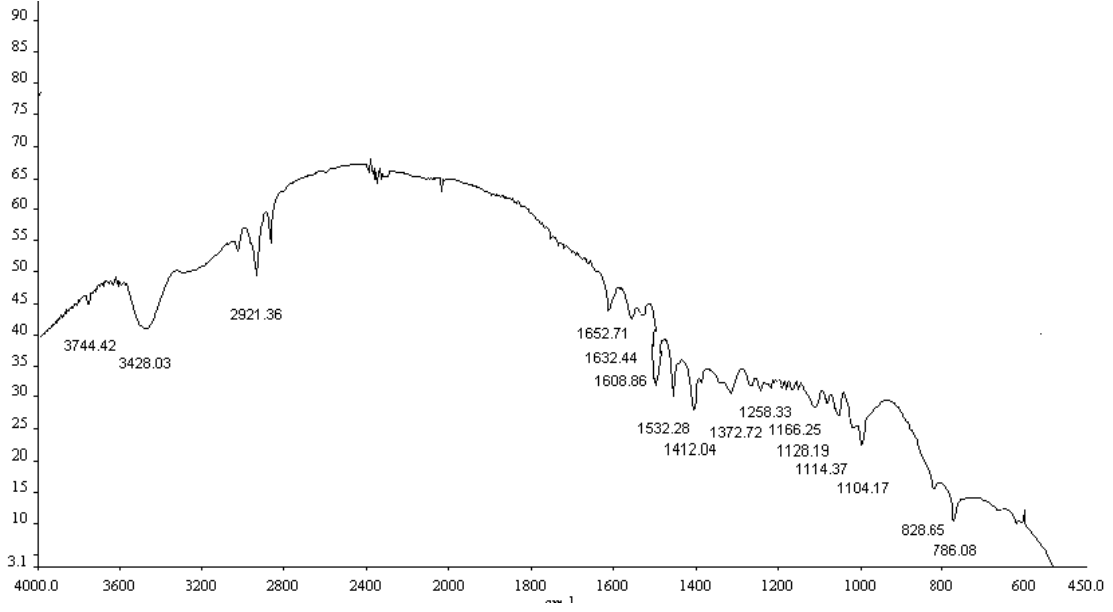


**Şekil 4-12: B14 maddesinin (Klorojenik Asit) UV spektrumu**

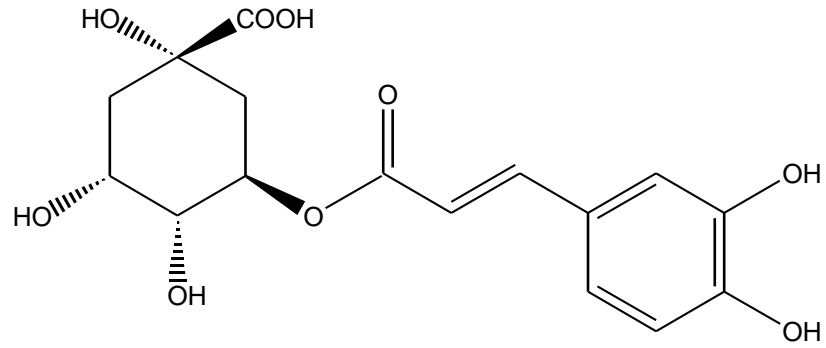
**Tablo 4-7: B14 maddesinin (Klorojenik Asit) UV spektrum değer ve yorumları**

	<b>Bant I (<math>\lambda_{\max}</math>, nm)</b>	<b>Bant II (<math>\lambda_{\max}</math>, nm)</b>	<b>Yorum</b>
<b>MeOH</b>	374	275 om, 253	Fenolik asit





**Şekil 4-13: B14 maddesinin (Klorojenik Asit) IR spektrumu**

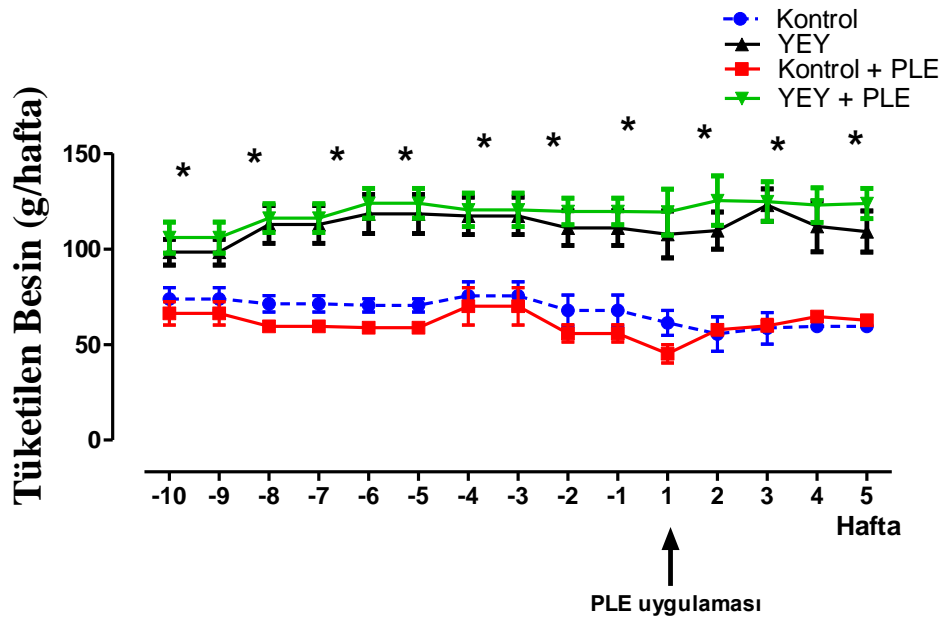


**Şekil 4-14: B14 maddesinin (Klorojenik Asit) açık formülü**

## 4.2. Biyolojik Aktivite Bulguları

### 4.2.1. Tüketilen Besin ve Ağırlık Değerlerine Ait Bulgular

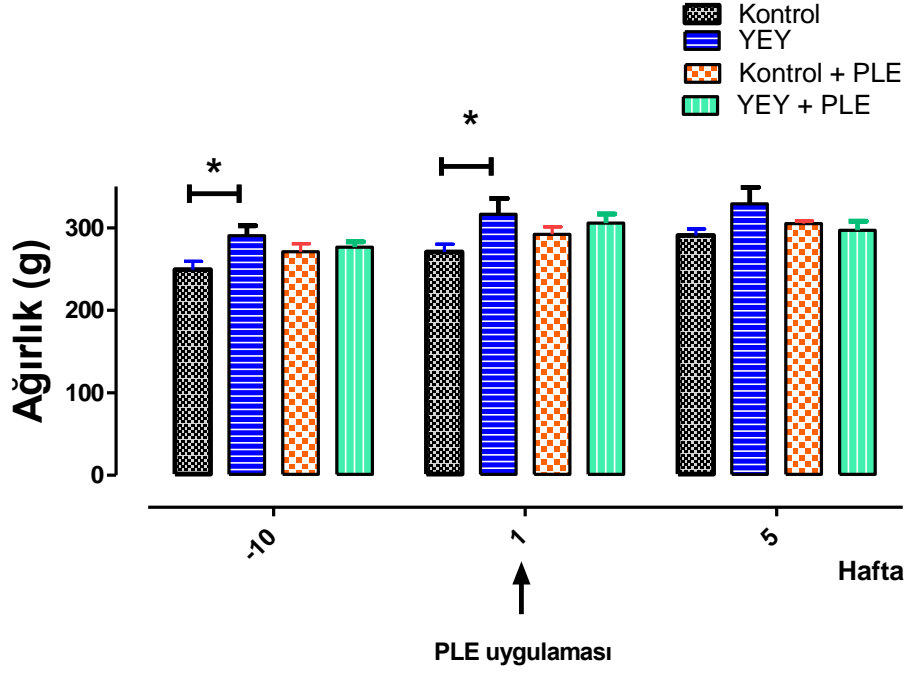
Yüksek enerjili besin ile beslenen sıçanların ilk uygulama gününden itibaren daha fazla miktarda besin tükettikleri belirlendi ( $p<0,01$ ). PLE uygulamasının besin tüketimi üzerinde etkisi görülmedi ( $p>0,05$ ) (Şekil 4-15).



Şekil 4-15: Tüketilen besin miktarının haftalara göre dağılımı

(\* $p<0,01$ ; Kontrol ve Kontrol + PLE gruplarına göre)

Tüm gruplardaki deney hayvanlarının ilk 10 hafta boyunca ağırlıklarının arttığı görüldü. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte YEY (yüksek enerjili yem ile beslenen hayvanlar) grubundakilerde bu artış daha fazla oldu. PLE (*Phillyrea latifolia* yapraklarından hazırlanan infüzyon) uygulaması, kontrol hayvanlarda (K+PLE) bir değişiklik meydana getirmezken, YEY+PLE grubundakilerde bir miktar ağırlık kaybına neden oldu (Şekil 4-16).



Şekil 4-16: Ağırlık değişimlerinin haftalara göre dağılımı

## 4.2.2. Histolojik Bulgular

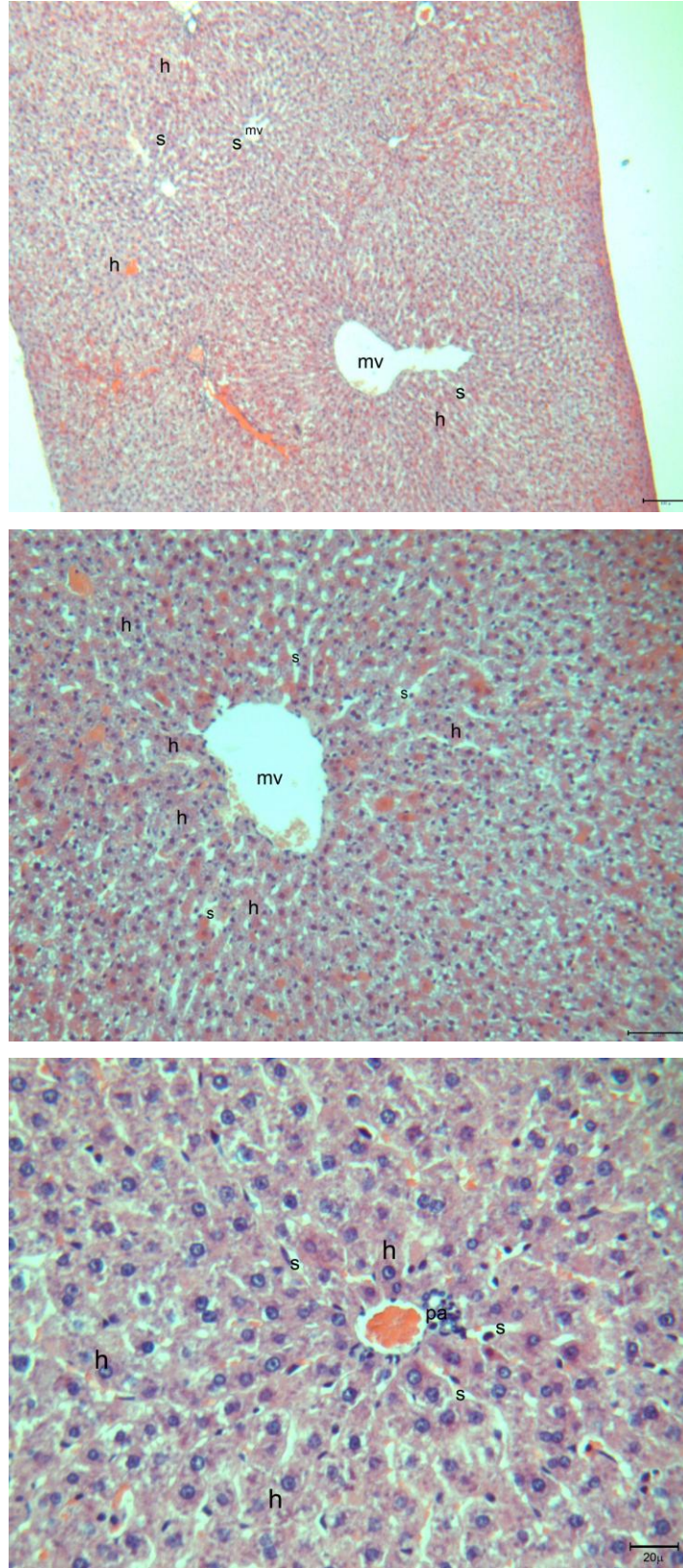
### 4.2.2.1. Karaciğer Dokusuna Ait Bulgular

Kontrol grubuna ait hayvanların HE boyalı karaciğer kesitleri incelendiğinde, portal alanların, merkezi ven endotelinin ve sinüzoidlerin düzgün olduğu gözlemlendi. Bazı merkezi ven etrafındaki sinüzoidlerin lümenleri daha belirgindi (Şekil 4-17).

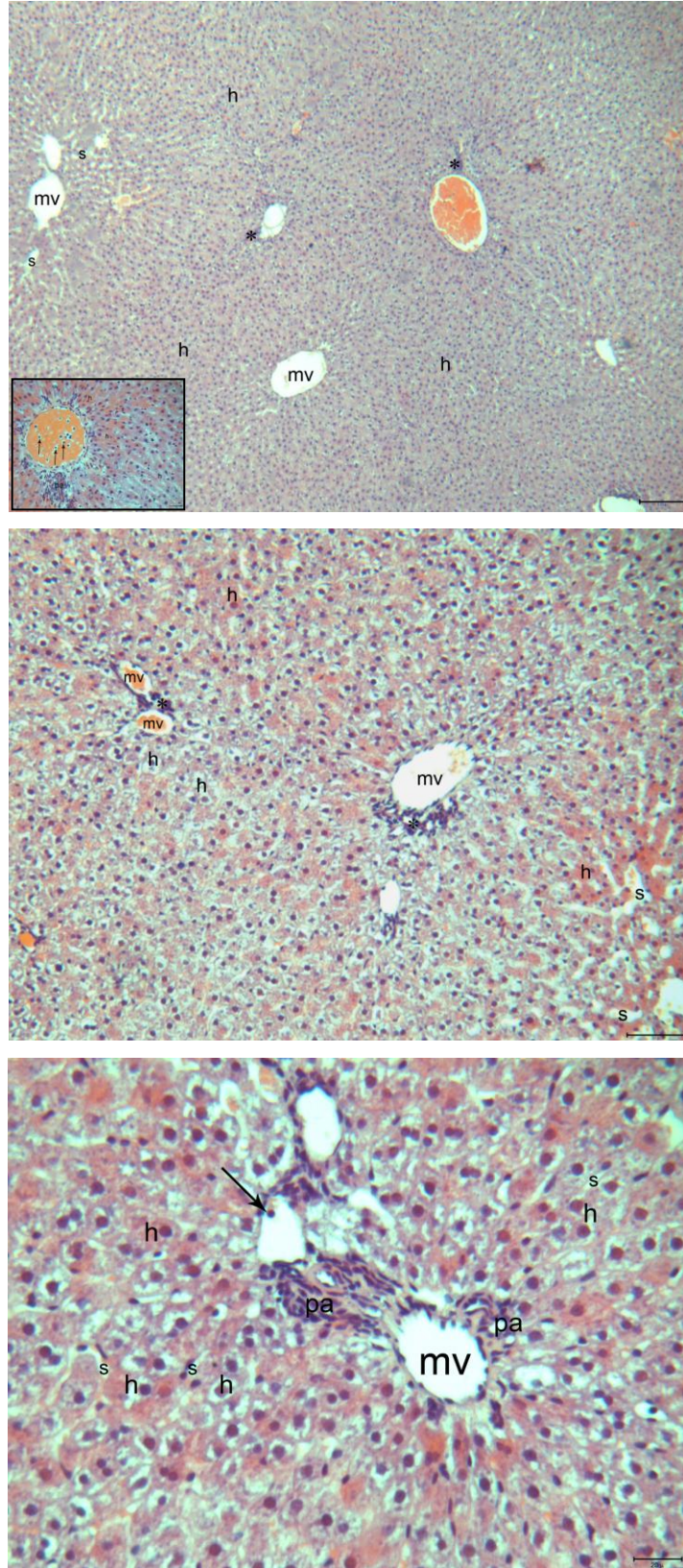
Yüksek enerjili besin verilen hayvanların (YEY) karaciğerlerinden alınan kesitler incelendiğinde, bazı alanlarda özellikle merkezi ven etrafındaki sinüzoidlerin lümenlerinin genişlediği görüldü. Bazı alanlarda hepatosit sitoplazmaları boyanmamış şeffaf bölgeler içerirken, bazı alanlardaki hepatosit sitoplazmaları eozinle koyu olarak boyanmıştı. Merkezi ven endoteli ile bazı damarların endotelinde düzensizliklerin olduğu tespit edildi. Damar lümeninde lökositlere ve bazı kesitlerde inflamasyon alanlarına rastlandı (Şekil 4-18).

Yüksek enerjili besin verilen bireylere PLE (*Phillyrea latifolia* yaprak infüzyonu) uygulandığında (YEY+PLE), bazı merkezi ven etrafındaki sinüzoidlerin lümenlerinin halen geniş olduğu görüldü. Hepatositler düzensiz ve hücre sınırları belirgin değildi. Kontrol ve yağlı beslenen hayvanların karaciğerine nazaran bu grupta hepatositler ve nükleuslar küçüktü ve görüntü alanında daha çok nükleus mevcuttu. Bazı alanlarda hepatosit sitoplazmaları boyanmamış şeffaf bölgeler içerirken, bazı alanlardaki hepatosit sitoplazmaları eozinle koyu olarak boyanmıştı. Merkezi ven endoteli ile bazı damarların endotelinde düzensizliklerin olduğu tespit edildi. Ayrıca bu grupta da damar lümeninde lökositler görülmekteydi ve inflamasyon alanları mevcuttu (Şekil 4-19).

PLE uygulanan hayvanlardan (K+PLE) alınan karaciğer kesitleri incelendiğinde, endotel normal düzende görülürken, sinüzoidlerde düzensizliklerin olduğu, sitoplazmadaki şeffaf alanların yağlı beslenen hayvanlarınkinden daha az ancak kontrol grubundan fazla olduğu görüldü (Şekil 4-20).



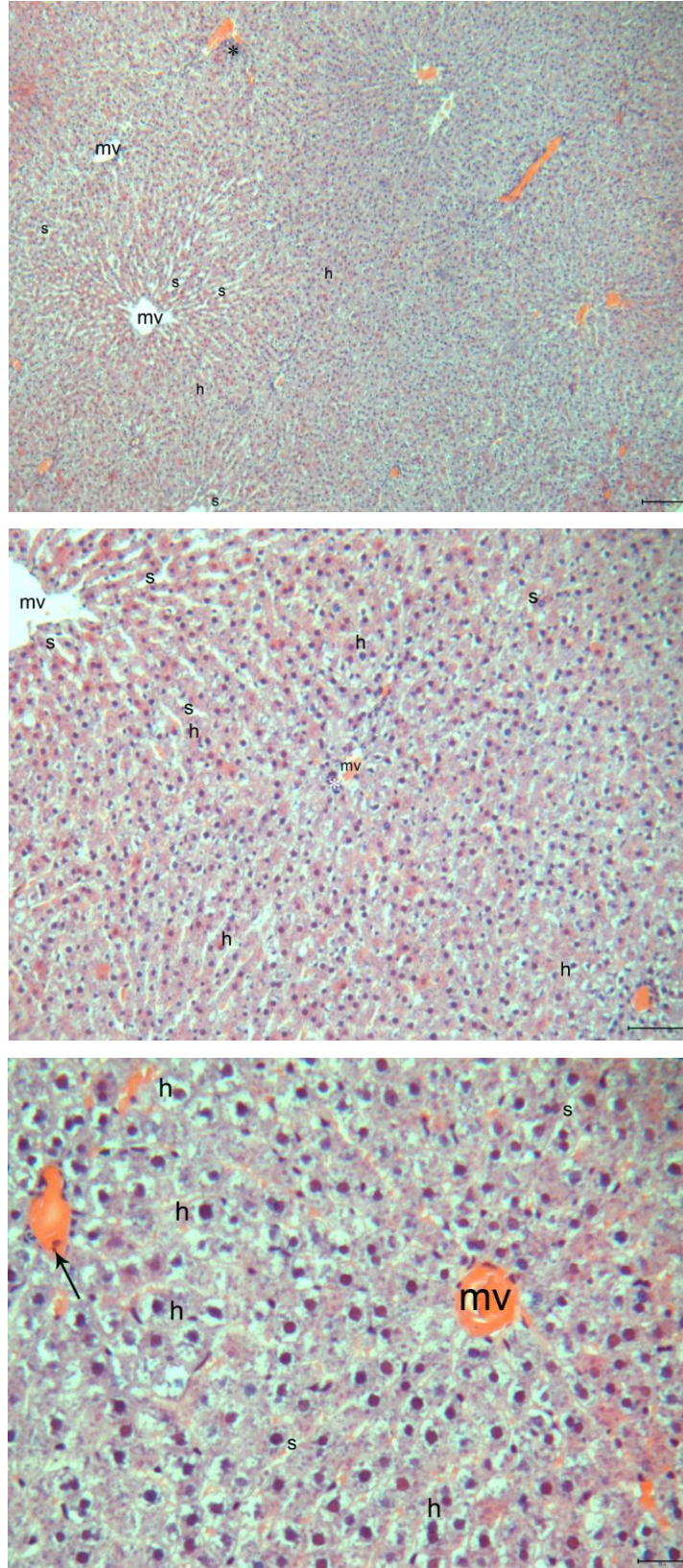
**Şekil 4-17: Kontrol grubundaki hayvanların karaciğer dokusu**  
merkezi ven (mv), sinüzoidler (s), hepatositler (h) ve portal alan (pa) HE, Bar: 20 μm, 100 μm.



**Şekil 4-18: YEY grubundaki hayvanların karaciğer dokusu**

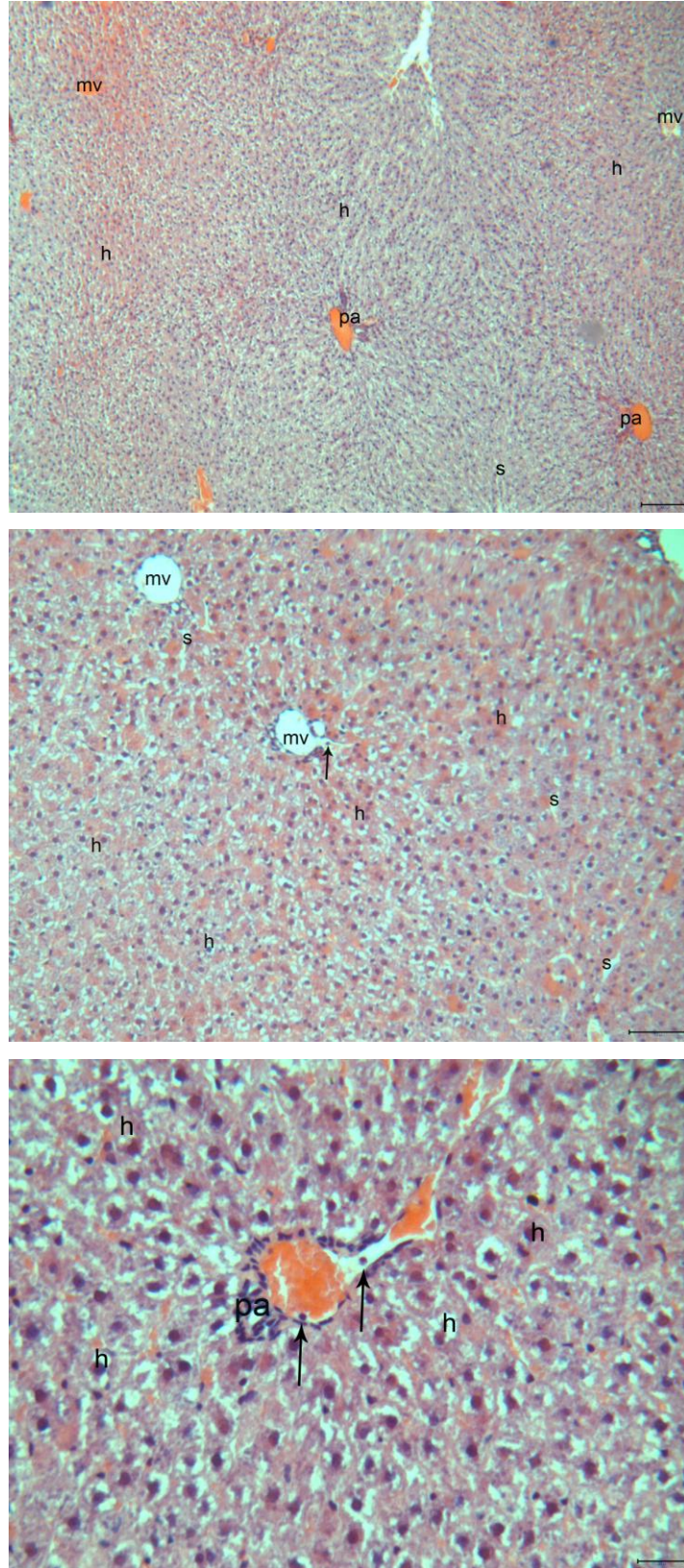
merkezi ven (mv), sinüzoidler (s), hepatositler (h), lökositler (→), inflamasyon alanları (\*) ve portal alan (pa). HE,

Bar: 100 µm, 50 µm, 20 µm.



**Şekil 4-19: YYY+PLE grubundaki hayvanların karaciğer dokusu**

(mv), sinüzoidler (s), hepatositler (h), lökositler (→) ve inflamasyon alanları (\*). HE, Bar: 100 µm, 50 µm, 20 µm.



**Şekil 4-20: K+PLE grubundaki hayvanların karaciğer dokusu**  
 merkezi ven (mv), sinüzoidler (s), hepatositler (h), lökositler (→) ve portal alan (pa). HE,  
 Bar: 100 µm, 50 µm, 20 µm.



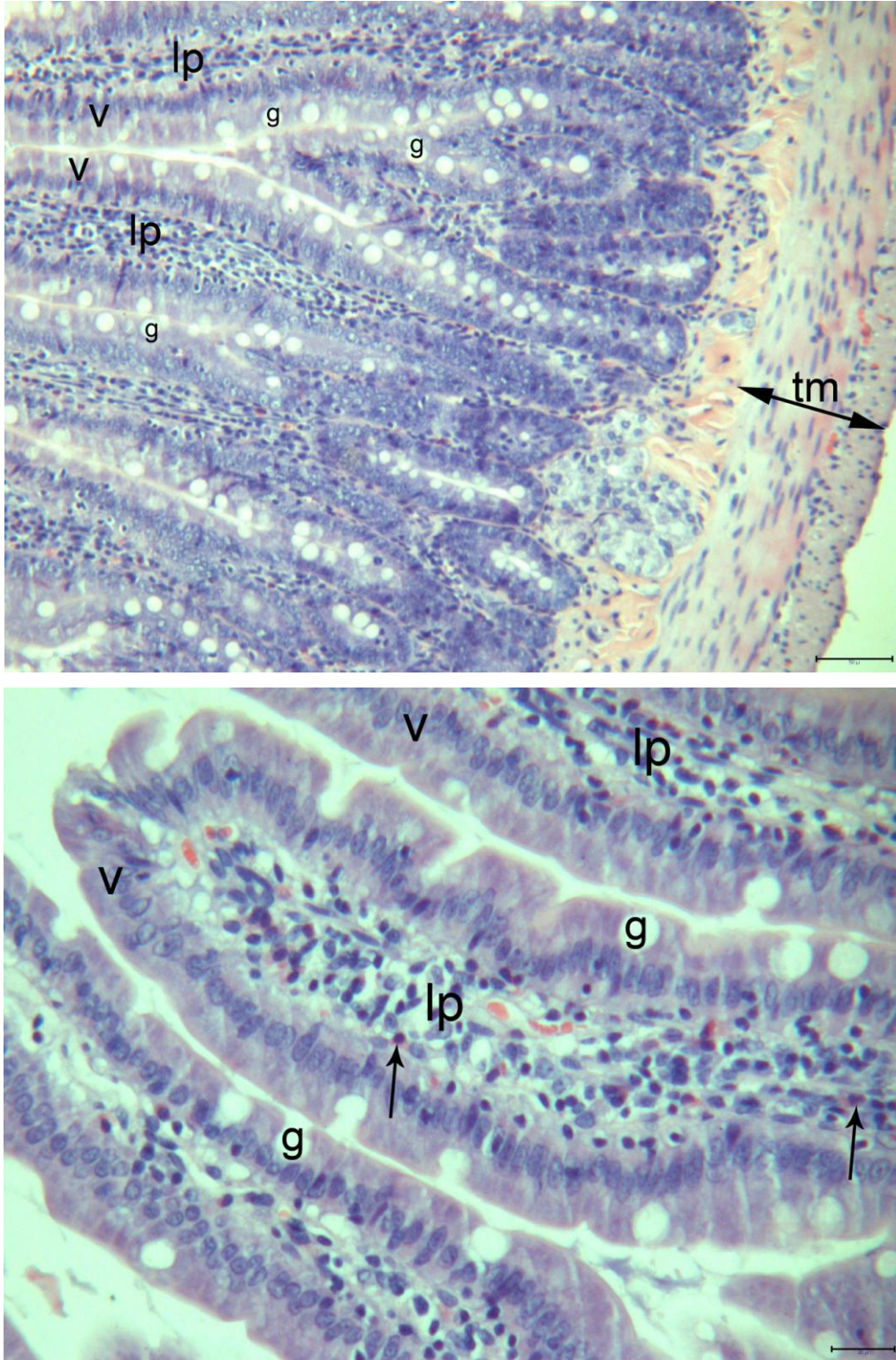
#### 4.2.2.2. İncebağırsak Dokusuna Ait Bulgular

Kontrol grubuna ait hayvanların ince bağırsaklarında villusların çizgili kenarlarının düzenli ve devamlı olduğu, hem PAS, hem de HE ile boyanan kesitlerde görüldü. Tunika muskularis tabakasının düzgün olduğu belirlendi. Bunlara ek olarak, lamina proplea tabakasında lökositlere rastlandı (Şekil 4-21 ve Şekil 4-22).

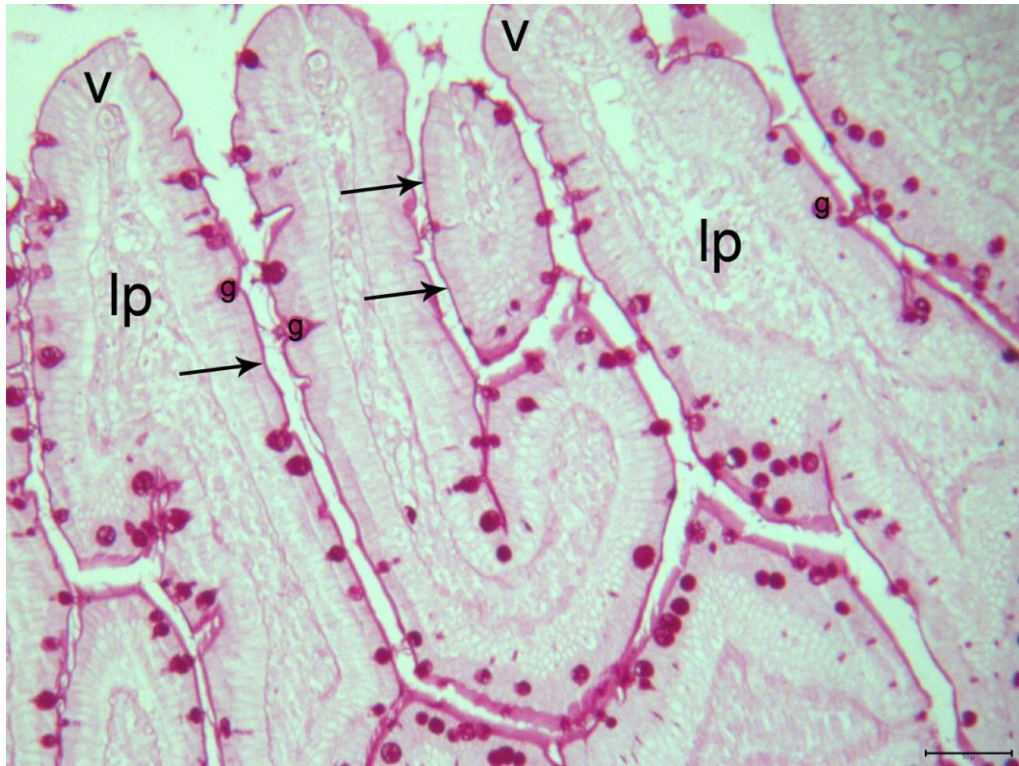
Yüksek kalorili besinlerle beslenmiş hayvanların ince bağırsaklarından alınan kesitlerde, villusların çizgili kenarlarının devamlılığını koruduğu, PAS reaksiyonunun kontrole benzer olduğu, tunika muskularis tabakasının düzgün olduğu ancak kontrol grubuna göre incelendiği görüldü. Lamina proplea tabakasında düzensizlikler tespit edildi. Damarlarda ve lamina propleada kontrole göre çok fazla lökosit gözlemlendi (Şekil 4-23 ve Şekil 4-24).

Yüksek enerjili besin ile beslenen bireylere PLE uygulandığında (YEY+PLE), villusların çizgili kenarlarının devamlılığını koruduğu, PAS reaksiyonunun diğer iki gruba göre fazla olduğu görüldü. Tunika muskularis tabakasının düzgün olduğu ancak kontrol grubuna göre incelendiği, yüksek kalorili besin verilen bireylere benzer olduğu belirlendi. Lamina proplea tabakasında düzensizlikler tespit edildi. Buna ek olarak, lamina propleada görülen lökositlerin yüksek kalorili besin verilen bireylerdekine benzer olduğu görüldü (Şekil 4-25 ve Şekil 4-26). Villus epiteli ve lamina propleada diğer iki grupla karşılaştırıldığında çok sayıda hücrenin mevcut olduğu görülmekteydi.

PLE infüzyonu verilmiş hayvanlardan (K+PLE) alınan ince bağırsak kesitleri incelendiğinde, PAS reaksiyonunun diğer üç gruptan fazla olduğu ve villusların çizgili kenarlarının devamlılığını koruduğu tespit edildi. Lamina proplea ve epitel tabakasında hücre sayısı artmıştı. Aynı zamanda, kontrol grubuna benzer şekilde lamina propleada lökositlere rastlandı (Şekil 4-27 ve Şekil 4-28).

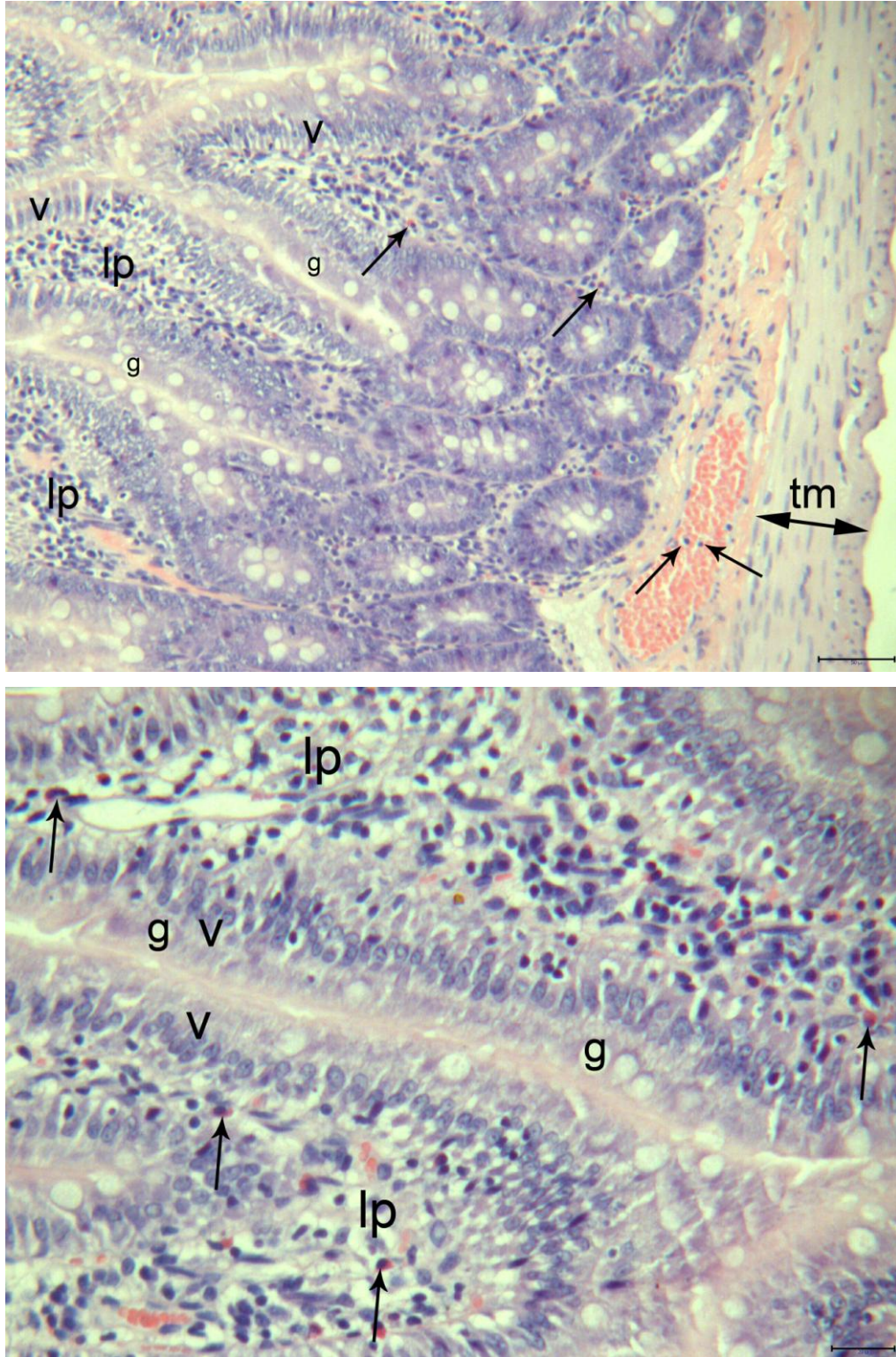


**Şekil 4-21: Kontrol grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu**  
villus (V), lamina propra (lp), tunika muskularis (tm), goblet hücreleri (g) ve lökositler (→). HE,  
Bar: 50 µm, 20 µm.



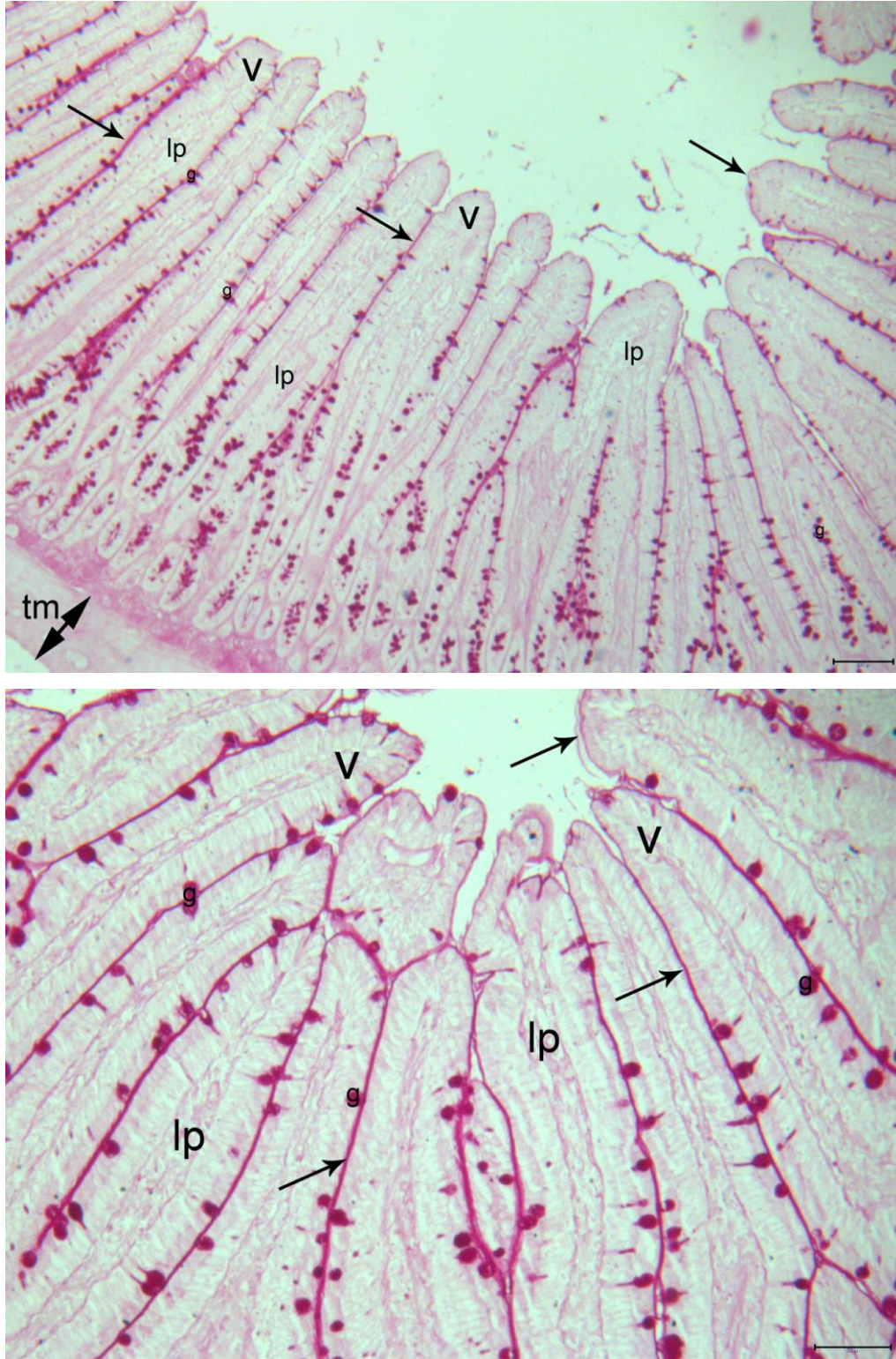
**Şekil 4-22: Kontrol grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu**

villus epitelinde çizgili kenar (→), lamina proprea (lp), tunika muskularis (tm) ve goblet hücreleri (g). PAS,  
Bar: 100 µm, 50 µm.



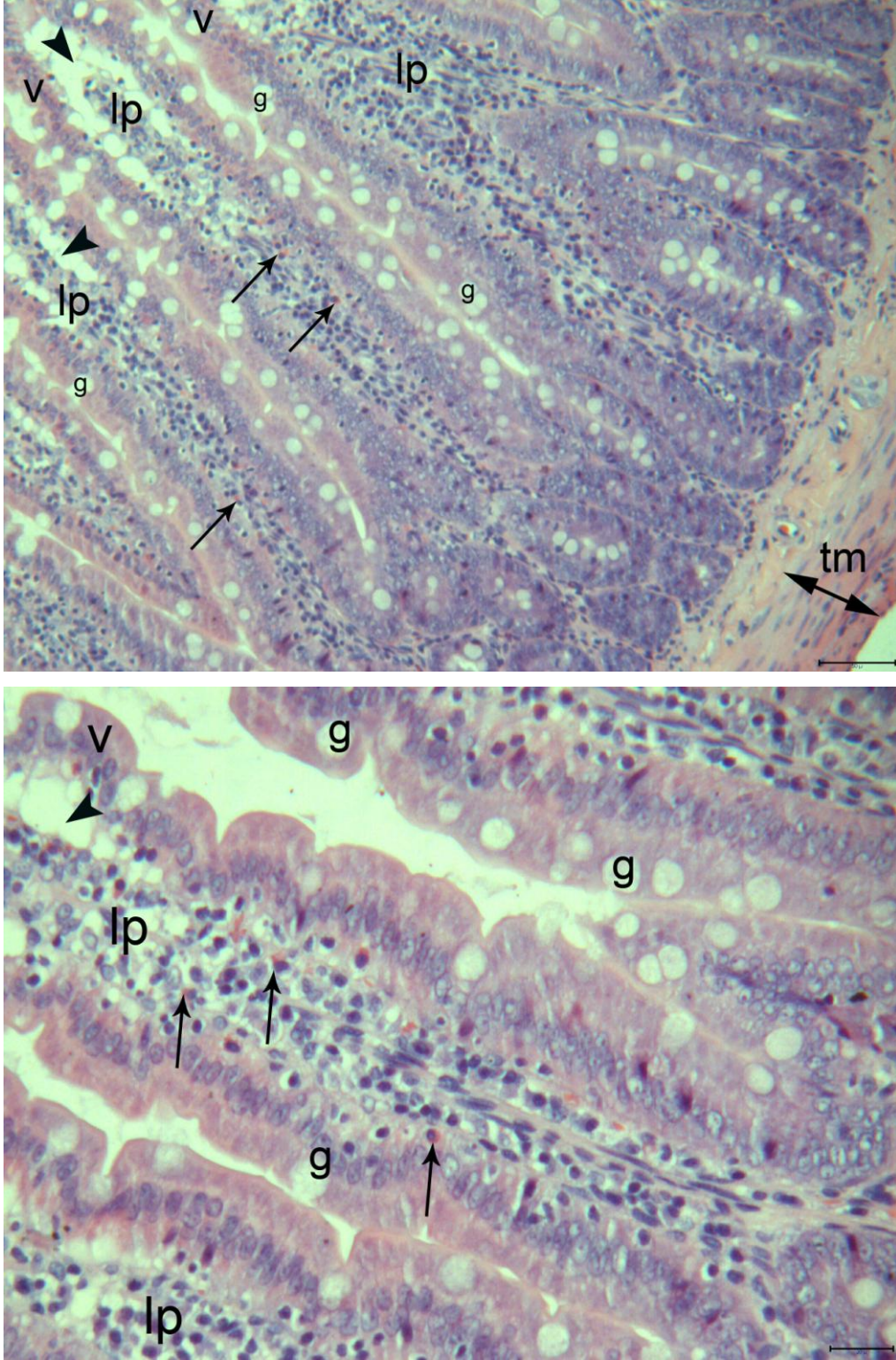
**Şekil 4-23: YEY grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu**

villus (V), lamina proprea (lp), tunika muskularis (tm), goblet hücreleri (g) ve lökositler (→). HE,  
Bar: 50 µm, 20 µm.



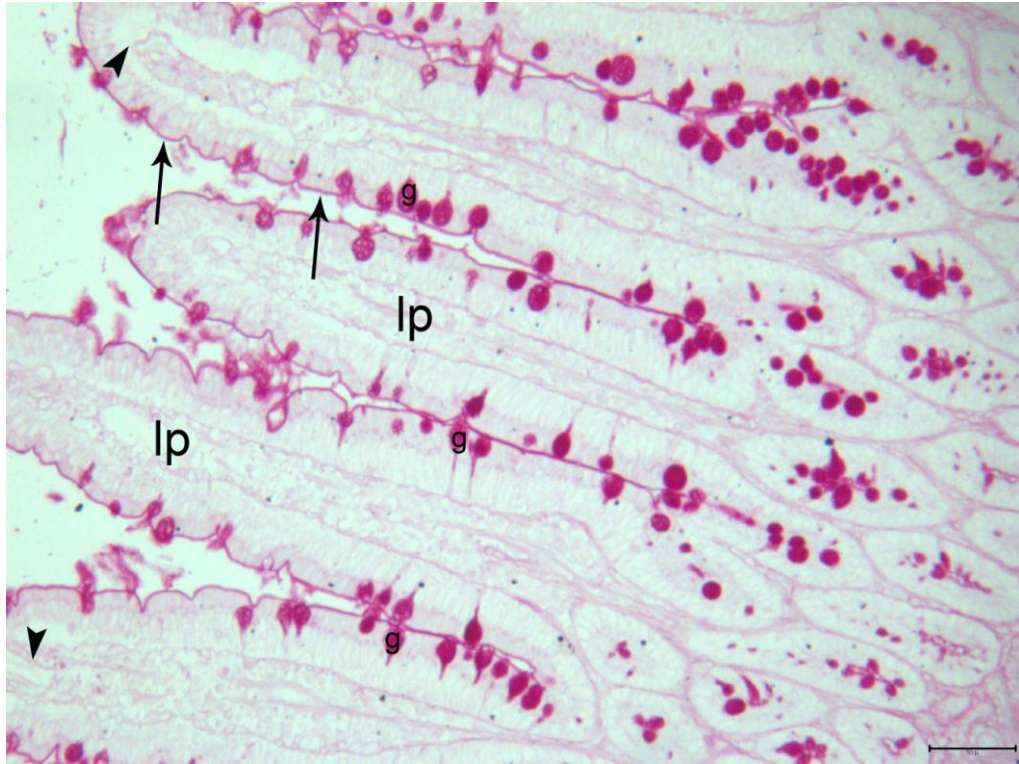
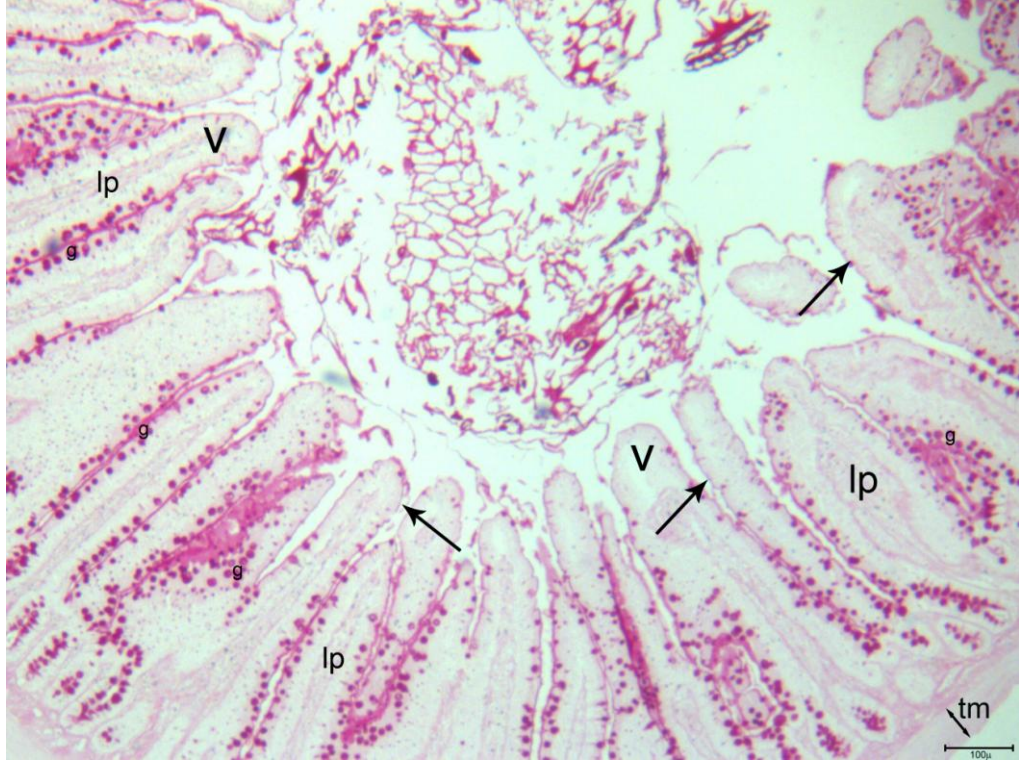
**Şekil 4-24: YEY grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu**

villus epitelinde çizgili kenar (→), lamina proprea (lp), tunika muskularis (tm) ve goblet hücreleri (g). PAS,  
Bar: 100 µm, 50 µm.



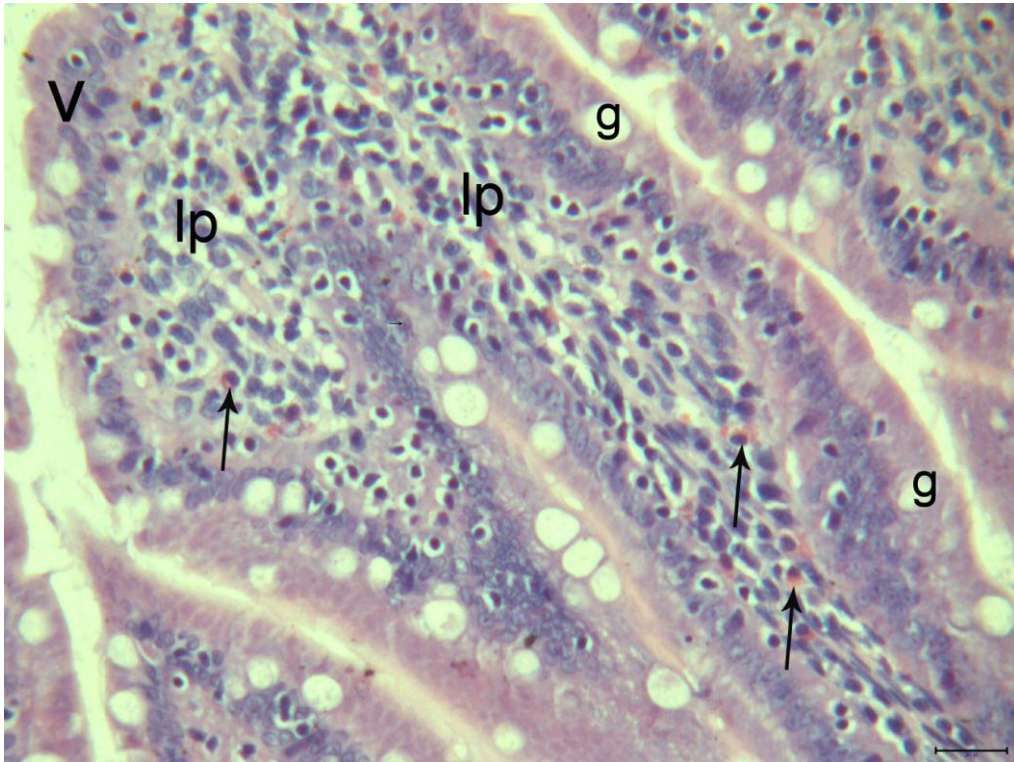
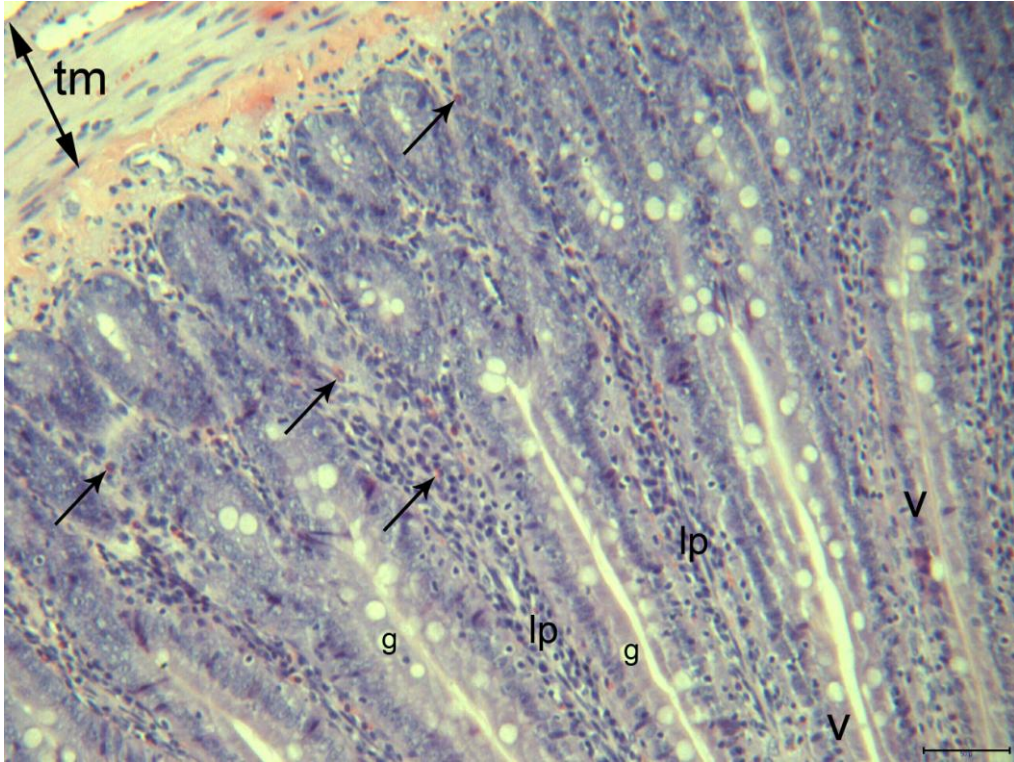
**Şekil 4-25: YYY+PLE grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu**

villus (V), lamina propria (lp) düzensizlikler (►), tunika muskularis (tm), goblet hücreleri (g) ve lökositler (→).  
HE, Bar: 50 µm, 20 µm.



**Şekil 4-26: YYY+PLE grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu**

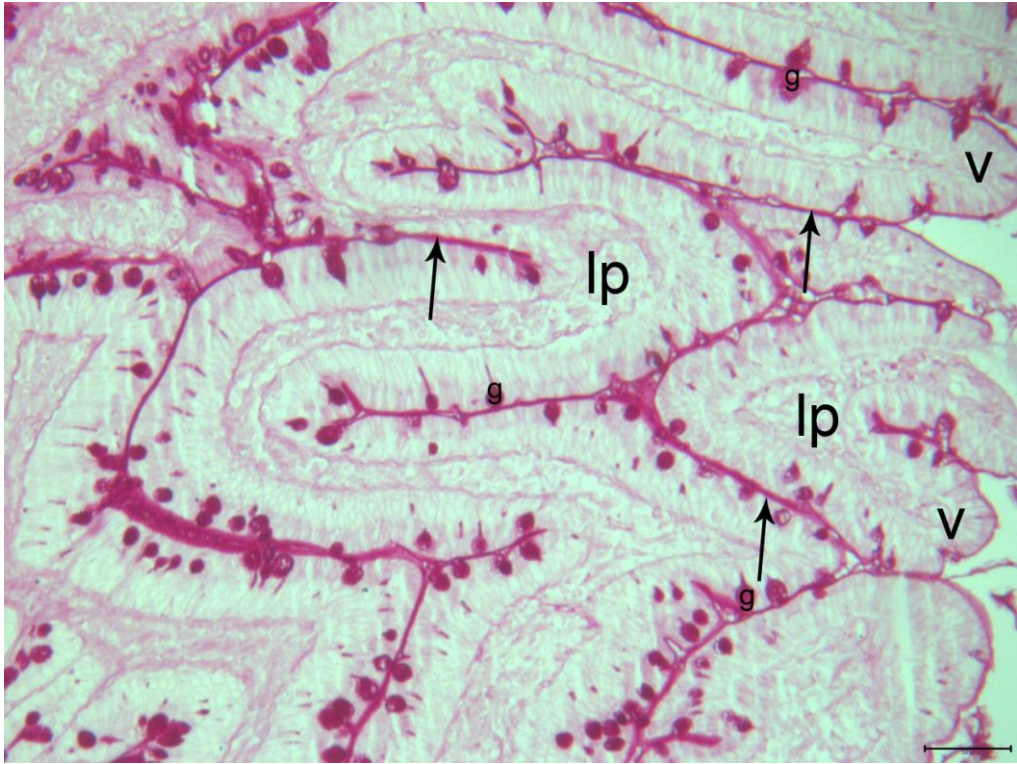
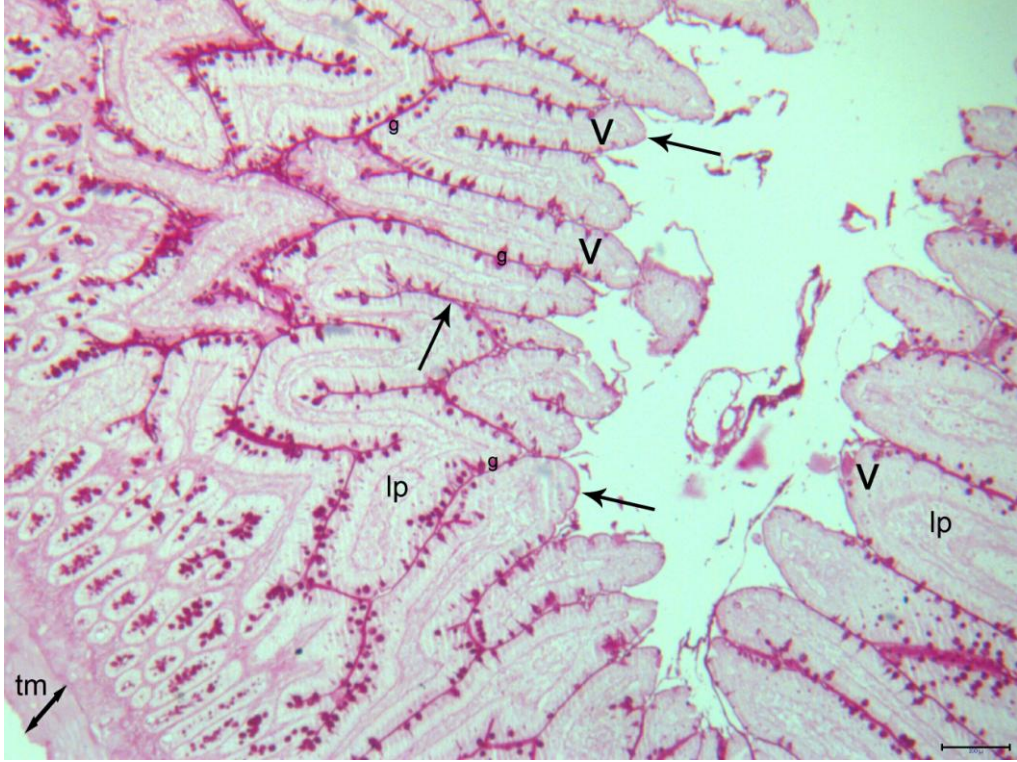
villus epitelinde çizgili kenar (→), lamina propria (lp) düzensizlikler (▶), tunika muskularis (tm) ve goblet hücreleri (g), PAS, Bar: 100 μm, 50 μm.



**Şekil 4-27: K+PLE grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu**

villus (V), lamina propria (lp), tunika muskularis (tm), goblet hücreleri (g) ve lökositler (→). HE,  
Bar: 50 µm, 20 µm.





**Şekil 4-28: K+PLE grubundaki hayvanların ince bağırsak dokusu**

villus epitelinde çizgili kenar (→), lamina propra (lp), tunika muskularis (tm) ve goblet hücreleri (g). PAS,  
Bar: 100 µm, 50 µm.

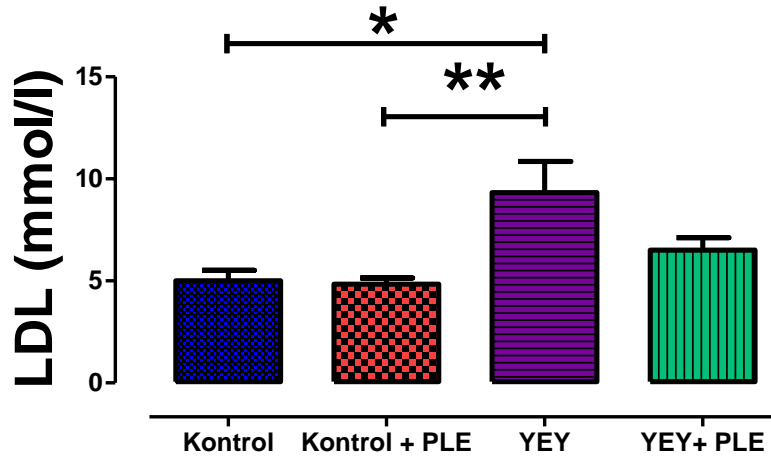
### 4.2.3. Biyokimyasal Bulgular

Deney sonunda kuyruklarından kan alınarak glukometre ile ölçülen glukoz seviyelerine göre; YEY ile beslenen sıçanlarda kan glukozunun anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlendi (\* $p < 0.05$ ). Bununla beraber PLE, kontrol hayvanlarda kan glukozunu anlamlı bir düzeyde artırmazken ( $p > 0.05$ ), YEY ile beslenen sıçanların kan glukozlarını düşürdüğü belirlendi ( $p > 0.05$ ; kontrole göre) (Tablo 4-7).

**Tablo 4-8: Gruplara ait kan glukoz değerleri**

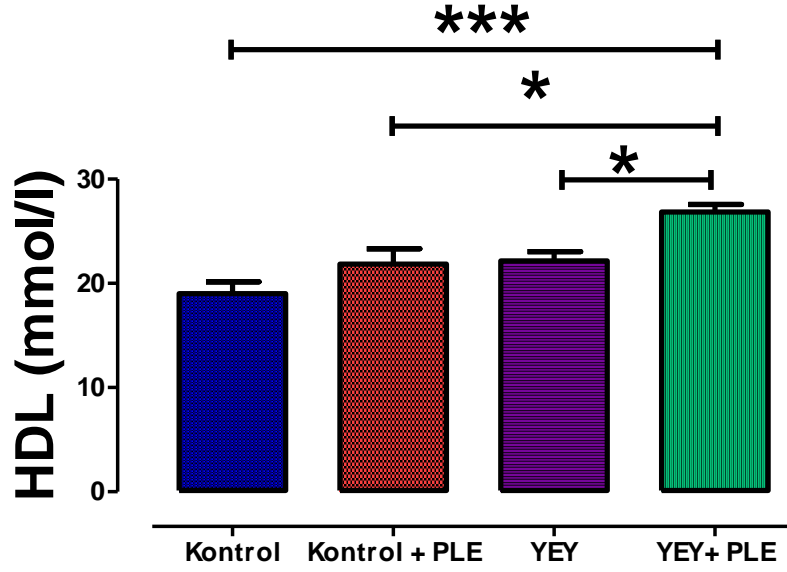
	Kontrol	Kontrol + PLE	YEE	YEE + PLE
Kan glukoz (mmol/l)	93.8 $\pm$ 7	112.8 $\pm$ 8	117.3 $\pm$ 4*	100.8 $\pm$ 3

LDL değerlerine bakıldığında, Kontrol ve K+PLE gruplarında değişiklik olmadığı, fakat YEE gruplarında beslenmeyle artan LDL seviyesinin PLE uygulanmış YEE+PLE grubunda azaldığı gözlemlendi (Şekil 4-29).



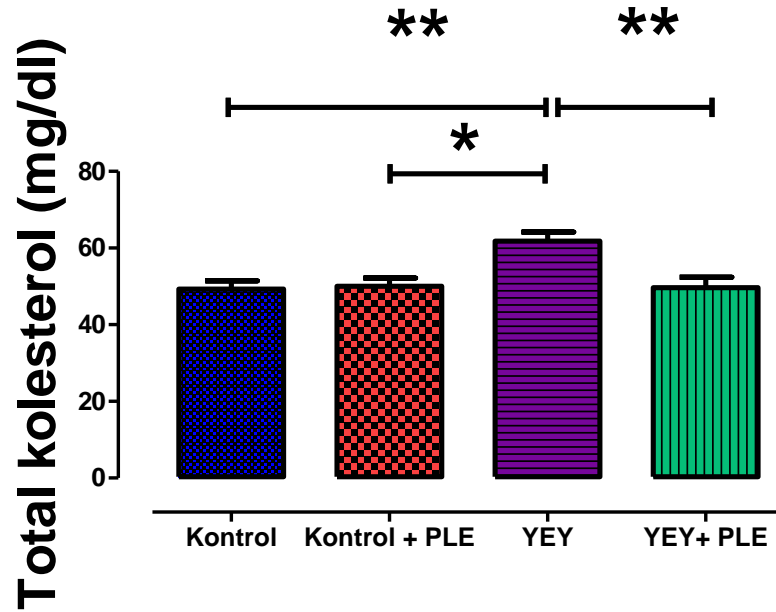
**Şekil 4-29: Tüm gruplara ait LDL Kolesterol düzeyleri**

Tüm gruplardaki HDL değerleri karşılaştırıldığında; hem kontrollerde hemde YEE besin alanlarda istatistiksel anlamlılık yok iken YEE beslenenlere PLE uygulanmasının YEE gruplarıyla karşılaştırıldığında HDL'yi arttırdığı tespit edildi (Şekil 4-30).



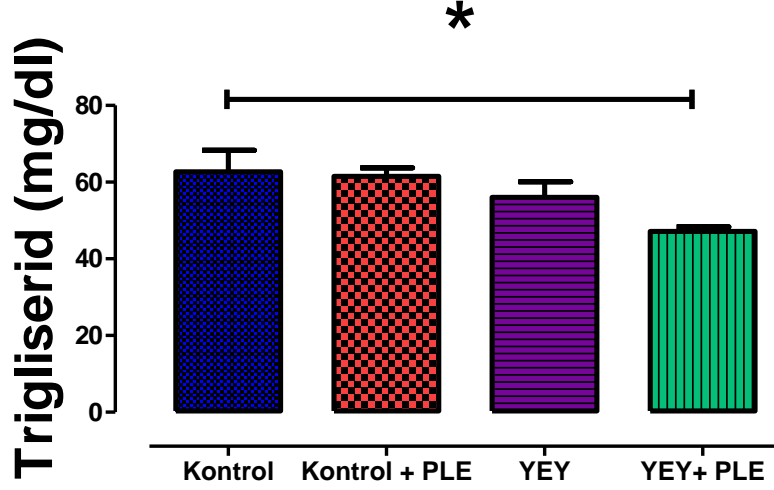
Şekil 4-30: Tüm gruplara ait HDL Kolesterol düzeyleri

Total kolesterolde seviyeleri değerlendirildiğinde; Yüksek enerjili diyet ile beslenenlerde artarken, YEY+PLE grubundaki hayvanlarda azalma görüldü. Kontrol ve K+PLE grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında ise bir değişim gözlemlenmedi (Şekil 4-31).



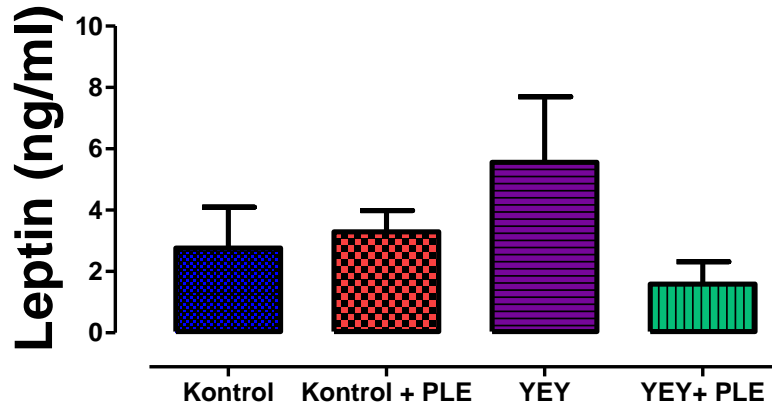
Şekil 4-31: Tüm gruplara ait Total Kolesterol düzeyleri

Trigliserid düzeylerinin ise YEY+PLE grubuna infüzyon uygulanması ile kontrol değerinin de altına indiği gözlemlendi (Şekil 4-32).



Şekil 4-32: Tüm gruplara ait Trigliserid düzeyleri

Leptin hormonu seviyeleri tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında; YEY gruplarında yüksek enerjili beslenme ile artan seviyenin infüzyon uygulanması sonucu anlamlı olmasa da bir azalma gösterdiği tespit edildi (Şekil 4-33).



Şekil 4-33: Tüm gruplara ait Leptin düzeyleri

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışma, İstanbul Ayazağa Köyü sakinleri tarafından zayıflamada kullanıldığı öğrenilen *Phillyrea latifolia* L. bitkisinin etken madde ve biyolojik aktivitesinin incelenmesi amacıyla planlanmıştır.

Zayıflama amacıyla bitkinin yapraklarından çay yaparak içen ve 15-20 kg verdiğini iddia eden kişi ile görüşülmüş, bitkinin ilk örnekleri kendisi ile birlikte toplanmıştır. *Phillyrea latifolia* L. olarak isimlendirilen bitkinin herbaryum örnekleri İSTE (İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu)'ye verilmiştir (İSTE NO: 93420). Her dem yeşil olan *Phillyrea latifolia* L. örneklerinde etken maddelerinin teşhisi, elde edilmesi ve yapılarının tayin edilmesine yönelik Farmakognozik çalışmalar Fitokimyasal Bölümü oluşturmuştur.

Fitokimyasal bölümde, uygun biçimde kurutulan ve toz edilen *Phillyrea latifolia* L. yapraklarından Soxhlet apereyinde EtOH ile hazırlanan ham ekstreden kloroform ve etil asetat ekstraktları elde edilmiştir. Madde içeriğinin fazla olması nedeniyle etil asetat ekstresi ile çalışılmış, VLC ve kromatotron ayırımları sonunda bir flavonoit türeviden olan Luteolin-7-O-glikozit ile bir fenolik asit olan Klorojenik asit elde edilip spektral analizlerle yapıları ispatlanmıştır. Ayrıca Verbaskozit ve  $\beta$ -Hidroksiakteozit olduğu düşünülen iki fenilpropanoit bileşik de izole edilmiş fakat <sup>1</sup>H NMR spektrumu sonuçlarına bakıldığında bu bileşiklerin yeteri kadar saflıkta olmamalarından dolayı temizlenerek, ileri spektroskopik analizlerle yapılarının kesinleştirilmesine yönelik çalışmaya devam edilmesine karar verilmiştir. Elde edilen ve yapısı belirlenen fenolik bileşikler; diğer fenolik bileşikler gibi antioksidan etkilidirler (Kähkönen ve ark. 1997).

Biyolojik çalışmalarında ise, yüksek enerjili yem ile kilo aldırılmasına ve *Phillyrea latifolia* L. yapraklarından hazırlanan infüzyonun uygulanmasına göre 4 hayvan grubu oluşturulmuş ve bu gruplar arasında tüketilen besin miktarı, ağırlık değişimleri, histolojik bulgular ve biyokimyasal parametreler karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Hayvanların her birinden alınan karaciğer ve ince bağırsak dokularında histolojik değişimler gözlemlenmiştir. Yüksek enerji ile beslenen hayvanlarda sinuzoid hücrelerinin genişlemiş, sitoplazmalarda eozin içermeyen bölgelerin olması damar

endotellerinde düzensizlikler olması, lökosit ve inflamasyon alanlarına rastlanması, yüksek enerjili diyet ve hayvansal yağ uygulamasının karaciğer metabolizmasını etkileyerek damarlarda ve hücrelerde değişikliğe yol açtığı, muhtemelen boyanmayan alanların yağlanmayı gösterdiği düşünülebilir (Gaiva ve ark. 2003).

Ayrıca rastlanan lökositler ve inflamasyon alanlarının bozulan endotel ve yağ nedeniyle ortaya çıkması mümkündür (Shoelson ve ark. 2007). Benzer şekilde bu gruba ait hayvanların ince bağırsak kesitlerinde lökositlere rastlanması burada da inflamasyon oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca kas tabakasının incelmış olması uygulanan yüksek kalorili ve yağlı besinin sindirim esnasında bağırsağın aktivitesi (hareket) nedeniyle kastaki gevşemelere bağlı olduğu söylenebilir (Doyle ve ark. 2010).

İnce bağırsaklarda glikokaliksin görüntülenebilmesi için uygulanan PAS reaksiyonu kontrol gruplarıyla benzerdir. Bu nedenle yağlı ve yüksek enerjili beslenmenin hücrelerin yüzeyinde yer alan glikoproteinleri etkilemediği görülmüştür.

Yüksek enerjili yem ile beslenen hayvanlara PLE (YEY+PLE) uygulanması hem karaciğerde hem de ince bağırsakta meydana gelen hücresel değişikliklerde bir farklılık göstermezken her iki dokuda da hücre sayılarında bir artışa neden olmuştur. Muhtemelen PLE proliferasyona neden olabilmektedir. Ancak daha ayrıntılı olarak çalışılması gerekmektedir. Ayrıca bu gruptaki hayvanların ince bağırsaklarında artan PAS reaksiyonu, hücre yüzeylerinde glikokaliksin kalınlaştığını göstermektedir.

Sadece PLE uygulanan hayvanlarda (K+PLE) da hücrelerin daha küçük ve çok sayıda olması PAS reaksiyonunun diğer 3 gruptan fazla olması bu bitkinin rejenerasyon yeteneği olabileceğine işaret etmektedir.

Yüksek enerjili ve yağlı beslenen hayvanlar beslenme süresince diğer gruplara nazaran çok fazla besin tüketmişlerdir. Ancak PLE uygulanan hayvanlarda besin tüketiminde artış görülmemiştir. Bu da bitkinin besin alımını bir miktar yavaşlatabileceğini düşündürmektedir. Besin alımına paralel olarak hayvanların ağırlıkları 5 hafta sonunda bütün gruplarda artmıştır ancak YEY beslenenler daha ağır, PLE verilenler ise kontrol hayvanların ağırlıklarına yakın bulunmuştur. Ancak sonuçların istatistiksel açıdan anlamlı olmamasından dolayı PLE (*Phillyrea latifolia* yaprak infüzyonu)'nin zayıflatma özelliği olduğunu kesin bir şekilde söyleyemeyiz.

Yüksek enerjili beslenen hayvanların kan glukoz değerlerinin artması PLE verilenlerde kontrol grubuna benzemesi tamamen yüksek kalorili ve fazla beslenme ile ilgili olarak ortaya çıkmaktadır.

LDL, HDL, Trigliserid ve Total kolesterol açısından deney hayvanlarını karşılaştırdığımız zaman; ateroskleroz ve yağlanma ile ilgili olan LDL'nin yüksek kalorili diyetle beslenen hayvanlarda anlamlı olarak artması beklenen bir durumdu.

Kontrol ve Kontrol PLE'de değişmemesi, ancak YEY+PLE grubunda, YEY besin alanlarda yükselmiş LDL'yi düşürmüş olması PLE'nin bu açıdan yararlı olabildiğini göstermektedir.

HDL değerlerine bakıldığında ise hem kontrollerde hem de YEY besin alanlarda istatistiksel anlamlılık yok iken YEY beslenenlere PLE verilmesi HDL'yi arttırmıştır. Bu grupta HDL'nin artmış, LDL'nin azalmış olması yüksek kalorili ve yağlı beslenmenin neden olabileceği ateroskleroz riskini azaltabileceğini ortaya koymaktadır.

Total kolesterolde buna bağlı olarak anlamlı değişiklik göstermiştir. Yüksek enerjili diyet ile artarken, YEY+PLE'lilerde bitki ile azalması, kontrol hayvanlarda infüzyonun total kolesterolü değiştirmemesi PLE'nin bu açıdan da yararlı olduğunu göstermiştir (Janakat ve Al-Merie 2002).

Karaciğer yağlanmasının belirteci olan Trigliserid düzeyi de YEY ile beslenenlere PLE verilmesi ile kontrol değerinde altına inmiştir.

Yağ dokuda sentezlenen bir hormon olan leptin yüksek enerjili beslenme ile artarken bitki verilenlerde anlamlı olmasa da bir azalma göstermiştir.

Bu veriler altında *Phillyrea latifolia* L. bitkisinden elde edilen infüzyonun yağ metabolizmasında rolü olabildiğini belirtebiliriz. Vücutta yağ metabolizması üzerindeki bu rolü ile kilo kontrolünde umut veren bir doğal kaynak olarak değerlendirilmesi için yaprakların etken maddeleri üzerindeki araştırmaları geliştirmek ve derinleştirmek gerekmektedir. Bitkinin yeniden daha fazla miktarda toplanarak elde edilecek farklı ekstre ve fraksiyonlarının biyolojik aktivitesine bakılması ve en etkin olan fraksiyonların etken maddelerinin izolasyonu ve yapı tayinlerinin yapılması şeklinde yeni bir araştırma projesinin hazırlanması çok yerinde olacaktır. Alınacak sonuçlarla, tüm dünyada giderek artan obezitede kilo kontrolüne destek verecek Türkiye'den bir bitkisel ürün geliştirilebilecektir.

## KAYNAKLAR

Agati, G., Galardi, C., Gravano, E., Romani, A. & Tattini, M. (2002). Flavonoid distribution in tissues of *Phillyrea latifolia* L. leaves as estimated by microspectrofluorometry and multispectral fluorescence microimaging. *Photochemistry and Photobiology*, **76**(3), 350-360.

Ahima, R. S. & Osei, Y. S. (2004). Leptin signaling. *Physiology & Behavior*, **81**, 223-241.

Altunkaynak, Z. (2005). Effects of high fat diet induced obesity on female rat livers (a histochemical study). *European Journal of General Medicine*, **2**(3), 100-109.

Altunkaynak, B. Z., Özbek, E. ve Altunkaynak, M. E. (2007a). A stereological and histological analysis of spleen on obese female rats, fed with high fat diet. *Saudi Medical Journal*, **28**(3), 353-357.

Altunkaynak, B. Z. & Özbek, E. (2007b). Obezite: Nedenleri ve tedavi seçenekleri. *Dicle Tıp Dergisi*, **34**(2), 144-149.

Camarda, L., Di Stefano, V., Grisafi, F. & Lentini, F. (2004). Volatile compounds of the fresh fruits of *Phillyrea latifolia* L. *Rivista Italiana Eppos*, **37**, 27-30.

Carretero, C. R., Lanza, A. D., Matellano, L. F., Sanchez, A. R. & Castillo, L. V. (2001). Phytochemical analysis of *Phillyrea latifolia* L., a new source of oleuropeoside. *Journal of Biosciences*, **56**(5), 353-356.

Cazin, F. J. (1997). *Traitê pratique & raisonnê des plantes mêdicinales indigênes*, Paris. *éditions de l'Envol*, 830-831.

Cefalu, T. V., Bell-Farrow, A. D., Wang, Z. O., King, T., Morgan, T. & Terry, J. G. (1999). Effect of chromium picolinate on insulin sensitivity in vivo. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, **12**, 71-83.

Cha, Y. S. (2008). Effect of L-carnitine on obesity, diabetes, and as an ergogenic acid. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, **17**, 306-308.

Cha, H. J., Park, M. T., Chung, H. Y., Kim, N. D., Sato, H., Seiki, M. & Kim, K. W. (1998). Ursolic acid-induced down-regulation of MMP-9 gene is mediated through



the nuclear translocation of glucocorticoid receptor in HT1080 human fibrosarcoma cells. *Onco Gene*, **16**, 771-778.

Cherniack, E. P. (2008). Potential application for alternative medicine to treat obesity in an aging population. *Alternative Medicine Review*, **13**, 34-42.

Choi, H., Eo, H., Park, K., Jin, M., Park, E. J., Kim, S. H. & Park, J. E. (2007). A water-soluble extract from *Cucurbita moschata* shows anti-obesity effects by controlling lipid metabolism in a high fat diet-induced obesity mouse model. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **359**, 419-425.

Damtoft, S., Franzyk, H., & Jensen, S. R. (1993). Biosynthesis of secoiridoid glucosides in oleaceae. *Phytochemistry*, **34(5)**, 1291-1299.

Davis, P. H. (1978). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Vol. 6*, Edinburgh, Edinburgh University Press. 145-158.

Diaz, A., Martinez, M., Fernandez, L., Recuero, C., Willaescusa, L., Silvan, A., Bermejo, P. (2000). In Vitro Anti-Inflammatory Activity of Iridoids and Triterpenoid Compounds Isolated from *Phillyrea latifolia* L.. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **23(11)**, 1307-1313.

Diaz Lanza, A., Martinez, M., Matellano, L., Jarretero, C., Castillo, L., Sen, A. Benito, P. (2001). Lignan and phenylpropanoid glycosides from *Phillyrea latifolia* and their in vitro anti-inflammatory activity. *Planta Medica*, **67**, 219-223.

Doyle, D., Ashburn, D. O., & Reed, M. J. (2010). Gastrointestinal system and obesity. *Critical Care Clinics*, **26(4)**, 625-627.

Es-Saady, D., Simon, A., Ollier, M., Maurizis, J. C., Chulia, A. J. & Delage, C. (1996). Inhibitory effects of ursolic acid on B16 proliferation through cell cycle arrest. *Cancer Letter*, **106(2)**, 193-197.

Gaiva, M. H., Couto, R. C., Oyama, L. M., Couto, G. E., Silveira, V. L., Ribeiro, E. B., & Nascimento, C. M. (2003). Diets rich in polyunsaturated fatty acids: effect on hepatic metabolism in rats. *Nutrition*, **19(2)**, 144-149.

Gardiner, S. M., Kemp, P. A., March, J. E., Bennett, T. (2000). Regional haemodynamic effects of recombinant murine and human leptin in conscious rats. *British Journal of Pharmacology*, **130**, 805-830.

Garnier, G. (1961). B`ezanger-Beauquesne L, Debraux G. Ressources m`edicinales de la flore française, Paris. Vigot Frères Éditeurs, 991-993.

Hosokawa, N., Naganawa, H., Kasahara, T., Hattori, S., Hamada, M., Takeuchi, T. & Yamamoto, S. (1999). Futosine and its derivatives, new nucleoside analogues. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **47(7)**, 1032-1034.

Hsu, H. Y., Yang, J. J., Lin, C. C. (1997). Effects of oleanolic acid and ursolic acid on inhibiting tumor growth and enhancing the recovery of hematopoietic system postirradiation in mice. *Cancer Letters*, **111**, 7-13.

Hussain, H. & Tobji, R. S. (1997). Antibacterial screening of some Libyan medicinal plants. *Fitoterapia*, **68(5)**, 467-470.

Janakat, S. & Al-Merie, H. (2002). Evolution of hepatoprotective effect of *Pistacia lentiscus*, *Phillyrea latifolia* and *Nicotiana glauca*. *Journal of Ethnopharmacology*, **83**, 135-138.

Jensen, S. R., Franzyk, H., Wallander, E. (2002). Chemotaxonomy of the Oleaceae: Iridioids as taxonomic markers. *Phytochemistry*, **60**, 213-231.

Jeong, H. G. (1999a). Inhibitions of cytochrome P450 2E1 expression by oleanolic acid: Hepatoprotective effects against carbon tetrachloride-induced hepatic injury. *Toxicology Letters*, **105**, 215-222.

Jeong, T. S., Hwang, E. I., Lee, H. B., Lee, E. S., Kim, Y. K., Min, B. S. & Bae, K. H. (1999b). Chitin synthase II inhibitory activity of ursolic acid, isolated from *Crataegus pinnatifida*. *Planta Medica*, **65(3)**, 261-262.

Joyal, V. S. (2004). A perspective on the current strategies for the treatment of obesity. *Current Drug Targets CNS Neurological Disorders*, **3**, 341-356.

Kähkönen, M. M., Hopia, A. I., Vuorela, H. J., Rauha, J. P., Pihlaja, K., & Heinonen, M. (1997). Antioxidant Activity of Plant Extracts Containing Phenolic Compounds. *Journal of Agriculture Food Chemistry*, **47(10)**, 3954-3962.

Kapil, A., & Sharma, S. (1995). Effect of Oleanolic acid on complement in adjuvant-and Carrageenan-induced inflammation in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **47(7)**, 585-587.

Kashiwada, Y., Wang, H. K., Nagao, T., Kitanaka, S., Yasuda, I., Fujioka, T. & Yamagishi, T. (1998). Anti-AIDS agents. 30. Anti-HIV activity of oleanolic acid, pomolic acid, and structurally related triterpenoids. *Journal of Natural Products*, **61**(9), 1090-1095.

Koçyiğit, M. (2006). Wild plants used as medicinal purpose in Yalova (Northwest Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Science*, **3**, 91-103.

Kokta, T. A., Dodson, M. V., Gertler, A. & Hill, R. A. (2004). Intercellular signaling between adipose tissue. *Domestic Animal Endocrinology*, **27**, 303-331.

Larsen, T. M., Toubro, S. & Astrup, A. (2003). Efficacy and safety of dietary supplements containing CLA for the moment of obesity: evidence from animal and human studies. *Journal of Lipid Research*, **44**, 2234-2241.

Li, Y., Matsuda, H., & Yoshikawa, M. (1999). Effects of oleanolic acid glycosides on gastrointestinal transit and ileus in mice. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **7**, 1201-1205.

Li, J. J., Huang, C. J. & Xie, D. (2008). Antiobesity effects of conjugated linoleic acid, decosahexaenoic acid, and eicosapentaenoic acid. *Molecular Nutrition & Food Research*, **52**, 631-645.

Liu, J., Liu, Y., Mao, Q. & Klaasen, C. D. (1994). The effects of 10 triterpenoid compounds on experimental liver injury in mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, **22**, 34-40.

Liu, J. (1995). Pharmacology of oleanolic and ursolic acid. *Journal of Ethnopharmacology*, **49**(2), 57-68.

Liu, J., Liu, Y., Parkinson, A. & Klaassen, C. D. (1996). Effect of oleanolic acid on hepatic toxicant-activating and detoxifying systems in mice. *Cancer Letters*, **106**(2), 193-197.

Longo, L., Scardino, A. & Vasapollo, G. (2007). Identification and quantification of anthocyanins in the berries of *Pistacia lentiscus* L., *Phillyrea latifolia* L. and *Rubia peregrina* L.. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, **8**, 360-364.

Manez, S., Recio, M. C., Giner, R. M. & Rios, J. L. (1997). Effect of selected triterpenoids on chronic dermal inflammations. *European Journal of Pharmacology*, **334**, 103-105.

Matsuda, H., Li, Y., Murakami, T., Matsumura, N., Yamahara, J. & Yoshikawa, M. (1998). Antidiabetic principles of natural medicines III. Structure-related inhibitory activity and action mode of oleanolic acid glycosides on hypoglycemic activity. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **46(9)**, 1399-1403.

Meriçli, F. (2009). Sağlıklı zayıflamada bitkisel ürünler. *Fitomed*, **8**, 24-29.

Merzouki, E., Derfoufi, F. E., Aallali, A. E. & Mesa, J. M. (1997). Wild medicinal plants used by local Bouhmet population (Morocco). *Fitoterapia*, **68(5)**, 444-460.

Moro, C. O. & Basile, G. (2000). Obesity and medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, **71**, 73-82.

Movsumov, I. S., Aliev, A. M. & Kerimov, Y. B. (1984). Components of *Phillyrea latifolia* leaves. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 265-266.

Muoio, D. M. & Dohm, G. L. (2002). Peripheral metabolic actions of leptin. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, **16(4)**, 653-666.

Nishibe, S., Sardari, S., Kodama, A., Horita, K., Kudo, M., Koike, K. & Nikaido, T. (1997) Constituents of bark of *Fraxinus americana*. *Natural Medicine*. **51(5)**, 482-485.

Pang, J., Choi, Y. & Park, T. (2008). *Ilex paraguariensis* extract ameliorates obesity induced by high-fat diet: Potential role of AMPK in the visceral adipose tissue. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **476**, 178-185.

Park, H. J., Lee, M. S., Lee, K. T., Sohn, I. C., Han, Y. N. & Miyamoto, K. (1999). Studies on constituents with cytotoxic activity from the stem bark of *Syringa velutina*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **47(7)**, 1029-1031.

Pieroni, A., Huang, Y., Vilietinck, A. J. & Heimler, D. (1998). Anticomplementary activity of extractives from *Phillyrea latifolia* leaf. *Fitoterapia*, **69**, 469-470.

Pieroni, A., Pachaly, P., Huang, Y., Van Poel, B. & Vlietinck, A. J. (2000a). Studies on anti-complementary activity of extracts and isolated flavones from *Ligustrum vulgare* and *Phillyrea latifolia* leaves (Oleaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, **70**, 213-217

Pieroni, A. & Pachaly, P. (2000b). An ethnopharmacological study on common privet (*Ligustrum vulgare*) and phillyrea (*Phillyrea latifolia*). *Fitoterapia*, **71**, 89-94.

Quere, L., Wenger, T. & Schramm, H. J. (1996). Triterpenes as potential dimerization inhibitors of HIV-1 protease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **227(2)**, 484-488.

Ruprah, H., Mant, T. K. & Flanagan, R. J. (1985). Acute carbon tetrachloride poisoning in 19 patients: implications for diagnosis and treatment. *Lancet*, **I**, 1027-1029.

Satman, I., Yılmaz, T. & Şengül, A. (2002). Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. Results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, **25**, 1551-1556.

Singh, G. B., Singh, S., Bani, S., Gupta, B. D. & Banerjee, S. K. (1992). Anti inflammatory activity of oleanolic acid in rats and mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **44(5)**, 456-458.

Shoelson, S. E., Herrero, L., & Naaz, A. (2007). Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, **132(6)**, 2169-2180.

Solinas, G., Summermatter, S., Mainieri, D., Gubler, M., Pirola, L. & Wymann, M. (2004). The direct effect of leptin on skeletal muscle thermogenesis is mediated. *FEBS Letters*, **577**, 539-544.

Sözer, U., Dönmez, A. A. & Meriçli, A. H. (2006). Constituents from the leaves of *Crataegus davisii* Browicz. *Scientia Pharmaceutica*, **74**, 203-208.

Süzgeç, S., Meriçli, A. H., Houghton, P. J. & Çubukçu, B. (2005). Flavonoids of *Helichrysum compactum* and their antioxidant and antibacterial activity. *Fitoterapia*, **76**, 269-272.

Sweeney, G. (2002). Leptin signalling. *Cellular Signalling*, **14**, 655-663.

Tanker, N., Koyuncu, M. & Coşkun, M. (2004). *Farmasötik Botanik*. Ankara, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları. **88**.

Tattini, M., Gravano, E., Pinelli, P., Mulinacci, M. & Romani, A. (2000). Flavonoids accumulate in leaves and glandular trichomes of *Phillyrea latifolia* exposed to excess solar radiation. *New Phytologist*, **148**, 69-77.

Tuzlacı, E. (2006). *Şifa Niyetine (Türkiye'nin bitkisel halk ilaçları)*. İstanbul, Alfa Yayınları. 247.

Tuzlacı, E. & Bulut, G. (2007). Turkish folk medicinal plants, Part VII: Ezine (Çanakkale). *İstanbul Eczacılık Fakültesi Mecmuası*, **39**, 39-51.

Visioli, F., Bellosta, S. & Galli, C. (1998a). Oleuropein, the bitter principle of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages. *Life Sciences*, **62**, 541-546.

Visioli, F., Bellomo, G. & Galli, G. (1998b). Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **247**, 60-64.

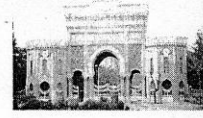
WHO (2011, Mart) *Obesity and overweight*. Erişim 05.04.2011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.

Zhang, Y. & Scarpace, P. J. (2006). The role of leptin. in leptin resistance and obesity. *Physiology & Behavior*, **88**, 249-256.

## ETİK KURUL KARARI



T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 114

27/ 08/2009

Sn. Prof. Dr. Filiz MERİÇLİ  
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Karar No: 103  
Başvuru Tarihi: 10/08/2009

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Araştırma Gör. Seçil YAZICI'ya ait "*Phillyrea latifolia* L. Bitkisinin Etken Maddeleri ve Zayıflamada Kullanılışı Üzerine Farmakognozik Araştırmalar" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Alev A. KAYMAZ  
İ. Ü. HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Müjdat UYSAL  
Üye

Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN  
Üye

Prof. Dr. Nuriye AKEV  
Üye

Doç. Dr. Alper YILMAZ  
Üye

Doç. Dr. Mehmet YALTIKIRIK  
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ  
Üye

Avukat Safiye ALTUN  
Üye

Mak. Müh. Seyfettin AVCI  
Üye

İstanbul Üniversitesi  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı  
İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü 34119 Beyazıt-İSTANBUL  
TEL : (0 212) 440 00 00/ 10013  
E mail : hadyek@istanbul.edu.tr

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Seçil	<b>Soyadı</b>	YAZICI
<b>Doğ.Yeri</b>	İstanbul	<b>Doğ.Tar.</b>	01.04.1985
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	52027132158
<b>Email</b>	secilyaz@istanbul.edu.tr	<b>Tel</b>	05433262110

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi A.D.	
<b>Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü	2007
<b>Lise</b>	Ümraniye Anadolu Lisesi	2003

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	İ.Ü. Eczacılık Fak. Farmakognozi A.D.	2008
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	60	

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>	56.263	54.152	52.041
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi
Chem Draw	İyi

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

### Özel İlgi Alanları (Hobileri):