

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİTOTERAPİ ANABİLİM DALI

**PİYASADA ÖLMEZ ÇİÇEK
(*HELICHRYSUM SP.*) OLARAK SATILAN
KURUTULMUŞ BİTKİ ÖRNEKLERİNİN KALİTE
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Dyt. BAŞAK İNSEL

İSTANBUL
2019

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİTOTERAPİ ANABİLİM DALI

**PİYASADA ÖLMEZ ÇİÇEK
(*HELICHRYSUM* SP.) OLARAK SATILAN
KURUTULMUŞ BİTKİ ÖRNEKLERİNİN KALİTE
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Dyt. BAŞAK İNSEL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ERDEM YEŞİLADA

İSTANBUL
2019

TEZ ONAY FORMU

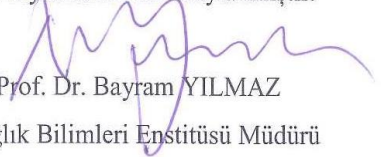
Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program : Fitoterapi Yüksek Lisans Programı
Tez Başlığı : Piyasada ölmez çiçek (*Helichrysum* sp.) olarak satılan kurutulmuş örneklerin kalite parametrelerinin değerlendirilmesi
Tez Sahibi : Başak İnsel
Sınav Tarihi : 25/07/2019

Bu çalışma jürimiz tarafından kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

| | Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu) | İmza |
|----------------|--|---|
| Jüri Başkanı: | Prof. Dr. Erdem Yeşilada Yeditepe Üniversitesi |  |
| Tez danışmanı: | Prof. Dr. Erdem Yeşilada Yeditepe Üniversitesi |  |
| Üye: | Dr. Öğr. Üyesi Hilal Bardakçı Acıbadem Üniversitesi |  |
| Üye: | Dr. Öğr. Üyesi Engin Celep Yeditepe Üniversitesi |  |

ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 31/07/2019 tarih ve 2019/13-37 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Bayram YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN

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

Başak İnsel

31/07/2019



TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde bana yardımcı olan, sabrını ve yardımını hiçbir zaman esirgemeyen, değerli bilgilerini benimle paylaşmaktan çekinmeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onurduğuğum, değerli hocam Prof. Dr. Erdem Yeşilada'ya emeği için çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında zamanını ve bilgilerini benimle paylaşan, desteğini hiç esirgemeyen Eczacılık Fakóltesi görevli teknisyeni Mehmet Ali Oçkun'a ve sınıf arkadaşım Cennet Özyörük'e teşekkür ederim.

Bütün başarılarımın arkasındaki asıl kahramanlar; annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Derslerine katılıp bilgi ve birikimlerini dinleme şansına nail olduğum Eczacılık Fakóltesi'nde ki hocalarıma ve fakóltenin idari personeline sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

| | |
|---|-------------|
| TEZ ONAY FORMU | ii |
| BEYAN | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| İÇİNDEKİLER | v |
| TABLolar DİZİNİ | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | ix |
| KISALTMALAR | xi |
| ÖZET | xii |
| ABSTRACT | xiii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. BOTANİK BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1.1. Asteraceae Familyasının Genel Özellikleri | 3 |
| 2.1.2. <i>Helichrysum</i> L. Cinsinin Genel Özellikleri | 4 |
| 2.1.3. <i>Helichrysum</i> Taksonlarının Yerel İsimleri ve Halk Arasında Kullanımı | 5 |
| 2.1.4. <i>Helichrysum</i> L. Türlerine Ait Tayin Anahtarı (17,18,19) | 9 |
| 2.1.5. <i>Helichrysumarenarium</i> L. | 11 |
| 2.1.5.1. <i>Helichrysum arenarium</i> Türünün Yayılışı Ve Habitatı | 12 |
| 2.1.5.2. <i>Helichrysum arenarium</i> Bitkisinin Kültürü..... | 13 |
| 2.1.6. <i>Helichrysum plicatum</i> L. | 14 |
| 2.1.6.1. <i>Helichrysum plicatum</i> L. Türünün Yayılışı Ve Habitatı | 15 |
| 2.2. FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLER..... | 15 |
| 2.2.1. Flavonoitler..... | 16 |
| 2.2.2. Fenolik Asitler | 16 |
| 2.2.3. Fitalitler-Kumarinler ve Pironlar | 16 |
| 2.2.4. Steroller | 16 |
| 2.2.5. Yağ Asitleri | 16 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.6. Diğer Bileşenler | 17 |
| 2.3. BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI | 17 |
| 2.3.1. Spazmolitik Etki | 18 |
| 2.3.2. Diüretik Etki | 18 |
| 2.3.3. Sitotoksik ve Genotoksik Etki | 19 |
| 2.3.4. Antifungal Aktivite | 20 |
| 2.3.5. Antioksidan Aktivite | 21 |
| 2.3.6. Antibakteriyel ve Antimikrobal Aktivite | 21 |
| 2.3.7. Anti-enflamatuvar Aktivite | 23 |
| 2.3.8. Antidiyabetik Aktivite | 23 |
| 2.3.9. Diğer Aktiviteler | 24 |
| 2.4. KULANILIŞI | 24 |
| 2.4.1. Halk İlacı Olarak (Geleneksel) kullanımı | 24 |
| 2.4.2. Kontrendikasyonlar | 25 |
| 2.4.3. Uyarılar/Önlemler | 25 |
| 2.4.4. Yan Etkiler ve Toksikite | 26 |
| 2.4.5. İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler | 26 |
| 2.4.6. Dozaj ve Doz Aşımı | 26 |
| 3. MATERYAL VE YÖNTEM | 27 |
| 3.1. Materyal | 27 |
| 3.1.1. Makroskobik inceleme | 28 |
| 3.1.2. Mikroskobik inceleme | 28 |
| 3.1.3. Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (YPİTK; HPTLC) | 29 |
| 3.1.4. Yabancı Madde Tayini | 30 |
| 3.1.5. Kurutmada Kayıp | 30 |
| 3.1.6. Bütün Kül Tayini | 31 |
| 3.1.7. Uçucu Yağ Miktar Tayini | 31 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2. YÖNTEM | 32 |
| 3.2.1. Makroskobik İnceleme | 32 |
| 3.2.2. Mikroskobik İnceleme | 32 |
| 3.2.3. Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (YPİTK)..... | 32 |
| 3.2.4. Yabancı Madde Tayini | 33 |
| 3.2.5. Kurutmada Kayıp | 34 |
| 3.2.6. Bütün Kül Tayini | 34 |
| 3.2.7. Uçucu Yağ İçeriğinin Tayini | 35 |
| 4. BULGULAR | 36 |
| 4.1. Bitkisel Materyallere Ait Bulgular | 36 |
| 4.1.1. Makroskobik İnceleme Bulguları..... | 36 |
| 4.1.2. Mikroskobik İnceleme Bulguları..... | 41 |
| 4.1.3. Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (YPİTK) Bulguları..... | 46 |
| 4.1.4. Yabancı Madde Tayini Bulguları | 50 |
| 4.1.5. Kurutmada Kayıp Bulguları | 52 |
| 4.1.6. Bütün Kül Tayini Bulguları..... | 53 |
| 4.1.7. Uçucu Yağ Bulguları..... | 54 |
| 5.SONUÇ VE TARTIŞMA | 55 |
| 6. KAYNAKLAR..... | 63 |
| 7. ÖZGEÇMİŞ | 69 |
| 8. EKLER..... | 69 |
| 8.1. Helichrysi arenarii flos monografisi..... | 69 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 1. Helichrysum cinsinin taksonomik olarak sınıflandırılması (15)..... | 5 |
| Tablo 2. Bazı Helichrysum taksonlarının yerel adları ve kullanımı (17)..... | 6 |
| Tablo 3. Bazı Helichrysum taksonlarının yerel adları ve kullanımı devamı-2 (17)..... | 7 |
| Tablo 4. Bazı Helichrysum taksonlarının yerel adları ve kullanımı devamı-3 (17)..... | 8 |
| Tablo 5. Kullanılan bitkisel materyaller | 27 |
| Tablo 6. Makroskobik Bulgular..... | 36 |
| Tablo 7. Mikroskobik Bulgular | 41 |
| Tablo 8. Yabancı Madde Yüzdeleri Tablosu..... | 50 |
| Tablo 9. Kurutmada Kayıp Deney Bulguları..... | 52 |
| Tablo 10. Bütün Kül Deney Bulguları..... | 53 |
| Tablo 11. Uçucu Yağ Deney Bulguları..... | 54 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1. <i>Helichrysum arenarium</i> bitkisinin doğadaki fotoğrafı..... | 5 |
| Şekil 2. <i>Helichrysum arenarium</i> un genel görüntüsü (17) | 12 |
| Şekil 3. <i>H. arenarium</i> 'un Türkiye'deki Yayılışı ve Habitatını Gösteren Harita (17)..... | 13 |
| Şekil 4. <i>Helichrysum plicatum</i> 'un genel görüntüsü (17) | 14 |
| Şekil 5. <i>H. plicatum</i> L. Türünün Türkiyede'ki Yayılışını Gösteren Harita (17) | 15 |
| Şekil 6. <i>Helichrysum</i> 'un içerdiği bazı moleküllerin çizimine ait Şekil | 17 |
| Şekil 7. Mikroskop..... | 29 |
| Şekil 8. (1)-Likomat 5, (2)-visualizer cihazları | 29 |
| Şekil 9. Etüv..... | 30 |
| Şekil 10. Desikatör..... | 30 |
| Şekil 11. Kül Fırını | 31 |
| Şekil 12. Klevenger Düzeneği | 31 |
| Şekil 13. (1) Ovat ve (2) Spatulat Makroskobik Görüntüsü | 40 |
| Şekil 14. M-11 Bitkisel Materyal Görüntüsü..... | 41 |
| Şekil 15. Anomositik stoma..... | 43 |
| Şekil 16. Polen ve Polen Uzunluğu..... | 44 |
| Şekil 17. Pappus..... | 44 |
| Şekil 18. Örtü Tüyü..... | 44 |
| Şekil 19. Brakte..... | 45 |
| Şekil 20. Stigma | 45 |
| Şekil 21. Salgı Tüyü..... | 45 |
| Şekil 22. Korolla | 46 |
| Şekil 23. İletim Demetleri..... | 46 |
| Şekil 24. 'Stoechados flos(3)' İTK Görüntüsü | 47 |

| | |
|---|----|
| Şekil 25. ‘Stoechados flos(3)’ İTK Görüntüsü-2 | 47 |
| Şekil 26. <i>Helichrysum</i> Materyalleri ektresinin YPİTK deneyine ait görüntüler- 1. Plak püskürtme 366 | 48 |
| Şekil 27. <i>Helichrysum</i> Materyalleri ektresinin YPİTK deneyine ait görüntüler- 2. Plak püskürtme 366 | 49 |
| Şekil 28. Materyallerin içinde çıkan yabancı maddelere ait görüntüler (böcek ölüsü, salyangoz vb.)..... | 51 |
| Şekil 29. Materyallerin içinde çıkan farklı bitki parçalarına ait görüntüler | 51 |



KISALTMALAR

STING: Stimulator of Interferon Genes (interferon genlerinin uyarıcısı)

MCF-7: İnsan Meme Kanseri Hücre Hattı

MTT: 3: 4,5 –dimetiltiazol -2-yl)-2,5-difeniltetrazolyumbromid

MIC: Minimum inhibitör

MFC: Minimum fungusit

CRP: C-reaktif protein

VEGF: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü

YPİTK: Yüksek Performanslı İnce Tabak Kromatografisi

İTK: İnce Tabaka Kromatografisi

SSCB: Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği

ÖZET

İnsel, B. (2019). Piyasada Ölmez Çiçek (*Helichrysum* sp.) Olarak Satılan Kurutulmuş Bitki Örneklerinin Kalite Parametrelerinin Değerlendirilmesi.Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Türkiye, Master Tezi. İstanbul.

Helichrysum türleri Asteraceae familyasına ait olup, Türkiye’de ve dünyada geleneksel tıpta; safra sıvısı arttırıcı, karaciğer koruyucu, böbrek taşı düşürücü, spazmolitik, diüretik, antidiyabetik, antienflamatuvar, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerinden dolayı yüzyıllardan beri kullanılmaktadır. Piyasada da “ölmez çiçek, altın çiçek” adlarıyla satılmaktadır. Avrupa Farmakopesi 8.0’de *Helichrysum* türlerine ait herhangi bir monograf yer almazken; WHO monografında sadece *Helichrysum arenarium* bitkisinin çiçek kısmına ait monograf yer almaktadır.Bu çalışma WHO monografında yer alan “Flos Helichrysi arenarii” monografi esas alınarak *Helichrysum* sp.’nin çiçeklerine ait bir monograf hazırlamak amacıyla yapılmıştır.

Bu çalışmada, *Helichrysum* türünün botanik özellikleri, kimyasal içeriği, biyolojik aktivite çalışmaları ve kullanılışı ile ilgili genel bilgiler ayrıntılı olarak incelenmiştir. “Ölmez çiçek” adı altında aktarlardan alınan 20 adet materyalin Avrupa Farmakopesi 8.0’de belirtilen analizlere benzerliği, WHO monografındaki “Flos Helichrysi arenarii” monografi referans alınarak araştırılmıştır. Her ölmez çiçek materyalinin üzerinde makroskobik ve mikroskobik incelemeler, yabancı madde tayini, kurutmada kayıp, bütün kül tayini, uçucu yağ ve YPİTK deneyleri yapılmıştır. Her deneyin sonunda ölmez çiçek materyallerinden elde edilen bulguların WHO monografında yer alan “Flos Helichrysi arenarii” monografi başta olmak üzere diğer monograf ve bilimsel makalelerde belirtilen kriterlere uygunlukları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, *Helichrysum* sp.’nin kurutulmuş çiçeklerine ait monograf hazırlanmıştır.

Anahtar kelimeler:*Helichrysum* sp.,Flos Helichrysi arenarii, Asteraceae, Avrupa Farmakopesi 8.0,WHO monografi, Farmakope Analizi, YPİTK

ABSTRACT

İnsel, B. (2019). Evaluation of Quality Parameters of Dried Plant Samples Sold as Immortal Flowers (*Helichrysum* sp.). Yeditepe University Institute of Health Sciences, Turkey, Master Thesis. Istanbul.

Helichrysum species belong to the Asteraceae family, in Turkey and in traditional medicine in the world; it has been used for centuries due to its biliary fluid enhancer, hepatoprotective, kidney stone expelling, spasmolytic, diuretic, antidiabetic, anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial properties. It is sold as ‘ölmez çiçek, altın çiçek’ in the market. The European Pharmacopoeia 8.0 does not contain any monographs of *Helichrysum* species; The WHO monograph contains only the monograph of the flower part of the *Helichrysum arenarium*. This study was attempted to prepare a monograph of the flowers of *Helichrysum* sp. based on the ‘Flos Helichrysi arenarii’ monograph in the WHO monograph.

In this study, general information about botanical properties, chemical content, biological activity studies and usage of *Helichrysum* species were examined in detail. The similarity of the 20 immortal flower materials that is purchased from the market to the analyzes described in the European Pharmacopoeia 8.0 was investigated by reference to the ‘Flos Helichrysi arenarii’ monograph in the WHO monograph. Macroscopic and microscopic examinations, determination of foreign matter, loss of drying, determination of whole ash, volatile oil and HPTLC were performed on each immortal flower material. At the end of each experiment, the findings obtained from the immortal flower materials were compared with the criteria mentioned in other monographs and scientific articles, especially ‘Flos Helichrysi arenarii’ monograph in the WHO monograph. At the end of this study, monograph of dried flowers of *Helichrysum* sp. was prepared.

Key words: *Helichrysum* sp., Flos Helichrysi arenarii, Asteraceae, European Pharmacopoeia 8.0, WHO monograph, Pharmacopoeia Analysis, HPTLC

1.GİRİŞ VE AMAÇ

"Ölmez çiçek" (*Helichrysum*), Asteraceae familyasına ait çok yıllık otsu bir bitkidir ve Avrupa, Orta Asya ve Çin'e özgüdür. Bu bitkinin çiçekleri Avrupa'da geleneksel tıpta uzun yıllardır kullanılmaktadır(1).

Helichrysum'un çiçekli kısımlarında biyolojik olarak aktif ve baskın olarak bulunan bileşikler; flavonoidler, katokon izosalipürpozitler, flavononlar, salipurposit, pürinin ve naringenindir. Dikkat çeken miktarlarda mevcut olan diğer bileşikler ise karotenoitler, uçucu yağlar ve sarı pigmentler: arenol ve homoarenol gibi a-piron türevleri olarak sayılabilir(2).

Helichrysumarenarium(L) Moenchkapitulumları Avrupa Farmakopesinde yer almamasına rağmen; İsviçre, Polonya ve Rus farmakopelerinde kayıtlıdır. Uzun yıllardır tıbbi bir bitki olarak bilinmektedir(3).

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre(WHO, 2015) *Helichrysum arenarium*'un çiçekli kısımları, kolagog etkisinden dolayı dispepsi tedavisinde ve geleneksel tıpta, koleretik, idrar söktürücü, hafif spazmolitik, karaciğer koruyucu olarak ve detoksifikasyon için kullanılmıştır(4).

Bunların yanı sıra *Helichrysum*türlerinin diyabet üzerindeki olumlu etkilerinden de birçok çalışmada bahsedilmiştir. *Helichrysum plicatum* türünün diyabetin semptomlarını hafiflettiği Türk herbalistler tarafından ispatlanmıştır(5). Yapılan bir çalışma bu bilgiyi destekler niteliktedir. Diyabetin özellikle böbrek ve karaciğer üzerinde vermiş olduğu zararın *Helichrysum plicatum* ile kandaki glikoz konsantrasyonunu düzelterek, semptomları hafifletebileceği ortaya konmuştur. Ayrıca geleneksel tıpta *H.plicatum*çiçeklerinin dekoksasyonu öğütülmüş arpa ile karıştırılıp lapa haline getirilerek yaraların iyileştirilmesinde de kullanılmıştır(6).

Anadolu'da yetişen *H.plicatum*, *H.graveolens* ve *H.orientalis* kapitulumlarından elde edilen infüzyonlar geleneksel olarak kullanımda idrar ve safra söktürücü ve taş düşürücü olarak kullanılmıştır(7). Avrupa'da da halk arasında *H.arenarium* ve *H.italicum*'un kapitulumlarını içeren tıbbi çaylar safra düzenleyici ve diüretik özellikleri nedeniyle safra kesesi rahatsızlıklarında tercih edilmiştir(8).*H.italicum*'un kapitulumları geleneksel kullanımda antienflamatuar ve antialerjik etkilerinin yanı sıra güneş yanıklarının tedavi etmektedir(9).

Dünyada ölmez çiçek türleri geleneksel tıpta antimikrobiyal, mideyi, dezenfektan, antienflamatuar, koleretik, karminatif ve kokuları güzel olduğu için kozmetik ürünlerde kullanılmıştır. Ayrıca flavonoid içeriklerinden dolayı antioksidan etkileri de görülmüştür.

Uçucu yağları aromaterapide, parfümeride kullanılmış hatta bazı *Helichrysum* türlerinin uçucu yağları antibakteriyal aktivite sergilemiştir(10).

Bu çalışmada, WHO monografında yer alan “Flos Helichrysi arenarii” monografi başta olmak üzere diğer monograf ve bilimsel çalışmalar referans alınarak *Helichrysum* sp.’nin kurutulmuş çiçeklerine ait monografinin hazırlanması amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

Bu bölüm dört ana başlık altında toplanmaktadır. Botanik bilgiler kısmında *Helichrysum* türlerinin dâhil olduğu familya ve cinse ait genel botanik özellikleri, türlerin tayin anahtarları, yayılışı ve kültürü ile ilgili bilgiler yer almaktadır.

Fitokimyasal çalışmalar bölümünde *Helichrysum* türlerinin kimyasal bileşimi ve bu içerikler üzerinde yapılan çalışmalar kimyasal gruplarına göre sınıflandırılarak verilmektedir.

Biyoaktivite çalışmaları kısmında *Helichrysum* türlerinin biyolojik aktivitesi ile ilgili araştırmalardan bahsedilmektedir.

Kullanılış bölümünde ise *Helichrysum* türlerinin bitkisel ve gıda olarak kullanımı, yan etkileri, etkileşimleri, toksisitesi, formülasyonları ve saklama koşulları anlatılmaktadır.

2.1. BOTANİK BİLGİLER

2.1.1. Asteraceae Familyasının Genel Özellikleri

Bu familya da bazıları süt içeren tek,iki veya çok yıllık otsular, çalılar veya nadiren ağaç veya tırmanıcılar formundadır. Yapraklar genellikle alternat veya karşılıklı, nadiren dairesel, basit veya birleşiktir. Çiçekler kapitulum durumunda, çok sayıdadır. Çiçekler hermafrodit, tek eşeyli veya sterildir. Kapitulum bazı bitkilerde dilsli ve tüpsü çiçeklerden, bazı bitkilerde ya sadece dilsli, ya da tüpsü çiçeklerden oluşur. Kapitulumun çevresi çok serili involukrum brakteleri ile örtülmüş, erdişi veya tek eşeyli, ışınsal veya zigomorf simetridir. Kaliks genellikle tüysü veya tüylü olup papus (korkaliks) halini almıştır ya da hiç yoktur. Petaller 4-5, birleşik, tüpsü korolla uçta belirgin 5 dişli, dilsli korolla 3-5 dişli veya dişler belirgin değildir. Stamenler 4-5, petallere bağlı, filamentler serbest, anterler birleşiktir. Pistil 1, ovaryum alt durumlu, tek lokuluslu, 2 karpelli, ovül tektir. Meyve aken ve ucunda genellikle bir papus veya kaliks kalıntısı vardır.Çiçeklerin tümünün dilsli olup olmaması, bitkilerin süt içerip içermemesi, yaprakların ve/veya involukrum braktelerinin dikenli olup olmaması, kapitula ve kenar çiçeklerinin şekli, çiçeklerinin rengi ve reseptakulum örtüsünün karakteri bu familyanın ayırt edici özellikleridir(11).

Kozmopolit olan Asteraceae familyası yaklaşık 1100 cins ve 2500'ün üzerinde tür içerir. Ülkemizde ise, 130'un üzerinde cins ve 1150'nin üzerinde türü ile en büyük çeşitliliği gösteren familyadır. Bu türlerden yaklaşık 430'u endemiktir. Asteraceae familyasının

üyelerinden yiyecek maddesi elde edilir, ilaç sanayiinde kullanılır. Ayrıca süs bitkisi olarak yetiştirilen çok sayıda türü vardır(11).

2.1.2. *Helichrysum* L. Cinsinin Genel Özellikleri

Cins isminin kökeni Yunancada güneş anlamına gelen "Helios"tan ve altın anlamına gelen "chrysos"tan gelmektedir. Bu isim çiçeklerinin parlak sarı rengini ifade eder(12).

*Helichrysum*cinsi dünyada yaygın olarak bulunan 500'den fazla türden oluşmaktadır. Türkiye florasında 20 *Helichrysum* türü ve 26 taksonu bulunmaktadır. Bunların 14 tanesi endemik türdür(13).

Türkiye'de en yaygın olarak bilinen türler; *H. arenarium*, *H. armenium*, *H. graveolens* ve *H. plicatum*'dur (14).

Tanım:Bitki çok yıllık, yarı çalı şeklinde veya otsu; yünsü veya keçemsi tüylü ya da glandulardır. Rizom: kısa, odunsu ve ince uzun kökler taşır. Steril sürgünler ve dip yaprakları bazı türler için karakteristiktir. Yapraklar: basit, düz, lineardan oblanseolat'a kadar veya spatulat alternan olabilir. 7-60 mm uzunluğunda, 2-8 mm genişliğindedir.Korimbus tepede kapitulumlari taşır. Kapitulum diskoid veya disk biçiminde küreden ters piramide kadar veya silindirik şekilde, 3-12 mm uzunluktadır. İnvolutrum brakteleri çok sıralı, az çok düzensizden çok düzenliye kadar imbrikat dizilmiş, beyaz, saman sarısı, portakal rengi veya kırmızı ve kalıcıdır. Reseptakulum çıplak düzdür. Çiçekler sarı hepsi hermafrodit veya kenarda bir sıra dişi çiçek bulunur. Pappus sarımsı, kirli beyaz, yumuşak pürüzlü veya serttir. Korolla tüp şeklini almıştır. Üstü grandular ve 5 parçalıdır. Meyve silindir şeklini almış az çok glandular olan bir akendir(14).

Tablo 1. *Helichrysum* cinsinin taksonomik olarak sınıflandırılması (15)

| | |
|----------|-----------------------------------|
| Bölüm | Spermatophyta |
| Altbölüm | Angiospermae |
| Sınıf | Dicotyledoneae (Magnoliopsida) |
| Altsınıf | Asteridae |
| Takım | Asterales |
| Familya | Asteraceae |
| Cins | <i>Helichrysum</i> |



Şekil 1. *Helichrysum arenarium* bitkisinin doğadaki fotoğrafı

2.1.3. *Helichrysum* Taksonlarının Yerel İsimleri ve Halk Arasında Kullanımı

Anadolu'nun değişik yerlerinde aynı bitkiye değişik isimler verilebilmektedir. Bu durum bitkilerin tanınmasında ve kullanılmasında bir karmaşıklığa sebep olmaktadır. Bunun en çarpıcı örneklerinden birisini *Helichrysum* cinsinde görmekteyiz. Anadolu'nun farklı yerlerinde bu bitkiye çok farklı isimler verilmektedir. *Helichrysum* cinsine genel olarak "Ölmez Çiçek" adı verilse de, "Alay Çiçeği", "Altınbaşak", "Altın Çiçeği", "AltınOtu", "Arı Çiçeği", "Bozoğlan", "Herdemtaze", "Kovan Otu", "Kudama", "LeblebiÇiçeği", "ManÇiçeği", "Mantıvar", "Mantuvar Çiçeği", "Sarı Çiçek", "Sarı Savran", "Yayla Çiçeği", "Yayla Gülü", "Yayla Otu", "Yılan Gülü" gibi isimlerle de anılmaktadır(16).

Tablo 2. Bazı *Helichrysum* taksonlarının yerel adları ve kullanımı (17)

| Bitki Adı | Yerel Adı | Kullanımı |
|------------------------|--|--|
| <i>H. chionophilum</i> | Ölmez Çiçek (Mersin) | |
| <i>H. noeanum</i> | Ölmez Otu, Sarı Çiçek, Kâğıt Çiçeği, Altın Otu, Yayla Çiçeği | |
| <i>H. arenarium</i> | Ölmez Çiçek Güneş Çiçeği | İdrar ve safra arttırıcı ve taş düşürücü |
| | | Çayı yapılarak, Tıbbi |
| | Ölmez Çiçek Herdemtaze Güveotu Kovan Otu Arı Çiçeği Sarı Kediyağı | Karaciğer ve safra rahatsızlıklarında |
| <i>H. plicatum</i> | Arı Çiçeği (Domaniç-Kütahya) Bozoğlan (Mersin) Yayla Çiçeği (Erzurum) | İdrar ve safra arttırıcı ve taş düşürücü |
| | Altın Otu, Herdemtaze (Isparta) | Tıbbi |
| | Ölmez Çiçek (Bingöl) | |
| | Ölmez Çiçek (Hatay) | Halk arasında çayı yapılarak tedavi amaçlı kullanılır |
| | Sarılık Çiçeği (Bolu Bilecik) | Sarılık ve mide rahatsızlıklarında |
| | | Yara iyileştirici tedavisinde |

Tablo 3.Bazı *Helichrysum* taksonlarının yerel adları ve kullanımı devamı-2 (17)

| Bitki Adı | Yerel Adı | Kullanımı |
|----------------------|--|--|
| <i>H. plicahum</i> | (Gümüşhane) | Yara ve yanık tedavisinde |
| | (Tokat) | El ve ayaklardaki çatlakların iyileştirilmesinde |
| | (Amasya,Osmaniye,Mersin, Isparta,Karaman,Kütahya) | İdrar arttırıcı ve böbrek taşı düşürücü |
| | (Antalya) Ölmez Çiçek, Altın Otu (Gaziantep) | Kulak ağrısında |
| <i>H. graveolens</i> | Güve Otu (Bursa) | İdrar ve safra arttırıcı ve taş düşürücü |
| <i>H. graveolens</i> | Altın Otu (İzmir) | |
| <i>H. graveolens</i> | | İdrar söktürücü ve böbrek taşı düşürücü |
| <i>H. graveolens</i> | Yayla Çiçeği (Merzifon-Amasya) | Böbrek problemlerinde |
| <i>H. graveolens</i> | Ölmez Çiçek Saman Çiçeği (Zonguldak) | Çiçek dalları idrar ve safra arttırıcı ve taş düşürücü |
| <i>H. songuineum</i> | Kırmızı Guddeme Çiçeği (Antakya) | İdrar ve safra arttırıcı ve taş düşürücü |
| | Guddeme Çiçeği (Antakya) | Astım tedavisinde |
| <i>H.pamphylicum</i> | Ölmez Çiçek (Mersin) | |
| <i>H. stoechas</i> | Altın Çiçeği, Guddeme Çiçeği | İdrar ve safra arttırıcı ve taş düşürücü |
| | Ölmez Çiçek(Antalya) | İdrar söktürücü ve böbrek taşı düşürücü |
| | Altın Otu (İzmir) | İdrar söktürücü ve böbrek taşı düşürücü |

Tablo 4. Bazı *Helichrysum* taksonlarının yerel adları ve kullanımı devamı-3 (17)

| Bitki Adı | Yerel Adı | Kullanılışı |
|-------------------------|---|--|
| <i>H. italicum</i> | | |
| <i>H. orientale</i> | Solmaz Çiçek Solmaz Sarı Çiçek | İdrar ve safra arttırıcı ve taş düşürücü |
| | Sarı Solmaz (Bodrum) | İdrar yolları hastalıklarında, iltihapta, böbrek taşı düşürmede çay olarak tüketilir. Evlerden akrebi uzaklaştırdığına inanılır. |
| <i>H. chasmolycicum</i> | Altın Çiçek | |
| <i>H. compactum</i> | Altın Otu, Herdentaze (Isparta) | Tıbbi |
| <i>H. heywoodianum</i> | | |
| <i>H. pallasii</i> | Ölmez Çiçek (Bingöl) | |
| <i>H. armenium</i> | Saman Çiçeği, Sarı Çiçek (Kırıkkale) | İdrar söktürücü, idrar yolları taşını düşürücü, |
| <i>H. artvinense</i> | Ölmez Çiçek, Solmaz Çiçek (Artvin) | |

2.1.4. *Helichrysum* L. Türlerine Ait Tayin Anahtarı (17,18,19)

Türkiye florasında doğal olarak yayılış gösteren *Helichrysum* taksonlarına ait tür tayin anahtarı aşağıdaki gibidir;

1. Çiçek durumu genellikle dallanmış, her dal yoğun kapitullu bir korimbustan oluşur, involukrum brakteleri koyu kırmızı ve dış dairedeki çiçekler dışı.....*sanguineum*

1. Bitkiler yukarıdaki gibi değil

2. İvolukrum brakteleri mat, kar beyaz.....*pamphylicum*

2. İvolukrum brakteleri fildişi, sarı veya kayısı renginde

3. Yapraklar çok yoğun, beyaz veya yeşilimsi beyaz, her iki yüzü keçemsi tüylü

4. Bitki belirgin yarı çalı, kalın toprak üstü dallara sahip

5. Kapitulum 3 mm uzunluğunda, limon sarısı, tüm çiçekler hermafrodit.....*chas molycicum*

5. Kapitulum 5-8 mm uzunluğunda, parlak sarı veya kayısı renginde, dıştaki çiçekler dışı.....*orientale*

4. Bitkiler tabanda mat şeklinde küme halinde veya sık gövdeli

6. Kapitulum ters konimsi (turbinat), involukrum brakteleri basık, korimbussık, yarı küremsi (subglobos).

7. Gövde yaprakları dallara doğru basık, involukrum brakteleri soluk limonsarısı.....*compactum*

7. Gövde yaprakları dağınık, involukrum brakteleri koyu altın sarısı renginde.....*artvinense*

6. Kapitulum yarı küremsi, involukrum brakteleri basık değil, gevşek korimbustalarda

8. Bitkiler tabanda sık mat şeklinde küme halinde, steril sürgünler tabanda şişkin değil, her korimbusta 1-6 kapitula var ve 8-12 mm uzunluğunda.....*chionophilum*

8. Bitkiler tabanda bir kümeleşmiş veya daha az sıkı, steril sürgünler belirgin şişkin, kapitulum 3-çok sayıda, 5-9 mm uzunluğunda

9. Dallar kavisli, involukrum brakteleri dağınık ve belirgin kukulat (eninekıvrımlı).....**noe anum**

9. Dallar düz, involukrum brakteleri az dağınık, düz ya da zayıf kukulat.....**arenarium**

3. Yapraklar neredeyse çıplak ya da zayıf tüylü (viloz) veya en azından üstyüzeyleri çok seyrek tüylü

10. Bitki belirgin yarı çalı, dallanmış ince gövdeli

11. Yaprak kenarları düz, salgılı (glandular), bütün çiçekler hermafrodit**armenium**

11. Yaprak kenarları alta doğru kıvrık, glandular değil, dış dairedeki çiçeklerdişi

12. Kapitula sık korimbustalarda, involukrum brakteleri parlak piriç renkli sarı ve gevşek imbrikat dizilişli.....**stoechas subsp. barrelieri**

12. Kapitula gevşek korimbustalarda, involukrum brakteleri donuk saman renkli, sık ve düzgün imbrikat dizilişli.....**italicum**

10. Bitkiler kümeleşmiş, yarıçalı değil, gövdelerin üst tarafı dallanmamış

13. Her korimbusta 1-6 (10) kapitula var ve 9-12 mm uzunluğunda.....**pallasii**

13. Her korimbusta çok sayıda kapitula var ve 4-9 mm uzunluğunda

14. Gövde ve yapraklar belirgin glandular

15. Steril sürgünler tabanda belirgin şişkin, sık yarı küremsi korimbustaki kapitulalar kıvrımlı.....**heywoodianum**

15. Steril sürgünler genellikle tabanda şişkin değil, seyrek korimbustakikapitulalar yumurtamsıdan yarı küremsiye.....**plicatum**

14. Gövdeler ve yapraklar belirgin glandular değil

16. Dış dairedeki çiçekler dişi

17. Bitki ince stolonlarla yayılır, bitkiler (özellikle korimbustakipedunkuller) çok sık yumuşak yünsü tüylerle (viloz-ianat) kaplı**graveolens**

17. Bitki sağlam, dallanmış, odunsu gövdeli, viloz-ianat tüylüdeğil.....**plicatum**

16. Bütün çiçekler hermafrodit

18. Düzgün, sık, yarı küremsi korimbustaki kapitulalar turbinat

.....*artvinense*

18. Sıktan seyreğe, kısmen düz tepeli korimbustaki kapitulalarYarı küremsiden yumurtamsıya

19. Steril sürgünler belirgin şişkin, yapraklar sıklıkla spatulattan ve/veya undulat kenarlı, involukrum brakteleri sarı veya kayısı(nadiren fildişi), kısmen düzden kukulatalıya.....*arenarium*

19. Steril sürgünler belirgin şişkin değil, yapraklar sıklıkla akut, hiçbir zaman undulat kenarlı değil, involukrum brakteleri sarı veya fildişi,ve kukulatalı değil.....*plicatum*

2.1.5. *Helichrysumarenarium* L.

Ölmez çiçeğe ait olarak bilinen bu tür derin büyüyen bir kök sistemi ile çok dayanıklı bir bitkidir(20). Bu bitki türü eğik, güçlü ve kısa rizomu ile 10-30 cm kadar büyüyebilir(21).Genellikle üst kısımdan dallanır ve 2-5 cm uzunluğunda alternatif yapraklar taşır(20). Rozet yaprakları ters oval şeklindedir, üst yapraklar ise doğrusal mızrak şeklindedir(21). Hem yapraklar hem de sapı gri veya gümüş renkli yünlü kıllarla kaplıdır(20).

Çiçeklenme kapitul, sayısız, küresel, 3-6 mm çapındadır ve 10-30 kapitul sahte şemsiyelerde gruplandırılmıştır(4). Filariler hafifçe gevşek 3-7 sıra halinde dizilmiş, genellikle anthesis sonunda azalan ucu ile, parlak limon sarısı, daha soluk sarı, pembemsi, veya turuncu; dışta olanlar obovat veya eliptik, eksensel olarak yoğun villöz, yuvarlak tepe; içte olanlar yaygın olarak dikdörtgen-spatula şeklindedir. Floretler genellikle hermafrodit, tübüler-huni şeklindedir, bazen marjinal floretler sadece dişidir. Korolla olduğu sürece yaklaşık 30 sarımsı-beyaz kıl olan pappus böcekler tarafından tozlaşır(22). Meyve 0.7-1.2 mm uzunluğunda, bir pappus ile beşgen, dikdörtgen şeklinde kahverengi sert kabukludur(4).

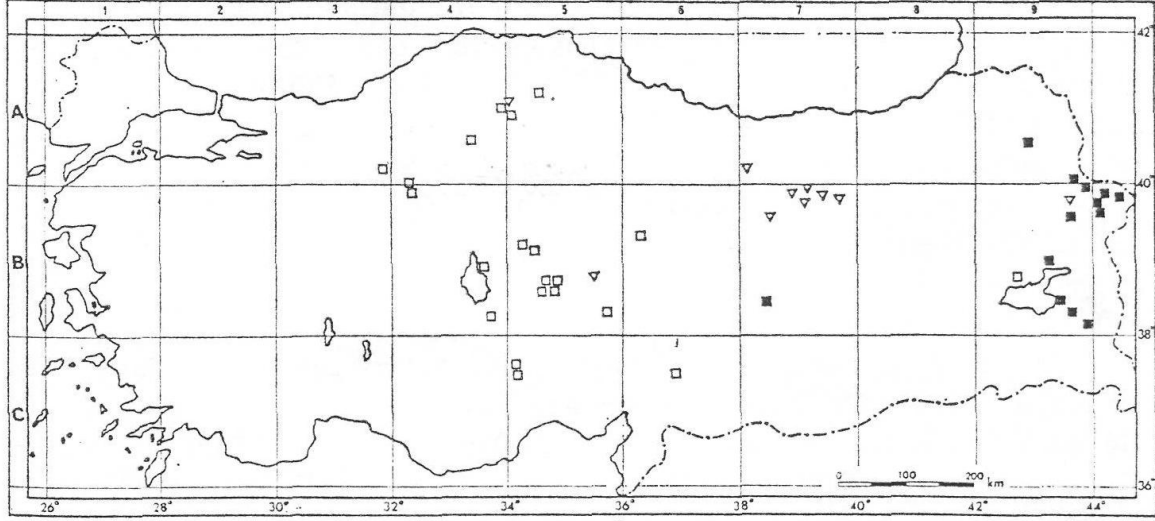


Şekil 2. *Helichrysum arenarium*un genel görüntüsü (17)

2.1.5.1. *Helichrysum arenarium* Türünün Yayılışı Ve Habitatı

Bu türün piyasadaki ana tedarikçileri eski SSCB ülkeleri, Polonya ve Türkiye'dir. Hollanda'dan başlayarak, İsveç, Estonya, Almanya, Bulgaristan ve Kazakistan'a kadar kuru kumlu yerlerde yetişmektedir(23). *H. arenarium* türü Biskay Körfezi'nden Ural dağlarına ve Güney İskandinavya'dan Balkan Yarımadası'nın kuzey kesimlerine kadar varıldığı bildirilmiştir(24).

H. arenarium aromatik bir bitkidir. Kuru kireçli topraklarda veya kumlu topraklarda, bozkırlarda ve 250 ila 3200 m rakımlardaki kıyılarda yetişir. Türkiye'de *H. arenarium*'un 3 türü yetişmektedir: *H. arenarium* (L.) Moench subsp. *rubicundum* (K.Koch), *H. arenarium* (L.) Moench subsp. *aucheri* (Boiss.) , *arenarium* (L.) Moench subsp. *erzincanicum*(18).



İçi boş kare : subsp. *aucheri*

Ok : subsp. *erzincanicum*

İçi dolu kare : subsp. *rubicundum*

Şekil 3. *H. arenarium*'un Türkiye'deki Yayılışı ve Habitatını Gösteren Harita (17)

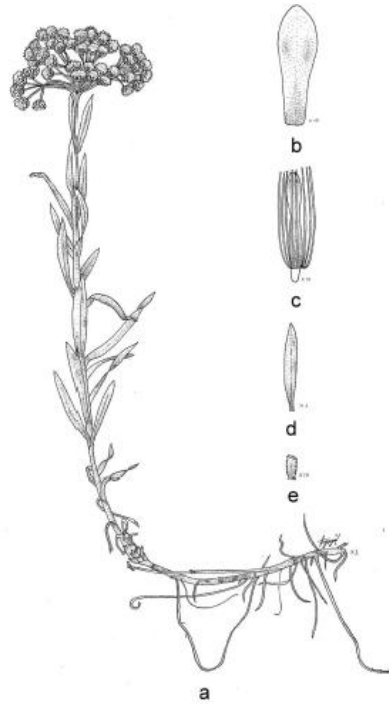
2.1.5.2. *Helichrysum arenarium* Bitkisinin Kültürü

Terapötik kullanım için ölmez çiçek üretimi, küçük çiftlikler tarafından gerçekleştirilebilir ve kumlu toprak gerekli olduğundan, bu tıbbi bitkinin üretimi için kumlu arazilerden yararlanılabilir. Her ne kadar bu bitki ilaç endüstrisi için önemli olsa da ve birçok Avrupa ülkesinde nesli tükenmekte olan türler olarak sınıflandırılrsa da, literatürde yetiştiriciliği hakkında çok az veri bulunmaktadır. *H. arenarium*'u büyötmeye yönelik ilk girişimler 1970'lerin ortasına kadar uzanır ancak hiçbirisi hayatta kalma oranı ve büyüme açısından başarılı olamamıştır. Araştırmaların çoğu bu bitkinin ekim için elverişli olmadığı sonucuna varmıştır, çünkü deneysel denemeler doğal stantlardan daha az miktarda çiçeklenme gözlemlenmiştir. Daha sonraki uygulama çalışmaları bu girişimlerin başarısız olmasının nedenini açıklamıştır. Geçtiğimiz yüzyılda ölmez çiçek türünün yetiştirme girişimlerinin ana kusurları, büyümesi sırasında klonlanma karakterini göz ardı etmeleri ve mikorizal birlikteliklerini görmezden gelmeleridir (25).

Son çalışmalar *H. areanarium*'un biyolojik aktivitelerine ve ana bileşiklerinden flavonoidlere dikkat çekmektedir. Öte yandan, *H. areanarium*'a dayalı ekstraktların veya preparatların test edilmesine dair ve tarımsal faaliyetleri ile ilgili başarılı olmuş klinik bir çalışma yoktur. Bu ürünün sürdürülebilir tarımsal üretimini elde etmek için gübreleme veya mikorizal mantar ile aşılama gibi tarımsal yöntemler için çalışmalar yapılmalıdır (25).

2.1.6. *Helichrysum plicatum* L.

Helichrysum plicatum özellikleri; fillarileri sarı renge, yapraklar villoz veya seyrek lanatus, bitkiler küme teşkil eder, otsu, gövdelerin üst tarafı dallanmamış, kapitula çok sayıda, 4-9 mm uzunluğunda, gövdeler ve yapraklar açıkça glandular değil, tüm çiçekler hermafrodit, kapitula subglobozdan ovoide kadar ve yoğun, verimsiz sürgünleri açıkça şişkin değil, yapraklar sıklıkla akut, linearoblanceolattan lineara kadar, tam kenarlı, kapituladaki çiçek sayısı 5-9, bitki seyrekten yoğunu kadar lanat-tomentoz, gövde yaprakları 15–40 x 2-5 mm (10-25 x 1-2 mm), beyazımsı veya grimsi yeşil olmasıdır (17).



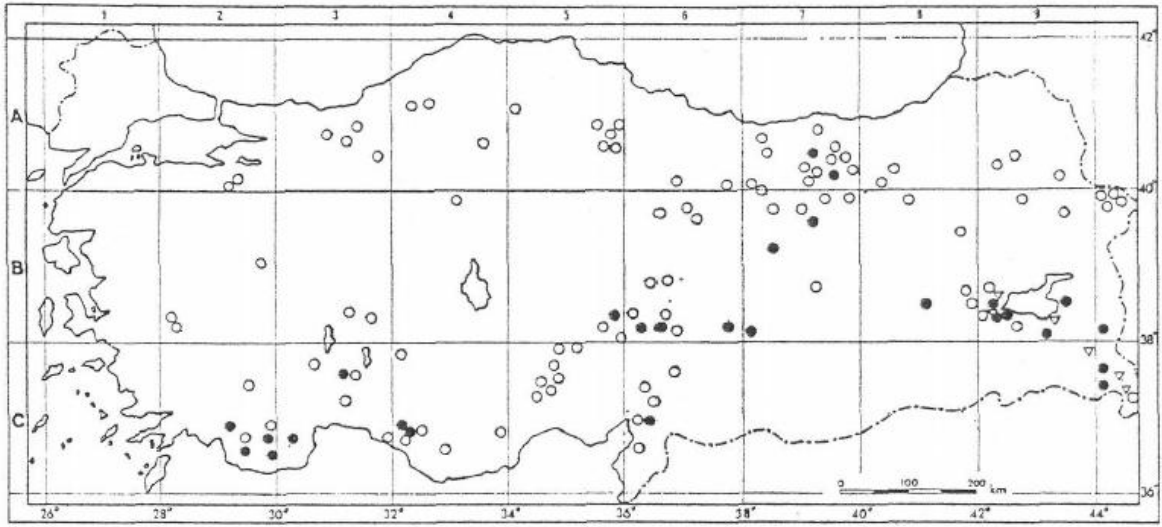
Şekil 4. *Helichrysum plicatum*'un genel görüntüsü (17)

2.1.6.1. *Helichrysum plicatum* L. Türünün Yayılışı Ve Habitatı

Helichrysum plicatum L. türünün çiçeklenme zamanı Haziran-Ağustos dönemidir. Habitatı, *Pinus nigra* ve *Abies cilicica* orman açıklarında, çalılıklar ve kaya yamaçlarındadır.

Türkiye'deki yayılışı; Bursa, Bolu, Zonguldak, Amasya, Sivas, Trabzon, Erzurum, Kars, Kütahya, Konya, Ankara, Kayseri, Maraş, Erzincan, Bitlis, Van, Ağrı, Antalya, Isparta, Niğde, Hatay, Hakkâri iken; Dünyadaki yayılışı ağırlıklı olarak Nahçıvan, Karabağ ve İran'dır (17).

Helichrysum plicatum'un Türkiye'de bulunan alt türleri; *Helichrysum plicatum* L. subsp. *plicatum*, subsp. *polyphyllum*, subsp. *pseudoplicatum*'dur (17).



MAP 9 *Helichrysum plicatum* (13) O subsp. *plicatum* ● subsp. *polyphyllum*
● subsp. *pseudoplicatum*.

Şekil 5. *H. plicatum* L. Türünün Türkiye'deki Yayılışını Gösteren Harita (17)

2.2. FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

Ölmez çiçek (*Helichrysum*) olarak bilinen bu türün çiçekleri flavonoidler, kalkanlar, fenolik asitler, kumarinler ve pironlar gibi fenolik bileşikler bakımından zengindir. Polifenollerin yanı sıra steroller, liganlar ve glikozitler gibi aromatik bileşikler de *H. arenarium*'tan izole edilmektedir.

Helichrysum cinsi türleri triterpenoid, steroid, flavonoid, hidroksiisopentenilasetofenon ve phloroglusinol içermektedir (26).

2.2.1. Flavonoitler

6 ve/veya 8 hidroksi grubu taşıyan flavonlar (apigenin, luteolin, kapaferol, kuarsetin vb.) ve bunların glikozitleri (kaempferol-3-O-glukozit, kuersetin-3-O-glukozit, 6-hidroksiluteolin 7-O-glukozit ve apigenin-7-O-glukozit) polimetillenmiş flavonoitler ve antoklor pigmentleri (auronlar, kalkonlar ve özellikle floroglusinol yapısındakiler) *Helichrysum* türlerinden izole edilmiştir (19,27).

H. plicatum, *Helichrysum* türleri arasında flavonoityönünden en zengin olanlardandır. Bu cinsin tıbbi olarak faydaları öncelikle flavonoit içeriğinden kaynaklanmaktadır (28).

Çoğu makalenin sonuçları biyolojik faaliyetlerden sorumlu en önemli bileşik grubunun flavonoitler olduğunu doğrulamaktadır ve *H. arenarium*'un başlıca flavonoitlerinden biri olan naringenin aktiviteleri de rapor edilmiştir(29).

2.2.2. Fenolik Asitler

Floroglusin türevleri, fenolik asitler, asetofenon türevi benzofuran ve kromanlar *Helichrysum* türlerinden izole edilen fenolik bileşiklerdendir. Ayrıca fitalitler ve helipiron gibi moleküllerin yer aldığı α -pironlar da *Helichrysum* türlerinde sıkça rastlanmaktadır(30). Kafeik, p-kumarik ve ferulik asitler ise *H. arenarium* türünde bulunan tipik bileşiklerdendir; fakat sinapik asit ve 3,4-metilendioksisinamik asit de az miktarda bulunmaktadır (31).

2.2.3. Fitalitler-Kumarinler ve Pironlar

Helichrysum türlerinden skopoletin, eskuletin, umbelliferon ve obluquin gibi kumarinler, piron türevleri arenol ve homoarenol izole edilmiştir. Fitalitler 5,7-dihidroksifitalit ve 5-metoksi-7-hidroksifitalit de *H. arenarium* türünün çiçeğinin karakteristik bileşenleridir (30,32).

2.2.4. Steroller

4 steroid bileşiği; β -sitosterol , β -sitosterol-glukozit , stigmasterol ve stigmasterol-glukozit *Helichrysum* türlerinde bulunmaktadır (33).

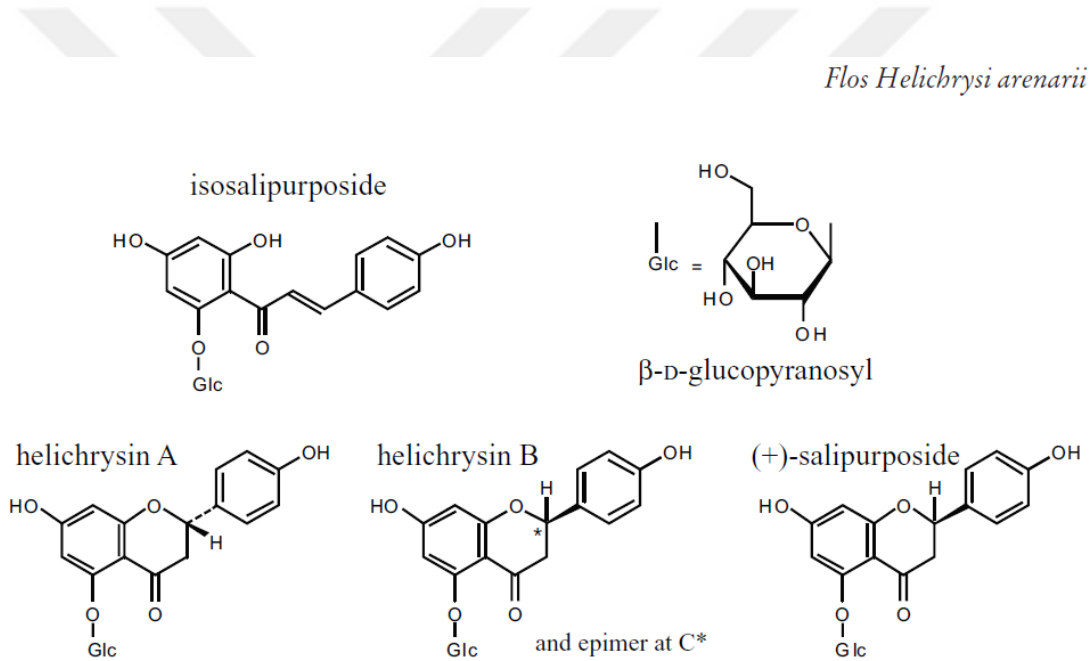
2.2.5. Yağ Asitleri

Major yağ asidi olarak doymamış yağ asitleri bulunmaktadır. Ayrıca asetilen bağı içeren yağ asitleri de izole edilmiştir. *H. arenarium* (L.) Moench; linoleik asit, palmitik asit,

elaidik asit, *H.bracteatum* Andr; heleniloik asit, krepeninik asit, cis-9,10-epoksi12-oktadesinoik asit, *H.hypocephalum* Hilliard; oleik asit lakton, *H.italicum* G. Don; kaprilik asiti, *H.stoechas* (L.) DC; linoleik asit, palmitik asit ve oleik asit metil esteri içermektedir (30).

2.2.6. Diğer Bileşenler

Helichrysum taksonlarından, farklı kimyasal yapıda bileşikler de izole edilmiştir. Örneğin, *H.arenarium* (L.) Moench; arenarin, flamin, Al , Ca , Cu , Fe , K, Mg, Mn, Na, P, S, Zn, *H.bracteatum* Andr.; alkaloid, *H. cymosum* (L.) Don subsp. calvum Hilliard; helihumulon, *H.plicatum* DC. subsp. Plicatum; tanen, alkali ve toprak alkali metaller ,C ve K vitaminleri, *H.tenuiculium* DC.: desmetilksantohumol ve isoksantohumol içermektedir (30).



Şekil 6. *Helichrysum* 'un içerdiği bazı moleküllerin çizimine ait Şekil

2.3. BİYOAKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Helichrysum çiçeklerinin kimyasal profiline ilişkin literatür verileri çok farklıdır, ancak makalelerin çoğunluğu biyolojik aktivitelerden sorumlu en önemli bileşik grubunun aglikon ve glikozit formlarında olan flavonoidler olduğunu söylemektedir. Çiçek özü ekstraktlarındaki flavonoid bileşenleri arasında, kalkon türevi izosalipurposit, en fazla bulunan bileşik olarak bildirilmiştir ve çiçeğe sarı rengini veren ve drogun karaciğer koruyucu özelliğini veren bileşik olduğu belirtilmiştir(27).

2.3.1. Spazmolitik Etki

Fareler üzerinde yapmış olduğu bir deneyde ölmez çiçeğin kolleretik ve spazmolitik etkisini bildirmiştir. Bu araştırmada, ölmez çiçek türünden alınan üç flavonoidin (kaempferol-3-glikozit, naringenin-5-glikozit ve apigenden) intravenöz olarak uygulanması yer almıştır(34).

H. arenarium'un spazmolitik etkisi araştırılan başka bir çalışmada bitkinin aktif bileşenlerinin sulu çözeltileri, naringenin-5-glukozit (I), kaempferol-3 glukozit (II) ve fosfat tamponlu sodyum hidroksit içinde çözülmüş apigenin (III), sıçanlara 4 mg/100 g vücut ağırlığında bir dozda intravenöz olarak enjekte edilmiştir. Tüm preparatlar spazmolitik aktivite göstermiş ve sıçanlarda benzer kolinerjik etkilere sahip olduğu görülmüştür. Bu aktivite, tedaviyi takiben ekstre III ile en yüksek, II için düşük ve I için en düşük bulunmuştur. Benzer farmakolojik testler, bitkiden izole edilen 5-metoksi-7-hidroksifalcat ile gerçekleştirilmiştir, ancak sonuçlar negatif bulunmuştur. Tüm flavonoidleri içeren bir alkol ekstresi ve flavonoid içermeyen bir sulu ekstre (50 mg / 100 g) ile test edilmiştir. Tüm flavonoidlere sahip ekstrakt, I, II ve III preparatlarına benzer spazmolitik aktivite göstermiştir. Flavonoid içermeyen ekstrakt, sıçan bağırsağından ve safra kesesinden izole edilen düz kaslarda spastik bir yanıt ortaya çıkarmıştır. Araştırmalar sonucu, *Helichrysum arenarium*'un Galenik preparatlarının aktivitesinin yalnızca flavonoid içeriğine bağlı olduğu sonucuna varılmıştır(35).

Başka bir çalışmada ise kontrol grubu fareleri ve kroton yağı ile indüklenen deneysel bağırsak iltihaplı fareler kullanarak yapılmıştır. *In vitro* olarak yapılan bu çalışmada, *Helichrysum italicum* çiçekleri, izole edilmiş fare ileumunda ve iltihaplı bağırsakta tercihen geçişin inhibe edilmesinde antispazmodik etkilere neden olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışma, *Helichrysum italicum* çiçeklerinin bağırsak şikayetleri için geleneksel kullanımını desteklemiştir(36).

2.3.2. Diüretik Etki

Helichrysum türlerinden *H. arenarium*'un diüretik etkisi bilinmektedir. Diüretik etkiyi araştıran bir çalışmada kurutulmuş *H. arenarium*'un kaynatma, infüzyon şeklinde eldeleri ve çeşitli özütleri (eter, etanol, sulu) köpeklere intraduodenal ve sıçanlara intragastik olarak sırasıyla 10 mg/kg ve 50 mg/kg dozunda uygulandığında diüretik aktivite gözlenmemiştir. Köpeklerde yapılan paralel bir farmakokinetik çalışma, kaynatmanın gastrointestinal sistemden emiliminin zayıf olduğunu göstermiştir. Aynı dozlarda ilacın köpeklere intravenöz enjeksiyonunun önemli bir diüretik etkiye sahip olduğu görülmüştür(35).

H. graveolens, *H. stoechas*, *H. italicum* üzerinde diüretik aktivitelerini inceleyen bir çalışma yapılmıştır. Bu türlerden hazırlanan %10'luk dekoksilyondan elde edilen ekstralar kullanılmıştır. In vivo olarak yapılan çalışmada hayvanların üriner hacim değerlerinde azalma görülmüştür. Azalma en çok *H. italicum* ve *H. stoechas* türlerinde gözlemlenmiştir(14).

Helicrysum ceres'in kök ve yaprak ekstraktlarının anestezi yapılan erkek Sprague-Dawley ratlarında ortalama arter kan basıncı ve renal sıvı ve elektrolit kullanımı üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, denekler kontrol ve tedavi grubu olmak üzere her grupta 6 tane rat olacak şekilde sekiz ayrı gruba ayrılmıştır. *Helicrysum ceres*'in sulu yaprak özütlerinin dereceli dozlarda infüzyonu, tüm gruplarda idrar akış hızını ve idrar Na + atılımını önemli ölçüde arttırırken; *Helicrysum ceres*'in sulu kök veya yaprak ekstraktlarının intravenöz tatbikatı ortalama arter kan basıncını da önemli ölçüde azaltmıştır. Bitki özütlerinin diüretik ve natriüretik etkileri furosemidin'den önemli ölçüde farklı olmuştur. Sonuçlar, sulu ham *Helicrysum ceres* kökü veya yaprak özütlerinin ratlara oral yoldan vermenin hipotansiyon ve natriüreziyi indüklediğini göstermiştir(37).

H. graveolens ve *H. stoechas*'ın kapitulumlarından hazırlanan infüzyonların sodyum oksalat kaynaklı böbrek taşları üzerinde tedavi edici etkisiyle ilgili yapılan bir çalışmada, farelere 5 gün boyunca sodyum oksalat enjeksiyonunu yapıldıktan sonra bitki ekstraktları iki farklı dozda uygulanmıştır. Potasyum sitrat pozitif kontrol olarak kullanılmış; deney sonunda su alımı, idrar hacmi, vücut, karaciğer ve böbrek ağırlıkları ölçülmüş; idrar ve kan örnekleri üzerinde biyokimyasal ve hematolojik analizler ve böbrek örnekleri üzerinde histopatolojik incelemeler yapılmıştır. *H. stoechas* özütü 156 mg / kg dozunda belirgin etki gösterirken, sodyum oksalat grubunda böbrek taşlarının sayısı en fazla olduğu görülmüştür. İdrar numunelerinin ürik asit ve oksalat seviyelerindeki düşüş ve idrar sitrat seviyelerindeki artış, ekstrakt gruplarında anlamlı ve ümit verici olmuştur. Ölmez çiçeğin iyileştirici etkisi hakkındaki ilk rapor olan bu çalışmada; *Helicrysum* ekstraktlarının ürolitiazisin tedavisinde kullanılabileceğini ve *Helicrysum* ekstraktlarının, böbrek taşlarından muzdarip hastalar için potasyum sitrata alternatif bir tedavi olduğunu göstermiştir(38).

2.3.3. Sitotoksik ve Genotoksik Etki

H. arenarium subsp. *erzincanicum* türü genotoksik etkiye sahiptir ve bu türün genotoksik ve sitotoksik özellikleri nedeniyle halk tarafından yüksek miktarlarda kullanılması sakıncalıdır. Bu bitki türü özleri kromozomal hasara ve mitotik gecikmeye neden olabilir. Hücre proliferasyonundaki azalma, *H. arenarium* subsp. *erzincanicum* ayrıca bir antimitotik ve antikarsinojenik ajan görevi görmesini sağlayabilir ama buna rağmen alternatif tıpta

serbestçe kullanılmamalıdır. Ek olarak, çalışma sonuçlarına göre *H. arenarium* subsp. *rubicundum* ve *H. arenarium* subsp. *Aucheri* türlerinde herhangi bir genotoksik etki yoktur. Böylece alternatif tıpta serbestçe kullanılabilirler. Sonuç olarak *H. arenarium*'dan izole edilen ana biyoaktif bileşenlerin genotoksik etkilerini belirlemek için daha ileri çalışmalar yapılmalıdır(39).

H. plicatum DC. bitkisinin metanol özütü kullanılarak bitkinin immun sistem ile ilgili ilişkisini belirlemek ve antitümör etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmada, metanol ekstresi ile saf metabolitlerden helichrysin A ve astragalinin MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı toksitesi MTT sitotoksikite testi yardımıyla belirlenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda metanol ekstresi, helichrysin A ve astragalinin MCF-7 meme kanseri hücre hatları üzerinde herhangi bir toksisiteye sahip olmadıkları görülmüştür. Ayrıca metanol ekstresinin hücre içinde immün yanıt başlatan STING aktivasyonunu artırdığı, helichrysin A ve astragalinin STING üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı, interferon ekspresyonunun ise metanol ekstresi ve helichrysin A ile kayda değer ölçüde arttığı, astragalinin etkisinin olmadığı görülmüştür(40).

2.3.4. Antifungal Aktivite

H. arenarium'a ait antifungal aktiviteleri araştırmak için *Aspergillus flavus* (ATCC 9643), *Aspergillus niger* (ATCC 6275), *Candida albicans* (ATCC 10231), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) ve *Penicillium funiculosum* (ATCC 56755) mantarları kullanılmıştır. Bu mantarlar Gıda Biyoteknolojisi Laboratuvarı, Yaşam Bilimleri Enstitüsü, Tarım Bilimleri Üniversitesi ve Veteriner Hekimliği, Cluj Napoca, Romanya ' dan elde edilmiştir. Kültürler malt agar'da 4 °C'de muhafaza edilmiş ve her ay alt kültürlenmiştir. Minimum inhibitör (MIC) ve minimum fungusit (MFC) konsantrasyon deneyleri, 96 mikrotitre plakalarında bir dizi dilüsyon hazırlanarak mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Ekstraktlar % 0.85 salin (10 mg / mL) içinde seyreltilip, sonra aşılama ile Broth Malt ortamı içeren mikro plakalara eklenmiş ve döner bir çalkalayıcı üzerinde 28 °C'de 72 saat süreyle inkübe edilmiştir. Görünür büyüme olmadan en düşük konsantrasyonlar (binoküler mikroskopta) minimal inhibitör konsantrasyonlar olarak tanımlanmıştır. Görünür bir büyüme göstermeyen en düşük konsantrasyon, orijinal inokulumun %99.5'inin öldürüldüğünü gösteren MFC olarak tanımlanmıştır(41).

2.3.5. Antioksidan Aktivite

Helichrysum'un çiçeklerinden elde edilen ekstraktların ana bileşenleri polifenollerdir. Özellikle glikozit olarak bulunan flavonoidlerdir. Bu türün fenolik içeriği ile antioksidan, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal aktiviteleri arasındaki bağlantı farklı yazarlar tarafından incelenmiştir.

H. arenarium (L.) Moench antioksidan aktivitesi ile ilgili *in vitro* bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, liyofilize çiçek ekstraktlarının antioksidan özelliklerini doğrulamak ve *Helichrysi flos* su ekstraktlarındaki toplam polifenol ve flavonoid içeriğini tanımlamaktır. *Helichrysum arenarium* (L.) Moench içinde, önemli flavonoidler olan birkaç farklı bileşen (flavonoidler, kumarinler, fitatlar, piron türevleri, terpenoidler, uçucu yağlar, uçucu ve yağ asitleri) bulunmuştur. Bitkinin antioksidan aktivitesi öncelikli olarak bu maddelerden kaynaklanır(42).

2.3.6. Antibakteriyel ve Antimikrobal Aktivite

Helichrysum cinsinin biyolojik özellikleri oksidatif stres ile ilgili bozukluklarda potansiyel kullanımlarını göstermektedir. Özellikle, araştırılan türler geleneksel olarak antimikrobiyal potansiyeli olan bitkisel ilaçlar olarak kullanılmasına rağmen, mevcut araştırılan örnekler için elde edilen sonuçlar makuldür. Bununla birlikte, *in vivo* antioksidan ve mikrobiyal inhibisyon etkisi, biyoyararlanım ve ilgili metabolik yolların mekanizmalarını açıklamak için daha ileri çalışmalar gereklidir. (43)

H. arenarium çiçeklerinden elde edilen uçucu yağın önemli bir antimikrobiyal potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir(44). Gradinaru ve ark. *Helichrysum arenarium* (L.) Moench subsp.'nin çiçek salkımlarından elde edilen bir metanolik özütün alt solunum yolu patojenlerine karşı fenolik içeriği ve anti bakteriyel aktivitesini araştırdı. Bu araştırma Romen *Helichrysum* örneği hakkında mevcut tek bilimsel çalışmadır(45).

Antibiyotik tedavisine direnç prevalansının artması ve birçok antibiyotiğin ciddi yan etkileri nedeniyle, antibiyotiklerin etkinliğini ve güvenliğini artırmak için antimikrobiyallerin belirlenmesi, önemli bir araştırma alanıdır. Bu açıdan, yapılan bir çalışmada *H. arenarium* subsp. 'den alınan metanol ekstraktının antibakteriyel etkinliği araştırılmıştır. Tek başına ve siprofloksasin ile birlikte, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Moraxella catarrhalis* bakterilerinin antibiyotiğe dirençli klinik izolatlarına karşı etkisine bakılmıştır. Ek olarak, standart suşlara karşı antibakteriyel etkileri (*S. aureus* ATCC 25923, *S. pneumoniae* ATCC)

49619), fenolik içeriği ve ekstrenin profili de incelenmiştir. Gram pozitif ve Gram negatif bakteri ve mayalara karşı birkaç *H. arenarium* alt türü (*erzincanicum*, *rubicundum*, *aucheri*) dahil olmak üzere farklı *Helichrysum* türlerinin antimikrobiyal aktivitesi hakkında literatür raporları bulunmaktadır. Bu bakımdan, *Helichrysum* türlerinin klinik izolatlara karşı antimikrobiyal aktivitesinin değerlendirilmesi, enfeksiyonlu hastalarda tedavi sonucunu öngörmeye önemli bir yaklaşımdır(46).

Başlangıçta, bu çalışma, şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu antibiyotik dirençli bakterilerin klinik izolatlara karşı *Helichrysum* ekstraktının antimikrobiyal aktivitesini değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçları siprofloksasinin penisilin dirençli *S. pneumoniae*'ye karşı anti bakteriyel aktivitesini arttırmak için *H. arenarium* salkımından metanol ekstraktının olası bir kullanımı olduğunu göstermiştir. Çalışmada metanol özütünde *H. arenarium* salkımından 12 bileşen tanımlanmış (kinik ve kafeik asitler, kafeik asit türevleri, naringenin, apigenin ve onların glikozitleri, kemferol) ve özüt, metisilin dirençli *S. aureus*, penisilin dirençli *S. pneumoniae* ve ampisilin dirençli *M. catarrhalis* klinik izolatlara karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. *Helichrysum* özü, *S. aureus* ve *S. pneumoniae* izolatları üzerindeki etkili siprofloksasinin dozunu azaltmış ve ikincisine karşı siprofloksasinin ile kombinasyon halinde sinerjik aktivite göstermiştir. *Helichrysum arenarium* içerdiği fenolik bileşenlerden dolayı alt solunum yolu enfeksiyonu patojenlerine karşı antibakteriyel aktivite sergilemiştir(46).

Türkiye'nin Doğu Anadolu bölgesi'nden toplan 4 farklı *Helichrysum* türünün (*H. arenarium* (L.) Moench subsp. *erzincanicum*, *H. arenarium* (L.) Moench subsp. *rubicundum*, *H. armenium* DC. subsp. *araxinum* ve *H. plicatum* DC. subsp. *pseudoplicatum*) metanollü özütleri ile yapılan bir çalışmada; *A. hydrophila*, *B. brevis*, *B. cereus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* ATCC 29213'e karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bulunurken; *E. coli*, *M. morgani*, *M. smegmatis*, *P. mirabilis*, *Y. enterocolitica* ve *S. cerevisiae*'ya karşı herhangi bir antibakteriyel aktiviteye sahip olmadığı bulunmuştur(47).

7 farklı *Helichrysum* türünden elde edilen 14 ekstrakt ile *in vitro* olarak antibakteriyel, antifungal ve antiviral aktiviteleri değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada tüm ekstraktların antifungal aktiviteleri klinikte rutin olarak kullanılan antifungal ajanlarla oldukça yakın sonuçlar göstermiştir. Özellikle tüm türlerin etanolik ekstraktları *S. aureus*'a karşı daha iyi inhibisyon sergilemiştir. Aynı zamanda *H. arenarium* ve *H. armenium* DC biyoaktivite açısından test edilen ekstraktlar arasında en kayda değer sonuçları sergilemiştir(48).

2.3.7. Anti-enflamatuvar Aktivite

Bazı flavonoidler, ateroskleroz riskini azaltmaya yardımcı olabilecek anti-enflamatuvar özelliklere sahiptir. *Helichrysum arenarium* L. MOENCH türünün çiçeklerinin geleneksel tıpta koleretik, karaciğer koruyucu ve detoksikasyon ajanları olarak kullanılmasının yanı sıra çalışmalara göre bu bitkinin lipid düşürücü ve anti-enflamatuvar özelliklere sahip olduğu da söylenmektedir.

Yapılmış olan bir araştırmada *Helichrysum arenarium* L. MOENCH çiçeklerinde bulunan 7 tane flavonoidin (naringin, naringin, eriodictyol, luteolin, galuteolin, astragalin, kaempferol) anti-aterosklerotik aktiviteleri araştırılmıştır. Bu araştırma yapılırken vasküler yapı incelenmiş ve enflamasyon faktörlerinin (CRP, VEGF) ekspresyonundaki inhibisyon miktarları saptanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre; flavonoidlerin, ateroskleroz başlangıcında iltihaplanmanın gelişmesini önleyebileceğini ve bunun sonucunda ortaya çıkan sonuçların flavonoid bakımından zengin yiyeceklerin ve *Helichrysum arenarium* gibi bitkilerin insan sağlığına fayda sağlayacağını göstermiştir(49).

İspanya da toplanmış *H. steoechas* üzerinde yapılmış başka bir çalışmada ise ölmez çiçekler diklorometan ile sokshelat apereyinde ekstraktları çıkartılarak vakumda yoğunlaştırılmışlardır.Ardından izole ettikleri asetaminofen, gnafalin ve ursolik asit birleşiklerinin anti-enflamatuvar etkisi araştırılmıştır. Standart olarak indometasin kullanılmıştır. Her 3 bileşikte 0,5 mg indometasine karşı denenmiş ve hepsinde anlamlı bir anti-enflamatuvar aktivite gözlemlenmiştir.En çok anti-enflamatuvar aktivitegnafalinde kaydedilmiştir(50).

2.3.8. Antidiyabetik Aktivite

Helichrysum plicatum'un hipoglisemik ve antioksidan potansiyelinin normal ve streptozotosin ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda *in vivo* yöntemler kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada, bitkinin kapitulularından hazırlanan sulu ve etanolik özütler, 500 mg / kg dozunda oral olarak verildikten sonra, belirli aralıklarla kan glukoz seviyeleri izlenmiştir. Tolbutamid, 100 mg / kg'lık bir dozda referans ilaç olarak kullanılmıştır. Deneysel veriler, kapituluların sulu ve etanolik özütlerinin, streptozotosin ile indüklenen sıçanlarda önemli antihiperglisemik ve antioksidan aktivite sergilediğini göstermiştir. Polifenolik bileşenlerin ilgili aktivitedeki rolünü değerlendirmek için, her bir ekstraktın fenolik ve flavonoid içerikleri de toplam fenoller açısından belirlenmiştir(6).

2.3.9. Diğer Aktiviteler

Kurutulmuş *H. arenarium* etanol, sulu ve eter ekstraktlarının köpeklere ve sıçanlara sırasıyla 50 mg / kg ve 500 mg / kg dozlarında enjekte edilmesi hipotansif bir etkiye neden olmuştur. (35)

Ayrıca, *H. arenarium*'un başlıca flavonoidlerinden biri olan önemli naringenin aktiviteleri de bir kaç çalışmada rapor edilmiştir. Yapılmış olan bir çalışmada naringenin, Ebola virüsü enfeksiyonunun ve parkinson hastalığının ilerlemesini ve metastatik bir potansiyeler sahip patolojik durumlarda tedavi edici bir etkisinin olabileceği gösterilmiştir (51).

2.4. KULANILIŞI

2.4.1.Halk İlacı Olarak (Geleneksel) kullanımı

Helichrysum geleneksel tıpta iyi bilinen bir türdür. Koleretik (safra sıvısı arttırıcı), karaciğer koruyucu, detoksifikasyon ajanı, idrar söktürücü (diüretik), antimikrobiyal ve spazm önleyici ajan olarak kullanılır(52).Çiçekleri ayrıca mide ve pankreas salgısını artırabilen antibakteriyel ve acı bileşenler içerir(53). Ayrıca hazımsızlık ve iştahsızlık için de endikedir(54).

Rusya'da *H. arenarium* bitkisinin çiçekleri gastrik sekresyonun uyarılması ve safra kesesi rahatsızlıklarında ki kullanımının yanı sıra sistit, romatizma, artrit ve gut hastalığının tedavisi için infüzyon şeklinde kullanılmaktadır(55). Önerilen dekoksasyon uygulaması günde 1:20, 100 mL, günde 2-3 kez yapılmasıdır. Ayrıca “flamin” tabletleri saflaştırılmış flavonoitler içermektedir ve çalışmalar 40 günlük bir süre içinde günde 3 kez alınan 50 mg dozunun güvenli olduğunu göstermiştir(56).

Sırp geleneksel tıbbında, *Helichrysi* flos ile hazırlanan bitkisel preparatlar, safra asitlerinin konsantrasyonunu azaltmak, safradaki bilirubin içeriğini , safra kesesinin tonusunu artırmak ve safra sekresyonunu hızlandırmak için kullanılır. İnfüzyon veya dekoksasyon uygulamaları yapılarak çay şeklinde kullanılır(57).

European Medicinal Agency 'e (EMA) göre Avusturya'da *Helichrysi* flos eczanelerde hazırlanan çay karışımı şeklinde kullanılır. Ayrıca, 20. yüzyılın otuzlu yıllarında *H. arenarium* bitkisinin çiçeği Polonya'da bir resmi ilaç olarak kullanılmaya başlanmış ve halen, Polonya'da “farmakope ürünleri” kategorisinde iki ürün bulunmaktadır. *Helichrysflos* preparatları ilk olarak Sovyetler Birliği'nde ve eski SSCB ülkelerinde kullanılmaya

başlamıştır ve resmi düzenlemelerde yer almaktadır fakat şu ana kadar, *H.arenarium*'a dayalı preparatların test edilmesine dair bir klinik veri bulunmamaktadır. Güney Afrikada ise kullanımı şu şekilde araştırılmıştır; genellikle solunum hastalıklarını tedavi etmek için kullanılırlar ve yaprakları genellikle yara bandı olarak kullanılır. Karın ağrısı ve kolik gibi mide-barsak rahatsızlıklarının tedavisinde ve ayrıca göz hastalıklarında kullanılırlar. Ayrıca ıgı ve iltihaplanmanın etkisini azaltma özelliğinden dolayı menstrüel ağrı, romatizma ve baş ağrıları tedavisinde de kullanılmaktadır(58).

Bunların yanı sıra *Helichrysum* türlerinin diyabet üzerindeki olumlu etkilerinden de bir çok çalışmada bahsedilmiştir. *Helichrysum plicatum* türünün diyabetin semptomlarını hafiflettiği Türk herbalistler tarafından ispatlanmıştır(5). Yine başka bir çalışmada bu çalışmayı destekler niteliktedir. Diyabetin özellikle böbrek ve karaciğer üzerinde vermiş olduğu zararın *Helichrysum plicatum* ile kandaki glikoz konsantrasyonu düzelterek, semptomları azalabileceği ortaya konmuştur(6). Ayrıca geleneksel tıpta *H.plicatum* çiçeklerinin dekoksiyonunun öğütölmüş arpa ile karıştırılıp lapa haline getirilmiş hali yaraların iyileştirilmesinde; damla haline getirilmiş hali ise kulak ağrısı için kullanılmıştır. *H. plicatum* infüzyonu ise Anadolu'da yara ve yanıkların tedavisinde, ayaklarda oluşan çatlakların iyileştirilmesinde; bu türün dekoksiyonu veya infüzyonu ise böbrek taşlarını düşürmede ve idrar arttırmada kullanılmıştır(59).

Diğer bir *Helichrysum* türü olan *H.aureonitens* sürgünlerinin sulu ekstresi *Herpes simplex* virüs tip 1 e karşı antiviral aktivite sergilemiştir. Güney Afrika'nın Kwazulu-Natal eyaletinin halkı ise bu türün ekstrelerini geçmiş yıllardan bu yana deri enfeksiyonlarında hatta özellikle zona tedavisinde kullanmışlardır(60). Kenya'da *H. odoratissimum* halk tarafından yanıkta ve konjunktivitte kullanılmıştır. Aynı tür Güney Afrika'da mide ekşimelerinde, yaralarda, soğuk algınlığında, öksürük ve karın ağrılarında kullanılırken; Rwanda'da egzama , mens ağrılarında ve kısırlık tedavisinde kullanılmıştır(61).

2.4.2. Kontrendikasyonlar

Asteraceae ailesi aşırı duyarlılık etkisiyle bilinmektedir. Ayrıca safra yolu tıkanıklığına sebep olabilir(23).

2.4.3. Uyarılar/Önlemler

Klinik güvenlik hakkında veri yoktur.Bilinen ve kullanılan dozajlarda hazırlanan ölmez çiçek preparatlarının kullanımı ile ilgili herhangi bir ters reaksiyon bilinmemektedir. *Helichrysum arenarium* preparatlarının kullanılmasından sonra herhangi bir

duyarlılık gözlenmedi, bu nedenle alerjik potansiyeli düşüktür. Ancak Asteraceae ailesinin diğer bitkilerinde duyarlılık görülebilmektedir.

Hamilelik ve emzirme döneminde güvenliği kanıtlanmamıştır.

Yeterli veri olmadığı için gebelik ve laktasyonda kullanımı önerilmemelidir. Çocuk ve adölesanlarda kullanımı ile ilgili mevcut bir veri yoktur.(23)

2.4.4. Yan Etkiler ve Toksikite

Helichrysum cinsine ait preparatlarda alerjik reaksiyonlara dair herhangi bir sinyal kaydedilmemiştir. Terapötik dozlarda doğru uygulanmasından sonra sağlık risklerinde bir artış veya yan etkiler gözlemlenmemiştir. Ancak *Helichrysum arenarium*'un kronik kullanım safra tıkanıklığının gelişmesine neden olabilir(62).

2.4.5. İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler

İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimlerle ilgili herhangi bir kayıt bulunamamıştır(23).

2.4.6 Dozaj ve Doz Aşımı

İlacın veya eşdeğer preparatların ortalama günlük dozajı 3 gramdır(63).

İnfüzyon: Bir çorba kaşığı infüzyon (200 ml kaynar suya çiçek ekleyerek ve 15 dakika demlenerek hazırlanır) yemeklerden 20–40 dakika önce günde üç kez tüketilir (64).

Kaynatma: Bir çorba kaşığı kaynatma (200 ml kaynar suya 10 g kesilmiş çiçeği ekleyerek ve 30 dakika demleyerek hazırlanır) yemeklerde önce günde üç kez tüketilir(64).

Kuru ekstrakt: Çiçeklerden öğütülmüş toz, 23 hafta boyunca günde üç kez 1 g olarak tüketilir(65).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu bölümde kullanılan kimyasallar ve cihazların teknik özellikleri ile birlikte kullanılan yöntemlerin açıklamaları verilmiştir.

Avrupa Farmakopesi 8.0'de *Helichrysum* türlerine ait monograf bulunmadığı için Avrupa Farmakopesi 8.0'deki diğer bitkilerin monografı ve WHO monografındaki 'Flos Helichrysi arenarii' formatı esas alınarak Türkiye'nin çeşitli şehirlerindeki aktarlardan alınan açık veya kapalı ambalajlı 20 adet ölmez çiçek/altın çiçek materyalleri incelenmiştir. Araştırmada kullanılan materyallere ait örnekler Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi laboratuvarında saklanmaktadır.

3.1. Materyal

Tablo 5. Kullanılan bitkisel materyaller

| Bitki Materyali | Temin edildiği yer |
|--------------------------|---------------------------|
| Altın çiçek materyali-1 | Açık Ambalaj-İzmir |
| Altın çiçek materyali-2 | Açık Ambalaj-Bursa |
| Altın çiçek materyali-3 | Açık Ambalaj-Ankara |
| Altın çiçek materyali-4 | Açık Ambalaj-İstanbul |
| Altın çiçek materyali-5 | Kapalı Ambalaj-İstanbul |
| Altın çiçek materyali-6 | Kapalı Ambalaj-İstanbul |
| Altın çiçek materyali-7 | Açık Ambalaj-Kuşadası |
| Altın çiçek materyali-8 | Kapalı Ambalaj-İstanbul |
| Altın çiçek materyali-9 | Kapalı Ambalaj-İstanbul |
| Altın çiçek materyali-10 | Açık Ambalaj-İstanbul |

Tablo 5. Kullanılan bitkisel materyaller (devamı-2)

| | |
|--------------------------|-------------------------|
| Altın çiçek materyali-11 | Kapalı Ambalaj-Kütahya |
| Altın çiçek materyali-12 | Açık Ambalaj-Kütahya |
| Altın çiçek materyali-13 | Kapalı Ambalaj-Ankara |
| Altın çiçek materyali-14 | Açık Ambalaj-Kuşadası |
| Altın çiçek materyali-15 | Açık Ambalaj-İstanbul |
| Altın çiçek materyali-16 | Kapalı Ambalaj-İstanbul |
| Altın çiçek materyali-17 | Kapalı Ambalaj-İzmir |
| Altın çiçek materyali-18 | Açık Ambalaj-İzmir |
| Altın çiçek materyali-19 | Açık Ambalaj-İstanbul |
| Altın çiçek materyali-20 | Kapalı Ambalaj-İstanbul |

3.1.1. Makroskobik inceleme

Stereo mikroskop: Stems DV4/DR Carl Zeiss

3.1.2. Mikroskobik inceleme

Mikroskop: Zeiss lab A1 kameralı mikroskop

Reaktifler: Kloralhidrat R., Sartur R.



Şekil 7. Mikroskop

3.1.3. Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (YPİTK; HPTLC)

YPİTK sistemi: Camag

Sabit faz: HPTLC Silica gel 60 F254 20*10 aluminyum plaklar

Hareketli faz: Etil asetat-formik asit-glasial asetik asit-su (100:11:11:26)



(1)



(2)

Şekil 8. (1)-Likomat 5, (2)-visualizer cihazları

3.1.4. Yabancı Madde Tayini

Stereo mikroskop: Stems DV4/DR Carl Zeiss

Beyaz zemin

Mekanik kumpas

3.1.5. Kurutmada Kayıp

Etüv: Binder(105 °C)

Hassas Terazı: Ohaus

Desikatör: Isolab



Şekil 9. Etüv



Şekil 10. Desikatör

3.1.6. Bütün Kül Tayini

Porselen Krozeler: Haldenwanger (30 mL)

Kül Fırını: Carbolite (600 derece)

Desikatör: Isolab



Şekil 11.Kül Fırını

3.1.7. Uçucu YağMiktar Tayini

Klavenger Düzeneği: İldam

Isıtıcı Manto: Isoped

Vial: Agilent

Çözücü: Ksilen



Şekil 12. Klevenger Düzeneği

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Makroskobik İnceleme

Makroskobi de incelenen yapılar *Helichrysum* cinsine ait türler üzerinde yapılmış olan WHO monografi ve botanik yayınları referans alınarak yapılmıştır. Buna göre çalışmada kullandığımız Altın çiçek örneklerinin çiçekleri pens yardımı ile alınarak bunların çiçek çapı, fillari uzunluğu, tüy durumu vb. özellikler incelenerek tablo oluşturulmuş ve çalışılan materyaller arasındaki fark belirlenmiştir. Sonuçlar WHO monografında ki 'Flos *Helichrysii arenarii*' makroskobik özellikleri ile karşılaştırılmıştır (4).

3.2.2. Mikroskobik İnceleme

Mikroskop altında; toz edilmiş bitkisel materyaller tartur ve kloralhidrat reaktifleri kullanılarak 4x, 10x, 20x, 40x lık büyütmelemlerde incelendi. Materyaller Avrupa farmakopesi 8.0'ndeki diğer çiçekler ve benzer yapılar incelenerek örneklerdeki stoma, polen, pappus, örtü tüyü, bracte, stigma, salgı tüyü, korolla, iletim demetleri varlığı açısından incelenmiştir. Gözlemlerden elde edilen sonuçlar WHO monografındaki 'Flos *Helichrysii arenarii*' mikroskobik özelliklerine göre karşılaştırılmıştır (4).

3.2.3. Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (YPİTK)

Yapılan bu çalışmada her bitkinin test solüsyonları hazırlanarak yaklaşık 20 µL hacminde HPTLC cihazında alimünyum plaklar üzerine tatbikleri yapılmıştır. Plak üzerine incelenen referansların tespiti için aynı zamanda referans maddelerinde tatbikleri eklenmiştir. Tatbikler yapıldıktan sonra tatbik noktaları kurutma makinası ile kurutulmuştur. Sonraki aşamada tatbik yapılmış plak önceden doyurulmuş sürüklenme tankına konarak maddelerin ayrımı sağlanmıştır. Sürüklenmesi yapılmış plak alınarak tekrardan kurutma makinası ile kurutulmuş, 254 ve 366 nm dalga boylarında fotoğrafları çekilmiştir. Plak üzerinde ayrılan maddelerin renklenmesi için plak ısıtılarak üzerine ilk önce NP solüsyonuna daha sonra kurutularak PEG solüsyonuna daldırılmıştır. Daldırma işleminden sonra plağın tekrardan 254 ve 366 nm dalga boylarındaki fotoğrafları çekilerek etken maddelerin varlığı belirlenmiştir (66).

Plaka: İTK silika jel plaka R.

Test solüsyonunun hazırlanışı: 1'er gram toz edilmiş bitki materyalleri üzerine 10 ml metanol eklenerek, 60 derece ısıdaki su banyosu üzerinde 5 dk boyunca beklenmiştir. Bu aşamadan sonra filtre edilmiştir.

Referans solüsyon: Rutin, klorojenik asit, hiperozit kullanılmıştır. Her birinden 1'er mg alınarak 1 mLmetanolde çözünerek referans solüsyonları hazırlanmıştır.

*Sabit faz (tank solüsyonu):*Etil asetat- formik asit- glasiyal asetik asit- su (100:11:11:26)

*Daldırma solüsyonları:*10gr/L oranındaetil asetat içerisinde çözünmüş difenilborik asit aminoetil ester (NP-national product solüsyonu) maddesi ve 50gr/L oranında diklorometan içerisinde çözünmüş PEG400-polietilen glikol 400

3.2.4. Yabancı Madde Tayini

Yabancı organların ve elementlerin tayini WHO monografındaki 'Flos Helichrysi arenarii' esas alınarak yapılmıştır (4). Her bir materyalde çiçek harici organlar, farklı bitki parçaları, taş, toprak vb. parçaların miktarlarının oranının en fazla %2 olması esas göz önünde bulundurularak inceleme gerçekleştirilmiştir. Bunun yanı sıra örneklerde karşımıza çıkan böcek, salyangoz vb canlılarda incelenmiştir. Örneklerde bu tarz yabancı maddelere rastlanması durumundayabancı madde oranı önemsenmeksizin incelenen materyal olumsuz değerlendirilmiştir.

Helichrysum materyallerin her birinden yaklaşık 100'er gr terazi yardımı ile ölçülüp, beyaz zeminlere (A4 kağıt) aktarılmıştır. Büyüteç ile materyallerin içerisindeki yabancı maddeler tespit edilip, bulunan yabancı maddelerin ağırlıkları hassas terazi yardımı ile ölçülerek yüzde olarak oran hesaplanması yapılmıştır.

Tayinde % yabancı madde oranları hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$\% \text{Yabancı madde} = (Y * 100) / X$$

X=Tartılan materyal ağırlığı

Y=Yabancı madde ağırlığı

3.2.5. Kurutmada Kayıp

Vezin kaplarının nemi 105 derecelik etüvde yarım saat süresince alınmıştır. Etüvden alınan vezin kapları desikatörde soğutulmuştur. Daha sonra vezin kaplarının ağırlıkları kapakları ile birlikte hassas terazi ile ölçülüp not edilmiştir. 20 adet ölmez çiçek toz materyallerinden 1'er gr alınmıştır. Alınan 1'er grlık toz materyaller vezin kaplarının içine koyulupkapağı açık bir şekilde etüve yerleştirilmiştir. Etüvde 2 saat 105 derecede bekletilerek nemi alınmıştır. Etüvden alınan vezin kapları kapakları kapatılıp desikatörde soğutulmuştur. Vezin kapları soğutulduktan sonra tekrar tartılıp meydana gelen nem kayıplarının yüzdesi hesaplanmıştır(67).

Deneyde % kurutmada kayıp oranları hesaplanırken şu formül kullanılmıştır.

$$D = (A + B) - C$$

$$\% \text{ kurutmada kayıp} = (D * 100) / B$$

A : Vezin kabının ağırlığı

B : Tartılan bitkisel drog ağırlığı

C : Kurutmadan sonraki vezin kabının bitkisel drog ile beraber ağırlığı

D : Kurutma işleminden sonra meydana gelen kütleli kayıp

3.2.6. Bütün Kül Tayini

Krozeler, 600 C'de 30 dakika kül fırınında yaklaşık 35-40 dk boyunca ısıtılarak nemlerinin alınması sağlanmıştır. Kül fırınından alınankrozeler desikatörde soğutulmuş ve daraları tartılmıştır. Krozelerin her birinin içerisine 1 gr kadar ölmez çiçek toz drogları koyulmuştur. Kül fırınında beyaz kül oluşuncaya kadar, 600 C'de 1 saat boyunca yakılmıştır. Yakılan krozeler fırından alındıktan sonra desikatörde soğutulmuş ve tartım yapılmıştır. Kül miktarı bulunup, bütün kül oranları hesaplanmıştır(67).

Deneyde % bütün kül oranları hesaplanırken şu formül kullanılmıştır.

$$D = C - A$$

$$\% \text{ bütün kül} = (D \times 100) / B$$

A : Krozenin darası

B : Tartılan bitkisel drog ağırlığı

C : Soğutma işleminden sonraki porselen kabın bitkisel drog ile beraber ağırlığı

D : Bütün kül miktarı

3.2.7. Uçucu Yağ İçeriğinin Tayini

Avrupa Farmakopesinde çiçekler üzerinde yapılmış uçucu yağ çalışmaları incelenerek yapılan bu prosedürde, 1000 ml hacmindeki cam balona 30 gr toz edilmiş ölmez çiçek drogu koyulmuştur. Daha sonra üzerlerine 350 ml saf su eklenip, clavenger düzeneği ile 3 saat boyunca distilasyonu yapılarak yağ eldesi sağlanmıştır. Daha sonra 0,5 ml ksilen ilave edilerek yağların çözülmesi sağlanıp hacimleri ölçülmüş ve yağların renkleri gözlemlenmiştir (67).

4. BULGULAR

4.1. Bitkisel Materyallere Ait Bulgular

4.1.1. Makroskobik İnceleme Bulguları

Tablo 6. Makroskobik Bulgular

| | M-1 | M-2 | M-3 | M-4 | M-5 |
|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Çiçek Sayısı | 15-25 | 15-17 | 10-12 | 15-25 | 15-25 |
| Çiçek Tipi | Kapitulum | Kapitulum | Kapitulum | Kapitulum | Kapitulum |
| Çiçeklenme Durumu | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus |
| Çiçek Çapı | 2-3 mm | 3-5 mm | 3-5 mm | 3-5 mm | 4-6 mm |
| Çiçek Sapı Tüy Durumu | Tüylü | Tüylü | Tüylü | Tüylü | Tüylü |
| Fillari Şekil | Ovat, Spatulat | Ovat, Spatulat | Ovat, Spatulat | Spatulat | Ovat, Spatulat |
| Fillari Biçim | Kukuleta | Kukuleta | Kukuleta | Kukuleta | Kukuleta |
| Fillari Renk | Sarı | Sarı | Sarı | Sarı | Sarı |
| Fillari Tüy Durumu | Tüysüz | Tüysüz | Tüysüz | Tüysüz | Tüysüz |
| Tüpsü Çiçek Rengi | Turuncu | Yok | Turuncu | Turuncu | Turuncu |
| Tüpsü Çiçek Uzunluğu | 2 mm | Yok | 3 mm | 3 mm | 4 mm |
| Pappus Rengi | Kremsi Beyaz | Yok | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz |
| Pappus Uzunluğu | 2 mm | Yok | 3 mm | 3 mm | 4 mm |

Tablo 6. Makroskopik Bulgular Devamı-2

| | M-6 | M-7 | M-8 | M-9 | M-10 |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Çiçek Sayısı | 15-20 | 15-25 | 20-25 | 10-20 | 5-10 |
| Çiçek Tipi | Kapitulum | Kapitulum | Kapitulum | Kapitulum | Kapitulum |
| Çiçeklenme Durumu | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus |
| Çiçek Çapı | 2-3 mm | 2-3 mm | 1-2 mm | 4-6 mm | 2-3 mm |
| Çiçek Sapı Tüy Durumu | Tüylü | Tüylü | Tüylü | Tüylü | Tüylü |
| Fillari Şekil | Ovat Spatulat | Ovat Spatulat | Ovat Spatulat | Spatulat | Spatulat |
| Fillari Biçim | Kukuleta | Kukuleta | Kukuleta | Kukuleta | Kukuleta |
| Fillari Renk | Sarı | Sarı | Sarı | Sarı | Sarı |
| Fillari Tüy Durumu | Tüysüz | Tüysüz | Tüysüz | Tüysüz | Tüysüz |
| Tüpsü Çiçek Rengi | Turuncu | Turuncu | Turuncu | Turuncu | Krem rengi |
| Tüpsü Çiçek Uzunluğu | 2 mm | 2 mm | 1 mm | 4 mm | 4 mm |
| Pappus Rengi | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz |
| Pappus Uzunluğu | 2 mm | 2 mm | 1 mm | 4 mm | 4 mm |

Tablo 6. Makroskobik Bulgular Devamı-3

| | M-11 | M-12 | M-13 | M-14 | M-15 |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Çiçek Sayısı | 10-15 | 25-35 | 15-25 | 10-15 | 12-17 |
| Çiçek Tipi | Kapitulum | Kapitulum | Kapitulum | Kapitulum | Kapitulum |
| Çiçeklenme Durumu | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus |
| Çiçek Çapı | 4-6 mm | 2-3 mm | 2-3 mm | 4-6 mm | 4-6 mm |
| Çiçek Sapı Tüy Durumu | Tüylü | Tüylü | Tüylü | Tüylü | Tüylü |
| Fillari Şekil | Ovat, Spatulat | Spatulat | Spatulat | Ovat, Spatulat | Ovat, Spatulat |
| Fillari Biçim | Kukuleta | Kukuleta | Kukuleta | Kukuleta | Kukuleta |
| Fillari Renk | Koyu Sarı | Sarı | Sarı | Sarı | Sarı |
| Fillari Tüy Durumu | Tüysüz | Tüysüz | Tüysüz | Tüysüz | Tüysüz |
| Tüpsü Çiçek Rengi | Kahverengi | Sarı | Turuncu | Turuncu | Turuncu |
| Tüpsü Çiçek Uzunluğu | 4 mm | 2 mm | 2 mm | 4 mm | 4 mm |
| Pappus Rengi | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz |
| Pappus Uzunluğu | 4 mm | 2 mm | 2 mm | 4 mm | 4 mm |

Tablo 6. Makroskobik Bulgular Devamı-4

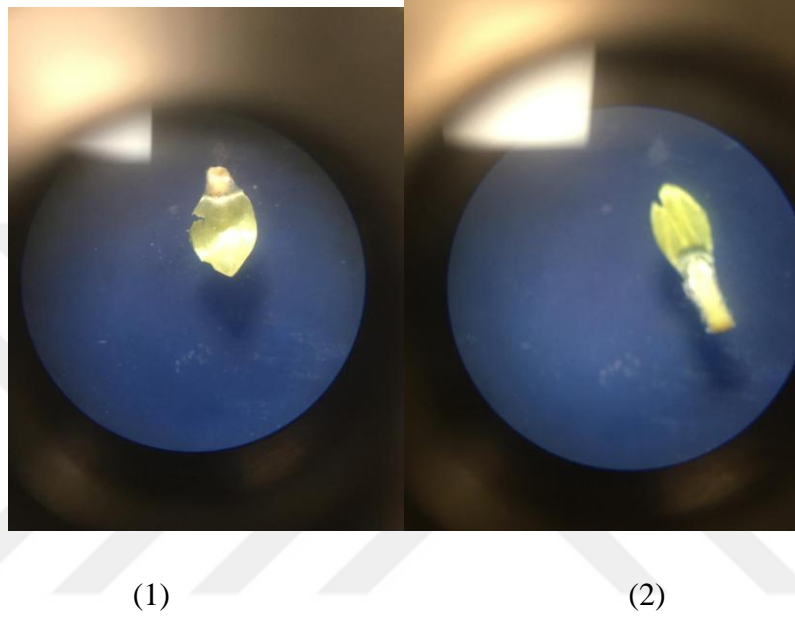
| | M-16 | M-17 | M-18 | M-19 | M-20 |
|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Çiçek Sayısı | 10-20 | 13-17 | 10-20 | 10-15 | 15-20 |
| Çiçek Tipi | Kapitulum | Kapitulum | Kapitulum | Kapitulum | Kapitulum |
| Çiçeklenme Durumu | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus | Bileşik Korimbus |
| Çiçek Çapı | 2-3 mm | 2-3 mm | 2-3 mm | 4-6 mm | 4-6 mm |
| Çiçek Sapı Tüy Durumu | Tüylü | Tüylü | Tüylü | Tüylü | Tüylü |
| Fillari Şekil | Ovat, Spatulat | Ovat, Spatulat | Spatulat | Ovat Spatulat | Ovat Spatulat |
| Fillari Biçim | Kukuleta | Kukuleta | Kukuleta | Kukuleta | Kukuleta |
| Fillari Renk | Sarı | Sarı | Sarı | Sarı | Sarı |
| Fillari Tüy Durumu | Tüysüz | Tüysüz | Tüysüz | Tüysüz | Tüysüz |
| Tüpsü Çiçek Rengi | Turuncu | Turuncu | Turuncu | Turuncu | Turuncu |
| Tüpsü Çiçek Uzunluğu | 2 mm | 4 mm | 2 mm | 4 mm | 4 mm |
| Pappus Rengi | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz | Kremsi Beyaz |
| Pappus Uzunluğu | 2 mm | 4 mm | 2 mm | 4 mm | 4 mm |

Ölmez çiçek örneklerinde incelenen yapıların bir çoğu birbiri ile benzer özelliklere sahip iken çiçek sayıları, fillari şekilleri, çiçek çapları, tüpsü çiçek uzunlukları ve pappus uzunluklarında farklılıklar gözlemlenmiştir.

Çiçek sayıları incelendiğinde örneklerin çoğunluğunda 10-20 adet arası olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra incelenen örneklerden bir tanesinin çiçek sayısının 5-10 adet arasında olduğu, bir tanesinin ise 25-35 adet arasında olduğu gözlemlenmiştir.

Çiçek sapı uzunlukları incelendiğinde uzunluklarının genel olarak 2-3 mm ve 4-6 mm olarak iki gruba ayrıldığı görülmüştür. Yalnızca M-8 örneğinde çiçek sapı uzunluğunun 1-2 mm olduğu ölçülmüştür.

Filleri şekillerinin incelenmesi sonucunda örneklerin çoğunluğunun spatulat şeklinde olduğu görülmüştür. Örneklerin bazılarının filleri şekillerinde ise dıştan içe doğru değişerek ovat ile birlikte spatulat şeklinde olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 13. (1) Ovat ve (2) Spatulat Makroskobik Görüntüsü

Tüpsü çiçek uzunluğu incelendiğinde örneklerin birçoğunun tüpsü çiçek uzunluğunun 2-4 mm arasında olduğu görülmüştür. Yalnızca M-8 örneğinde tüpsü çiçek uzunluğu 1 mm olarak ölçülürken, M-2 örneğinde ise tüpsü çiçek görülememiştir.

Pappus uzunluğu incelendiğinde örneklerin birçoğunun tüpsü çiçek uzunluğunun 2-4 mm arasında olduğu görülmüştür. Yalnızca M-8 örneğinde pappus uzunluğu 1 mm olarak ölçülürken, M-2 örneğinde ise pappus görülememiştir.

Tüpsü çiçek renklerine bakıldığında çoğunluğun turuncu olduğu gözlemlenmiştir. Birkaç örnekte kahverengi, sarı ve krem renklere de rastlanmıştır.

Filleri renkleri incelendiğinde örneklerin sarı renkli olduğu görülmüştür. Yalnızca M-11 bitkisel drog örneğinde koyu sarı renk tespit edilmiştir.



Şekil 14. M-11 Bitkisel Materyal Görüntüsü

Bunların dışında incelenen çiçek tipi, çiçeklenme durumu, çiçek sapı tüy durumu, fillari biçimi, fillari tüy durumu, pappus rengi gibi özellikler bütün bitkisel droglarda aynı özellikleri göstermiştir.

4.1.2. Mikroskopik İnceleme Bulguları

Tablo 7. Mikroskopik Bulgular

| | M-1 | M-2 | M-3 | M-4 | M-5 |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Stoma | + | + | + | + | + |
| Polen | + | + | + | + | + |
| | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda |
| Pappus | + | + | + | + | + |
| Örtü Tüyü | + | + | + | + | + |
| | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda |
| Brakte | + | + | + | + | + |
| Stigma | + | + | + | + | + |
| Salgı Tüyü | + | + | + | + | + |
| Korolla | + | + | + | + | + |
| İletim Demeti | + | + | + | + | + |

Tablo 6. Mikroskopik Bulgular Devamı-2

| | M-1 | M-2 | M-3 | M-4 | M-5 |
|------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Stoma | + | + | + | + | + |
| Polen | + | + | + | + | + |
| | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda |
| Pappus | + | + | + | + | + |
| Örtü Tüyü | + | + | + | + | + |
| | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda |
| Brakte | + | + | + | + | + |
| Stigma | + | + | + | + | + |
| Salgı Tüyü | + | + | + | + | + |
| Korolla | + | + | + | + | + |
| İletim Demeti | + | + | + | + | + |

Tablo 7. Mikroskopik Bulgular Devamı-3

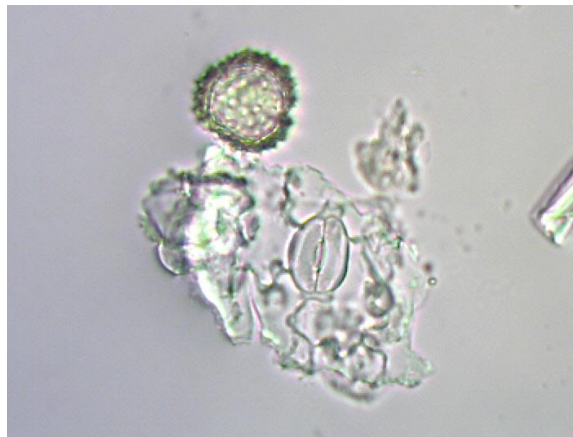
| | M-1 | M-2 | M-3 | M-4 | M-5 |
|------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Stoma | + | + | + | + | + |
| Polen | + | + | + | + | + |
| | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda |
| Pappus | + | + | + | + | + |
| Örtü Tüyü | + | + | + | + | + |
| | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda |
| Brakte | + | + | + | + | + |
| Stigma | + | + | + | + | + |
| Salgı Tüyü | + | + | + | + | + |
| Korolla | + | + | + | + | + |
| İletim Demeti | + | + | + | + | + |

Tablo 7. Mikroskopik Bulgular Devamı-4

| | M-1 | M-2 | M-3 | M-4 | M-5 |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Stoma | + | + | + | + | + |
| Polen | + | + | + | + | + |
| | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda |
| Pappus | + | + | + | + | + |
| Örtü Tüyü | + | + | + | + | + |
| | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda | çok sayıda |
| Brakte | + | + | + | + | + |
| Stigma | + | + | + | + | + |
| Salgı Tüyü | + | + | + | + | + |
| Korolla | + | + | + | + | + |
| İletim Demeti | + | + | + | + | + |

Mikroskopik analizlerin sonucunda aranan yapıların hepsi tüm örneklerde bulunmuştur. Buna göre incelenen stomaların anomositik yapıda olduğu, örtü tüyünün kamçı şeklinde olduğu gözlemlenmiştir.

Materyallerin mikroskopik bulgularına ait görüntüler aşağıdaki gibidir;



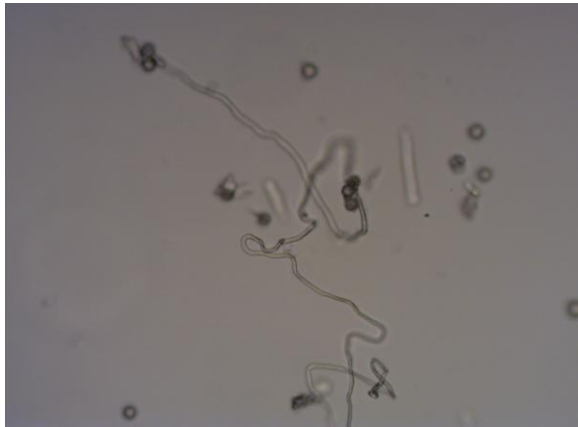
Şekil 15. Anomositik stoma



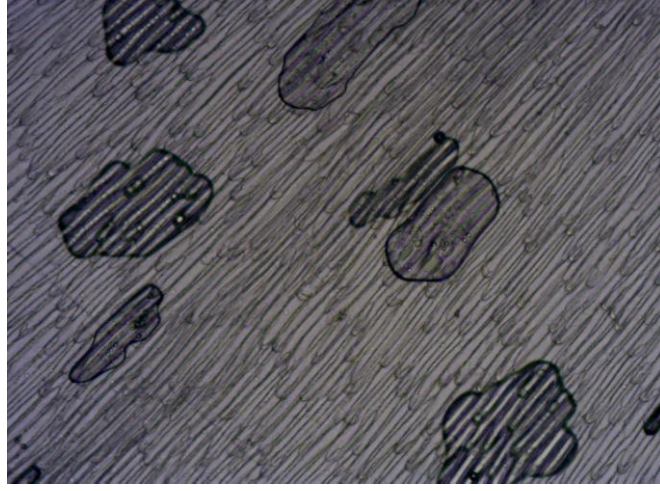
Şekil 16. Polen ve Polen Uzunluğu



Şekil 17. Pappus



Şekil 18. Örtü Tüyü



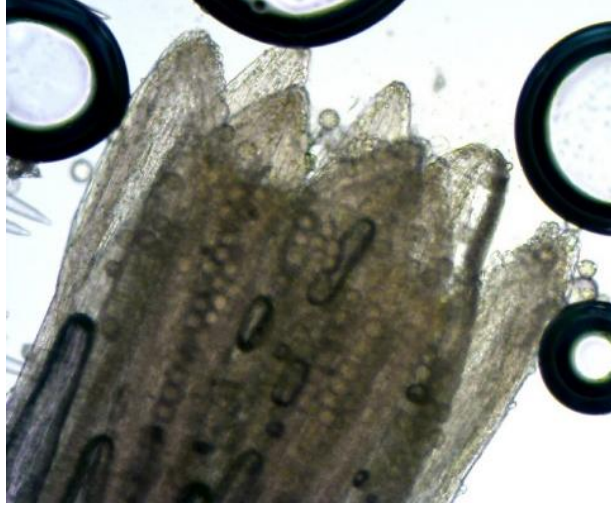
Şekil 19. Brakte



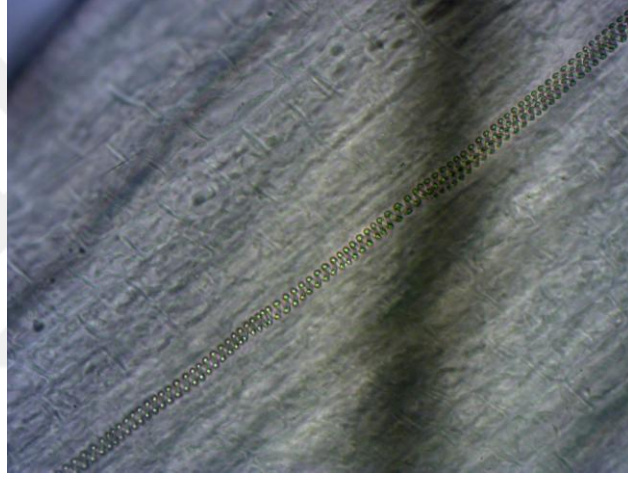
Şekil 20. Stigma



Şekil 21. Salgı Tüyü



Şekil 22. Korolla



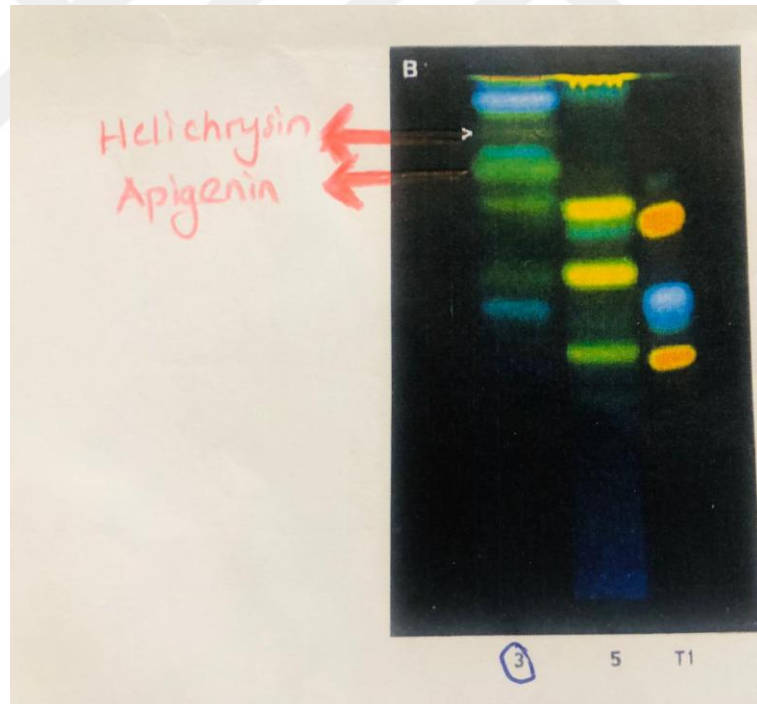
Şekil 23. İletim Demetleri

4.1.3. Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (YPİTK) Bulguları

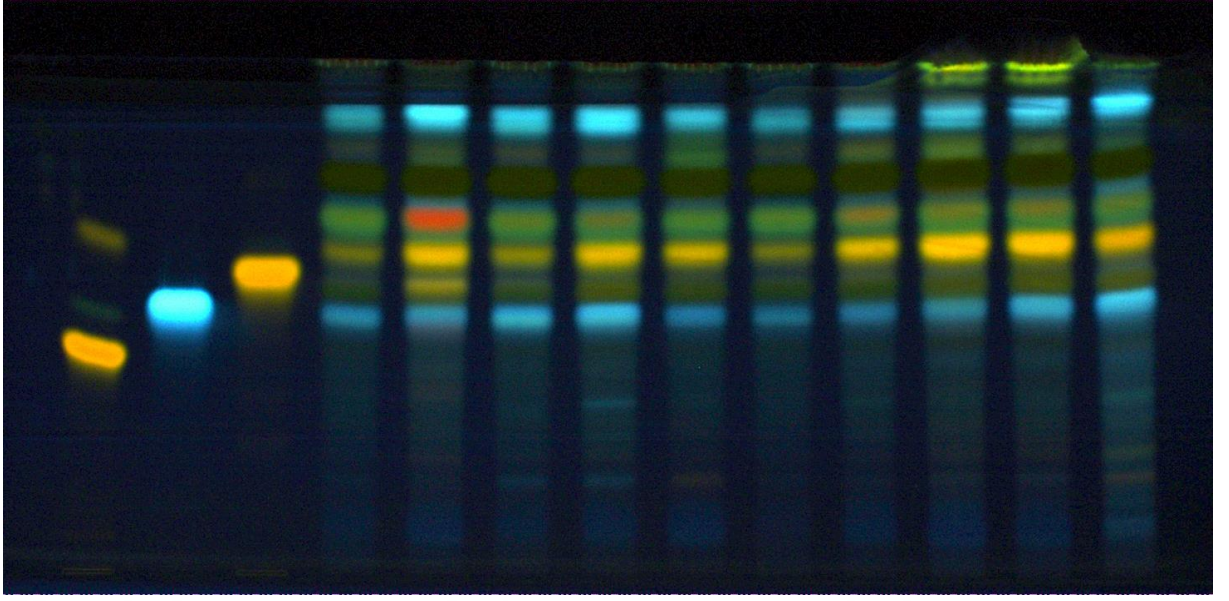
Yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (YPİTK) deneyi ‘Stoechados flos’ İTK deneyi referans alınarak yapılmıştır(6).



Şekil 24. 'Stoechados flos(3)' İTK Görüntüsü

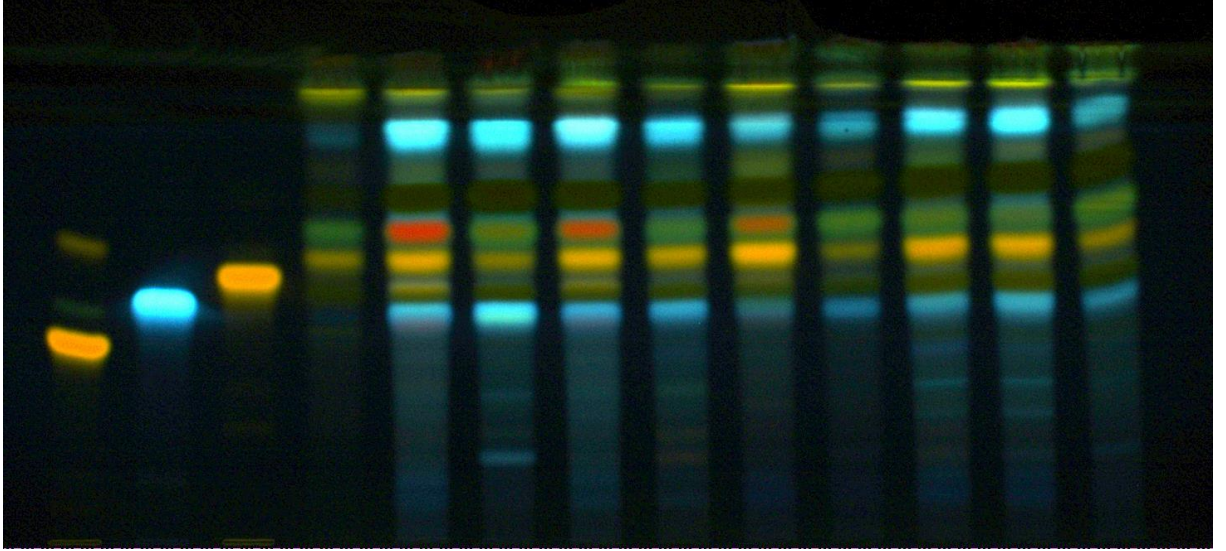


Şekil 25. 'Stoechados flos(3)' İTK Görüntüsü-2



| | | | | | | | | | | | | |
|---|----|----|---|---|----|---|---|---|----|---|---|---|
| R | KL | Hİ | M | M | M | M | M | M | M | M | M | M |
| U | OR | P | 6 | 7 | 13 | 8 | 9 | 4 | 19 | 5 | 3 | 2 |
| | EN | E | | | | | | | | | | |
| | İK | P | | | | | | | | | | |
| | AS | R | | | | | | | | | | |

**Şekil 26. *Helichrysum* Materyalleri ektresinin YPİTK deneyine ait görüntüler- 1.
Plak püskürtme 366**



| | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------|-----------|------|-----|------|------|------|------|------|-----|------|------|
| R | KLOROJENİK ASİT | HİPEROZİT | M 11 | M 1 | M 12 | M 17 | M 10 | M 16 | M 20 | M 3 | M 14 | M 18 |
|---|-----------------|-----------|------|-----|------|------|------|------|------|-----|------|------|

Şekil 27. *Helichrysum* Materyalleri ektresinin YPİTK deneyine ait görüntüler- 2. Plak püskürtme 366

Yapılan ince tabaka kromatografisi uygulamasının sonucunda,ölmez çiçek örneklerinin hemen hemen hepsinde klorojenik asidin yüksek miktarda olduğu görülmüştür. Fakat örnekler arasında M-11 materyali içeriğinde klorojenik asit renklenmesinin diğerlerine göre az olduğu gözlemlenmiştir. M-2, M-8, M-12 materyallerinin ise klorojenik asit içeriği açısından zengin olduğu gözlemlenmiştir.

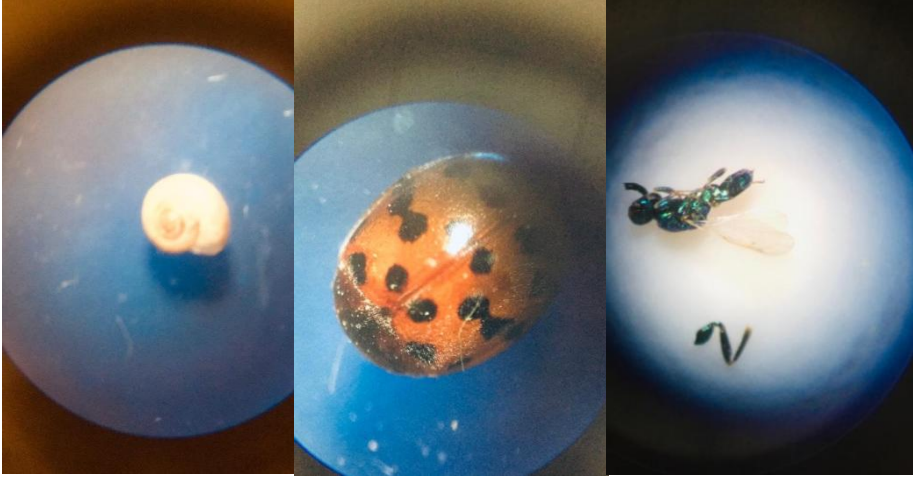
Kullanılan diğer referanslardan rutin ve hiperozit plaklarda farkedilememiştir.

4.1.4. Yabancı Madde Tayini Bulguları

Tablo 8. Yabancı Madde Yüzdeler Tablosu

| MATERYALLER | KULLANILAN MATERYALİN MİKTARI (gr) | YABANCI MADDE MİKTARI (gr) | YABANCI MADDE MİKTARI (%) |
|-------------|--|---|---------------------------------|
| M-1 | 100,000 | 0,400 | 0,400 |
| M-2 | 104,810 | 3,840 | 3,664 |
| M-3 | 100,180 | 0,090 | 0,090 |
| M-4 | 85,110 | 0,430 | 0,505 |
| M-5 | 95,210 | 0,310 (Salyangoz görüldü) | 0,326 |
| M-6 | 79,700 | 0,250 (Uğur böceği görüldü) | 0,314 |
| M-7 | 100,000 | 0 | 0 |
| M-8 | 100,380 | 0,330 | 0,329 |
| M-9 | 100,570 | 0,018 | 0,018 |
| M-10 | 100,860 | 1,660 | 1,646 |
| M-11 | 30,660 | 0 | 0 |
| M-12 | 40,730 | 0,260 | 0,638 |
| M-13 | 30,000 | 0,380 | 1,267 |
| M-14 | 21,880 | 0,006 | 0,027 |
| M-15 | 100,000 | 1,070 | 1,070 |
| M-16 | 83,440 | 1,000(ölü ve canlı böcekler görüldü) | 1,198 |
| M-17 | 100,000 | 0 | 0 |
| M-18 | 46,040 | 0,560 | 1,216 |
| M-19 | 100,640 | 3,120 | 3,100 |
| M-20 | 100,000 | 0 | 0 |

Yapılan yabancı madde analizi sonucunda yabancı madde miktarının %0-3,664 olduğu hesaplanmıştır. Aynı zamanda M-5, M-6, M-16 örneklerinde ölü böcek kalıntılarına rastlanmıştır.



M-5

M-6

M-16

Şekil 28. Materyallerin içinde çıkan yabancı maddelere ait görüntüler (böcek ölüsü, salyangoz vb.)



Şekil 29. Materyallerin içinde çıkan farklı bitki parçalarına ait görüntüler

4.1.5. Kurutmada Kayıp Bulguları

Tablo 9. Kurutmada Kayıp Deney Bulguları

| MATERYALLER | KURUTMADA KAYIP MIKTARI (%) |
|-------------|--------------------------------|
| M-1 | 10.90 |
| M-2 | 9.80 |
| M-3 | 9.80 |
| M-4 | 10.66 |
| M-5 | 11.49 |
| M-6 | 9.90 |
| M-7 | 10.83 |
| M-8 | 10.23 |
| M-9 | 10.66 |
| M-10 | 9.58 |
| M-11 | 13.28 |
| M-12 | 9.74 |
| M-13 | 9.96 |
| M-14 | 10.39 |
| M-15 | 9.24 |
| M-16 | 9.91 |
| M-17 | 9.73 |
| M-18 | 8.93 |
| M-19 | 10.25 |
| M-20 | 11.56 |

Yapılan kurutmada kayıp analizine göre nem miktarının %8.93-13.28 arasında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 9)

4.1.6. Bütün Kül Tayini Bulguları

Tablo 10. Bütün Kül Deney Bulguları

| MATERYALLER | BÜTÜN KÜL MİKTARI(%) |
|-------------|----------------------|
| M-1 | 6.71 |
| M-2 | 5.34 |
| M-3 | 6.19 |
| M-4 | 5.81 |
| M-5 | 4.35 |
| M-6 | 7.63 |
| M-7 | 7.10 |
| M-8 | 8.77 |
| M-9 | 8.47 |
| M-10 | 7.68 |
| M-11 | 7.76 |
| M-12 | 8.00 |
| M-13 | 6.54 |
| M-14 | 6.36 |
| M-15 | 7.44 |
| M-16 | 5.11 |
| M-17 | 8.04 |
| M-18 | 5.54 |
| M-19 | 7.44 |
| M-20 | 7.42 |

Yapılan bütün kül analizine bütün kül miktarının %4.35-8.77 arasında olduğu hesaplanmıştır (Tablo 10).

4.1.7. Uçucu Yağ Bulguları

Tablo 11.Uçucu Yağ Deney Bulguları

| MATERYALLER | KULLANILAN MATERYALİN MİKTARI (gr) | UÇUCU YAĞ MİKTARI (ml) | UÇUCU YAĞ RENGİ | UÇUCU YAĞ YÜZDESİ (%) |
|-------------|--|---------------------------|--------------------|--------------------------|
| M-1 | 30,00 | 0,02 | SARI | 0,06 |
| M-2 | 30,00 | 0,02 | SARI | 0,06 |
| M-3 | 30,00 | 0,03 | SARI | 0,10 |
| M-4 | 30,00 | 0,03 | SARI | 0,10 |
| M-5 | 30,00 | ÖLÇÜLEMEDİ | | |
| M-6 | 30,00 | ÖLÇÜLEMEDİ | | |
| M-7 | 30,00 | ÖLÇÜLEMEDİ | | |
| M-8 | 30,00 | ÖLÇÜLEMEDİ | | |
| M-9 | 30,00 | 0,01 | SARI | 0,03 |
| M-10 | 30,00 | ÖLÇÜLEMEDİ | | |
| M-11 | 30,00 | 0,05 | SARI | 0,16 |
| M-12 | 30,00 | 0,02 | SARI | 0,06 |
| M-13 | 30,00 | ÖLÇÜLEMEDİ | | |
| M-14 | 30,00 | ÖLÇÜLEMEDİ | | |
| M-15 | 30,00 | 0,02 | SARI | 0,06 |
| M-16 | 30,00 | 0,05 | SARI | 0,16 |
| M-17 | 19,68 | ÖLÇÜLEMEDİ | | |
| M-18 | 30,00 | ÖLÇÜLEMEDİ | | |
| M-19 | 30,00 | ÖLÇÜLEMEDİ | | |
| M-20 | 30,00 | ÖLÇÜLEMEDİ | | |

Yapılan uçucu yağ deneyinde elde edilen uçucu yağ miktarlarının %0,03-0,16 arasında olduğu görülmüştür. Aynı zamanda çıkan rengin sarı olduğu gözlemlenmiştir. (Tablo 11)

5.SONUÇ VE TARTIŞMA

Yapılan makroskopik analizlerin sonuçları WHO'daki 'Flos Helichrysi arenarii'monografi ile karşılaştırılmıştır(4). WHO monografına göre materyal kurutulmuş ölmez çiçeklerin sadece başlarından oluşmalıdır. İncelenen materyaller arasında kapalı materyallerinin sadece kurutulmuş çiçek başları halinde satılırken, açık materyalleri buket halinde gövde kısmı ile satıldığı görülmüştür. Çiçek çapları yapılan ölçümlerde 1-6 mm arasında değerler vermiştir (Tablo 6). Bu sonuçlar WHO monografının *Helichrysumarenarium* türünde 7-9 mm arasında olduğu için karşılaştırıldığında değerler farklılık göstermiştir. Çiçekler sarı renkte ve genellikle grup halindedir. Buna göre WHO monografının sonuçlarına uymaktadır.İncelenen örneklerin çiçeklenme durumu bileşik yalancı şemsiye (bileşik korimbus) konumundadır, bu yönüyle WHO monografına uymaktadır. Ayrıca materyallerin çiçek sapının tüylü olduğu tespit edilmiştir, materyallerimiz bu özelliği ile de WHO monografına uymaktadır. Materyallerin brakteleri tüsüzdür. Hemen hemen hepsi WHO monografındaki gibi sarı renklidir. Yalnız M-11 materyali WHO monografının istediğinden farklı olarak koyu sarı renktedir. Brakte şekilleri dıştan içe doğru ovat,spatulat veya sadece spatulat şeklindedir. WHO monografına göre ise, dıştan içe doğruovat,spatulat,linear şeklindedir. Buna göre incelediğimiz materyallerin dış ve orta kısımlarının WHO monografi ile aynı olduğu fakat iç kısımlarının linear değil spatulat olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 13).İncelediğimiz örneklerin çoğunda tüpsü çiçeklerin rengi sarı-turuncu arasında değişmektedir. Bu özellikleri ile WHO monografına uymaktadır. İncelenen örneklerden M-11 materyalinin tüpsü çiçeğinin kahverengi, M-10 materyali tüpsü çiçeğinin krem rengi olması, M-2 materyalinin ise tüpsü çiçek bulundurmaması sebebi ile WHO monografına uyum sağlamamaktadır. Materyallerin pappus renkleri incelendiğinde çoğunun kremsi beyaz renkte olduğu gözlemlenmiştir. Bu yönü ile pappusların rengi WHO monografına uymamaktadır. Ayrıca M-2 materyalinde pappus bulunamamıştır.İncelenen materyallerde dilsî çiçeklere rastlanamamıştır. Bu yönü ile örnekler WHO monografına uymaktadır. Örnekler WHO monografının makroskopik özelliklerine göre incelendiğinde özellikle çiçek başı çaplarının ve pappus renklerinin tamamen farklı sonuç göstermiştir. Bu yönleri ile WHO monografının makroskopik özelliklerine uymamaktadır.

Yapılan mikroskopik incelemeler de WHO'da ki 'Flos Helichrysi arenarii'monografına göre karşılaştırılmıştır. Klorolhidrat ve sartur solüsyonları ile incelemeler sonucunda stoma, polen, pappus, örtü tüyü, brakte, stigma, salgı tüyü, korolla, iletim demeti yapılarının hepsi bütün materyallerde görülmüştür (Tablo 7). Braktelerin

dikdörtgenimsi olduğu görülmektedir, yani braktelerin şekli bu yönü ile WHO monografına uymaktadır. İncelenen örneklerin örtü tüylerinin çok sayıda ve ince uzun kamçılı olması; stoma türünün anomositik olması; çok sayıda polene ve pappusa sahip olması; başı çok hücreli sapı tek hücreli salgı tüyüne sahip olması; tüpsü korollanın uçta belirgin ve 5 dişli olması ve iletim demetleri içermesi açılarından da WHO monografına uyum sağlamaktadır.

Yapılan ince tabaka kromatografisi uygulamasının sonucunda, incelenen plakların görüntüsü 'Stoechados flos' İTK deneyine göre değerlendirilmiştir (68). Yapılan İTK sonucunda elde edilen verilere göre klorojenik asit miktarı materyallerin hepsinde genel olarak çok fazla bulunmaktadır(Şekil 26-27). Bitkisel materyallerdeki klorojenik asit miktarının yüksekliği antioksidan aktivitesinin varlığının ispatı olabilir. M-11 örneğinde klorojenik asit miktarının diğer materyallere göre az olmasının sebebi materyalin saklama koşulları olabilir. *Helichrysum plicatum* türü üzerinde yapılan İTK çalışmalarında çiçeğin yapısında rutin oranının çok yüksek olduğu görülmüştür (69). Fakat yaptığımız çalışmada plak üzerinde rutin ile aynı Rf değerine sahip bir madde görülememiştir(Şekil 26-27). Bu durum çalışılan materyallerin rutin içermediğini veya çok az içerdiğini göstermekte, bu sebeple materyallerin *H. plicatum* türü olma olasılığını azaltmaktadır. Yapılan İTK çalışmasında hiperozit referansı da gözlemlenememiştir. Tıpkı rutinde olduğu gibi çalışılan materyaller hiperozit içermemekte veya çok az içermektedir. Referans makalesindeki plak incelendiğinde yeşil-sarı renkte yüksek miktarda bulunan madde apigeninidir (Şekil 25). Bu bilgiden yola çıkarak yaptığımız İTK deneyinde de apigenin referansı kullanmasak bile plak üzerindeki yeşil-sarı apigenin oluşumlarını görmekteyiz (Şekil 26-27). Yapılan İTK çalışmaları da incelendiğinde *Helichrysum* türleri yüksek miktarda apigenin içermektedir. *H. arenarium* subsp. *erzincanicum*, *H. arenarium* subsp. *rubicundum*, *H. armenium* subsp. *araxinum*, *H. plicatum* subsp. *pseudoplicatum* türleri üzerinde yapılan İTK çalışmasında, en çok *H. arenarium* subsp. *erzincanicum* olmak üzere bütün çalışılan türlerin yüksek miktarda apigenin içerdiği gözlemlenmiştir (70). Referans makalesindeki plak üzerinde kalın koyu kahverengi tabaka halinde helichrysin maddesine de rastlanmaktadır (Şekil 24). Yaptığımız İTK deneyinde de helichrysin gözlemlenmiştir (Şekil 26-27).

Avrupa Farmakopesi 8.0'da *Helichrysum* sp. ait monograf bulunmadığı için yapılan yabancı madde tayini WHO monografi verilerine göre değerlendirilmiştir. WHO monografına göre yabancı madde miktarı en fazla %2'dir (4). Bu kurallara göre aktarlardan alınan M-2 ve M-19 materyalleri %2'den daha fazla miktarda yabancı organlar ve yabancı elementler içermektedir (Tablo8). *Helichrysum* materyallerinden geriye kalan 18 tanesinde bu oranın

altında yabancı madde miktarı elde edilmiştir. Diğer yandan M-5, M-6, M-16 (Şekil 28) materyallerinde ölmez çiçek materyalinde böcek ve salyangoz bulunduğu için bunlar bitkisel drog olarak kabul edilemez. Geriye kalan 15 tanesinde böcek ve salyangoz bulunmadığı ve yabancı madde miktarı %2'nin altında olduğu için bitkisel drog olarak kabul edilebilir.

Avrupa Farmakopesi 8.0'da *Helichrysum* sp.'a ait monograf bulunmadığı için kurutmada kayıp miktarı WHO monografi verilerine göre değerlendirilmiştir (4). WHO monografına göre kurutmada kayıp miktarı en fazla %12 olmalıdır. Bu kurallara göre aktarlardan alınan ölmez çiçek materyallerinde kurutma sırasında meydana gelen kayıplar M-11 materyalinde % 12'den daha fazladır. Ölmez çiçek materyallerinden geriye kalan 19 tanesinde kurutmada bu oranın altında kütleli kayıp meydana gelmiştir (Tablo 9).

Avrupa Farmakopesi 8.0'da *Helichrysum* sp.'a ait monograf bulunmadığı için bütün kül tayini WHO monografi verilerine göre değerlendirilmiştir (5). WHO monografına göre kül miktarı en fazla %8 olmalıdır. Buna göre M-8, M-9, M-12, M-17 materyallerinin içerdiği kül miktarı %8'den daha fazladır. Geriye kalan 16 adet ölmez çiçek materyallerinde meydana gelen kül miktarı bu oranın altındadır (Tablo 10).

Avrupa Farmakopesi 8.0'da *Helichrysum* sp. ait uçucu yağ ile ilgili referans bir monograf olmadığı için Avrupa Farmakopesindeki diğer çiçeklerin uçucu yağ deneyleri referans alınmıştır (67). *Helichrysum* türlerine ait uçucu yağ deneylerinde; antimikrobiyal, sitostatik ve koleretik aktivitelerinin uçucu yağ içeriğine bağlı olabileceği ortaya konmuştur. Türkiye'de *Helichrysum* türlerine ait uçucu yağ çalışmaları oldukça azdır. *Helichrysum plicatum* üzerinde yapılan bir uçucu yağ çalışmasında %0,1 oranında uçucu yağ bulunmuştur (71). Ardından yapılan başka bir çalışmada ise 18 taksona ait 34 örnek kullanılmış ve distilasyonlarında %0.02-0.18 arasında uçucu yağ içerdikleri ortaya konmuştur. Bu çalışmada Muğla-Marmaris'den toplanan *H.stoechassubsp.barellieri* örneğinin, %0.18 oranıyla en yüksek, Malatya-Hekimhan'dan toplanan *H. armenium* subsp. *araxinum* örneğinin ise %0.02 oranıyla en düşük oranda uçucu yağ içerdikleri saptanmıştır (72). Örnek materyallerle yapılan uçucu yağ deneyinde uçucu yağ miktarı ölçülmüş ve miktar tayini yapılabilen materyallerden çıkan uçucu yağların renklerinin sarı olduğu gözlemlenmiştir. Ölçülebilen uçucu yağ miktarlarının (M 1-4, M-9, M 11-12, M 15-16) 0,01 ile 0,05 ml arasında olduğu hesaplanmıştır (Tablo 11).

Sonuç olarak; *Helichrysum* türleri yıllardır geleneksel tedavide aktif olarak kullanılmakta ve kanıtlanmış biyolojik aktiviteler göstermektedir. Fakat yetiştirilme, toplanma, kurutulma, saklanma vs koşullardan kaynaklı aktarlarda satılan bitkiler her zaman aynı standart etkinliklere sahip olamamaktadır. İstenilen biyolojik aktivitelerin varlığı için kalite değerlendirilmesi yapılmış, belirli standartlara uygun olan bitkisel drogların kullanılabilmesi gerekmektedir. Avrupa farmakopesi bitkisel drogların standart özelliklerine ulaşabilmek ve etkinliklerini bilimsel olarak kanıtlayabilmek adına en önemli kaynaklardandır. *Helichrysum* cinsine ait monografin Avrupa farmakopesinde bulunmaması adına bu çalışma elde edilen veriler ile monografin oluşmasına ışık tutmuştur. Avrupa farmakopesi 8.0 formatında hazırlanan *Helichrysi flos* monografı şu şekildedir.



Ölmez çiçek

Helichrysi flos

TANIM

Drog, *Helichrysum* sp'a ait bütün veya parçalanmış kurutulmuş çiçeklerden oluşur.

TEŞHİS

A. Çiçekler demet halinde yer alır. Çiçekler sarı renkte ve genellikle 15-20, 20-25 adetli gruplar halindedir. Çiçek çapları 1-6 mm arasındadır. Çiçek tipi kapitulum şeklindedir. Çiçeklenme durumu bileşik yalancı şemsiye (bileşik korimbus) konumundadır. Çiçek sapları tüylü yapıya sahiptir. Fillari biçimi kukulettir. Brakteleri tüsüzdür ve sarı renklidir. Brakte şekilleri dıştan içe doğru ovat, spatulat veya sadece spatulat şeklindedir. Tüpsü çiçeklerin rengi sarı-turuncu arasında değişmektedir ve uzunlukları 1-4 mm arasındadır. Pappus renkleri kremi beyaz renktedir ve uzunlukları 1-4 mm arasında değişmektedir. Dilsî çiçek bulunmamaktadır.

B. Toz edilmiş drog. Toz drog kahvemsî renktedir. Mikroskop altında inceleme *sartur* ve *kloralhidrat* çözeltisi ile yapılır. Mikroskop özellikleri; dikdörtgenimsî şekilde brakteler, çok sayıda ve ince uzun kamçılı örtü tüyleri; anomositik stoma, çok sayıda polen ve pappus yapıları; başı çok hücreli sapı tek hücreli salgı tüyü, uçta belirgin ve 5 dişli tüpsü korolla ve iletim demetleri bulundurmasıdır.

C. İnce tabaka kromatografisi

Sabit faz: İTK silika jel plaka R.

Test solüsyonunun hazırlanışı: 1'er gram toz edilmiş bitki materyalleri üzerine 10 ml metanol eklenerek, 60 derece ısıdaki su banyosu üzerinde 5 dk boyunca beklenir. Bu aşamadan sonra filtre edilir.

Referans solüsyon: rutin, klorojenik asit, hiperozit kullanılır. Her birinden 1'er mg alınarak 1 mL metanolde çözünerek referans solüsyonları hazırlanır.

Mobil faz: Etil asetat- formik asit- glasiyal asetik asit- su (100:11:11:26)

Uygulama: 20 µL hacminde HPTLC cihazında alimünyum plaklar üzerindedir.

Yürütme: 10 cm sürükleme

Kurutma: kurutma makinası

Belirleme: 10gr/L oranında etil asetat içerisinde çözülmüş difenilborik asit aminoetil ester (NP-national product solüsyonu) maddesi ve 50gr/L oranında diklorometan içerisinde çözülmüş PEG400 (polietilen glikol 400). Kurutulduktan sonra UV 254 ve 366 nm dalga boylarında gözlemlendi.

Sonuç: Materyallerdeki yüksek miktarda klorojenik asit varlığı kromatogramda görülmüştür.

DENEYLER

Yabancı madde tayini: en fazla %2

Kurutmada kayıp: en fazla %12

Bütün kül: en fazla %8

Uçucu yağ: %0,03-%0,1 arasında

Immortal Flower

Helichrysi flos

DEFINITION

Drog consists of whole or fragmented dried flowers of *Helichrysum* sp.

IDENTIFICATION

- A. Flowers are bunched. The flowers are yellow and usually in groups of 15-20, 20-25 pieces. Flower diameters are between 1-6 mm. Flower type is in the form of capitulum. Inflorescence type is compound corymb. Pedicel has a feathery structure. Fillary form is cuculate. Bractea is glabrous and yellow. Bractea shape is in the form of ovate from outside to inside, spatulate or spatulate only. Tubular flowers vary in colour from yellow to orange and their length is 1-4 mm. Colours of pappus are creamy white and vary in length from 1-4 mm. There are no lingual flowers.
- B. Reduce to a powder. The powder is brownish. Microscopic examination is carried out with safranin and chloralhydrate solution. Microscopic features included; rectangular bractea, numerous and thin-long whip like covering trichome, anomocytic stomata, multiple pollen and pappus structures, glandular trichome fragments unicellular stalk and multicellular head, five toothed tubular corolla and vascular bundles.
- C. Thin-layer chromatography.

Stationary phase: TLC Silica gel plate R

Test solution: To 1 g of the powdered drug add 10 ml of methanol and wait on a water bath at 60 degrees Celsius for 5 minutes. After this stage it is filtered.

Reference solution: Rutin, chlorogenic acid and hyperoside are used. 1 mg of each is taken and dissolved in 1 mL of methanol, the reference solutions are prepared.

Mobil phase: Ethyl acetate- formic acid- glacial acetic acid- water (100:11:11:26, V/V/V/V)

Application: 20 µL volume on aluminum plates in HPTLC

Development: over a path of 10 cm.

Drying: Drying machine

Detection: Diphenylboric acid aminoethyl ester (NP-national product solution)

dissolved in ethyl acetate at a ratio of 10 g / L and PEG400 (polyethylene glycol 400)

dissolved in dichloromethane at a ratio of 50 g / L. After drying, examine in ultraviolet light at 254 nm and 366 nm

Results: The presence of a high amount of chlorogenic acid in the materials was observed on the chromatogram.

TESTS

Foreign matter: maximum 2 per cent

Loss on drying: maximum 12 per cent

Total ash: maximum 8 per cent.

Essential oil: between 0,03 % and 0,1 %

6. KAYNAKLAR

1. Czinner E, Hagymási K, Blázovics A, Kéry A, Szoke E. and Lemberkovics E. The *in vitro* Effect of Helichrysi Flos on Microsomal Lipid Peroxidation. *J.Ethnopharmacol.* 2001;**77**: 31–35
2. Bryksa Godzisz M, Weglarz Z. and Przyby J. Phenolic Compounds in Yellow Everlasting *Helichrysum arenarium* L. Moench Growing Wild in The Middle Part of The Bug River Valley. *Herba Polonica.* 2006; **52**: 26–31.
3. Pharmacopoeia Helvetica. 7th Ed., Berne; 1987; **1**.
4. WHO Monographs on Medicinal Plants Commonly Used in the Newly Independent States (NIS). Geneva:World Health Organization. 2010. p.175-183.
5. Baser K.H.C., Honda G. and Miki W. Herb Drugs and Herbalists in Turkey. Tokyo, 1986.
6. Aslan M, Orhan D, Orhan N, Sezik E. and Yeşilada E. 2007. *In vivo* Antidiabetic and Antioxidant Potential of *Helichrysum Plicatum* Ssp. *Plicatum* Capitulum in Streptozotocin-Induced-Diabetic Rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 2007; **109**(1): 54-9.
7. Çubukcu B. and Yüksel V. Constituents of Anatolian Medicinal Plants; Flavonoids of *Helichrysum armenium*.*J Nat Prod.* 1982; **45**(2): 137-139.
8. Lindemann G. Teerezepte. Verlag Tibor Maczell, Puchheim, 1973;**59**
9. Nostro A, Bisignano G, Cannatelli M.A., Crisafi G, Germano M.P. and Alonzo V. Effects of *Helichrysum italicum* Extract on Growth and Enzymatic Activity of *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2001; **17**: 517-520.
10. Czinner E, Lemberkovics E, Karsai E.B., Vitanyi G. and Lelik L. Composition of The Essential Oil From The Inflorescence of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. *J Essent Oil Res.* 2000; **12**: 728-730.
11. Küçüker O. *Bitki Morfolojisi*. Nobel Tıp Kitapevleri.
12. Maznev N.I. *Encyclopedia of Medicinal Plants*. Martin Press, Moscow, 2004.
13. Wichtl M. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals:A Handbook for Practice on A Scientific Basis. Medpharm GmbH Scientific Publishers: Stuttgart; 2004.
14. Sezik G. Türkiye’de Yetişen *Helichrysum* Türleri Üzerinde Farmasötik Botanik Yönünden Araştırmalar. Ankara, Ankara Üniversitesi, 1977.
15. Seçmen Ö. and et al. Tohumlu Bitkiler Sistematiği-Ders Kitabı. E.Ü. Basımevi: İzmir, 2000. p.296-298.

16. Baytop, T. *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü*. Türk Tarih Kurumu Basımevi; Ankara, 1997. p.220.
17. Elkıran Ö. *Helichrysum*. Cinsine Ait Bazı Taksonların Biyosistematiği. Elazığ, Fırat Üniversitesi, 2012.
18. Davis P.H. Flora of Turkey, Vol 5, Edinburgh University Press, United Kingdom 1975. pp. 80-97.
19. Tanker N. and Sezik G. Türkiye'de Yetişen *Helichrysum* Türleri Üzerinde Farmasötik Botanik Yönünden Araştırmalar. *J. Fac. Pharm.* 1978; **8**(19).
20. Olsson K, Pihlik U, Radušiene J. and Wedelsbäck B.K. *Helichrysum arenarium* (L.) Moench (Everlasting) in Spice and Medicinal Plants in the Nordic and Baltic Countries Conservation of Genetic Resources. *SPIMED*. Sweden; 2005; 55–65
21. Butorac B. “*Helichrysum arenarium* (L.) Moench subsp. *arenarium*,” in Red Data Book of Flora of Serbia. Belgrade; 1999. 294–296.
22. Gajic M. “*Helichrysum mill*,” in Flora SR Srbije. *Srpska Akademija Nauka i Umetnosti*. 1975; 45–46.
23. Assessment Report on *Helichrysum arenarium* (L.) Moench, flos. *European Medicines Agency*. 2015.
24. Greuter W. The Information Resource for Euro-Mediterranean Plant Diversity, *Euro+Med PlantBase*. 2006.
25. Sawilska A.K. and Jendrzyczak E. Efficiency of Sandy Everlasting [*Helichrysum arenarium* (L.) Moench] Cultivation From *in vitro* Seedlings and Achenes. *Ind. Crops Prod.* 2013; **43**: 50–55.
26. Chinou I.B., Roussis V, Perdetzoglou D. and Loukis A. Chemical and Biological Studies on Four *Helichrysum* Species of Greek. 1983; **7**(3): 441-453.
27. Czinner E, Kéry A, Hagymási K, Blázovics A, Lugasi A, Szöke E. and et al. Biologically Active Compounds of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1999; **24**: 309–313.
28. Çubukçu B. and et al. Yukarı Fırat Bölgesinde Yetişen *Helichrysum* Türlerinin Flavonoid Bileşikleri Yönünden İncelenmesi. Fırat Havzası Tıbbi ve Endüstriyel Bitkiler Sempozyumu Bildiriler Kitabı. Elazığ, 1986. p.179-187.
29. Pljevljakusic D, Bigovic D, Jankovic T, Jelacic S. and Savikin K. Sandy Everlasting (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench): Botanical, Chemical and Biological Properties. *Frontiers in Plant Science*. 2018; **9**.
30. Çubukçu B and Bingöl S. *Helichrysum* Cinsinin Sekonder Metabolitleri. *Doğa Bilim Dergisi*. 1983; **7**(3): 441-453.

31. Dombrowicz E, Swiatek L. and Kopycki W. Phenolic Acids in Inflorescentia *Helichrysi* and Herba *Hieracii pilosella*. *Pharmazie* 1992; **47**: 469–470.
32. Vrkoc J, Dolejš L, Sedmera P, Vašícková S. and Šorm F. ~ The Structure of Arenol and Homoarenol, α -Pyrone Derivatives from *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. *Tetrahedron Lett.* 1971; **12**: 247–250.
33. Eshbakova K.A. and Aisa H.A. Components of *Helichrysum arenarium*. *Chem. Nat. Comp.* 2009; **45**: 929–930.
34. Szadowska A. Pharmacology of Galenic Preparations and Flavonoids from *Helichrysum arenarium*. *Acta Pol. Pharm.* 1962; **19**: 465–479.
35. Szadowska A. Pharmacology of Galenic Preparations and Flavonoids from *Helichrysum arenarium*. *Acta Pol. Pharm.* 1962; **19**: 465–479.
36. Rigano D. Intestinal Antispasmodic Effects of *Helichrysum italicum* (Roth)Donssp. *italicum* and Chemical Identification of The Active Ingredients. *J Ethnopharmacol.* 2013; **150**(3): 901-6.
37. Musabayane C.T., Munjeri O. and Mdege N.D. Effects of *Helichrysum ceres* Extracts on Renal Function and Blood Pressure in the Rat. *Ren. Fail.*2003; **25**(1): 5-14.
38. Onaran M, Orhan N, Farahvash A. and et al. Successful Treatment of Sodium Oxalate Induced Urolithiasis with *Helichrysum* Flowers. *J. Ethnopharmacology.* 2016; **186**: 322-328.
39. Eroğlu H, Hamzaoğlu E, Aksoy A, Budak Ü and Albayrak Ü. Cytogenetic Effects of *Helichrysum arenarium* in Human Lymphocytes Cultures. *Turk J Biol.* 2010; **34**: 253-259.
40. Akbaş N, Aydın T, Solak K, Çakır A, Mavi A, Kara A. and Kazaz C. *Helichrysum plicatum* DC. subsp. *plicatum* Bitkisinin Metanol Ekstresi ve Saf Metabolitleri Helichrysin A ve Astragalinin İmmün Sistemdeki Rolü.
41. Mocan A, Zengin G, Simirgiotis M, Schafberg M, Mollica A, Vodnar D.C., Crisan G. and Rohn S. Functional Constituents of Wild and Cultivated Goji (*L.Barbarum* L.) Leaves: Phytochemical Characterization, Biological Profile and Computational Studies. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 2017; **32**: 153–168.
42. Czinner E, Hagymási K, Blázovics A, Kéry Á, Szoke É and Lemberkovics É. *In vitro* Antioxidant Properties of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. *J. Ethnopharmacol.* 2000; **73**: 437–443.
43. Babota M. and et al. Phytochemical Analysis, Antioxidant and antimicrobial Activities of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. and *Antennaria dioica* (L.) Gaertn. Flowers. *Molecules.*2018; **23**(2).

44. Rancic A, Sokovic M, Vukojevic J, Simic A, Marin P, Duletic-Laušević S. and Djokovic D. Chemical Composition and Antimicrobial Activities of Essential Oils of *Myrrhis odorata* (L.) Scop, *Hypericum perforatum* (L.) and *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. *J. Essent. Oil Res.* 2005; **17**: 341–345.
45. Gradinaru A.C., Silion M, Trifan A, Miron A and Aprotosoiaie A.C. *Helichrysum arenarium* subsp. *arenarium*: Phenolic Composition and Antibacterial Activity Against Lower Respiratory Tract Pathogens. *Nat. Prod. Res.* 2014; **28**, 2076–2080.
46. Gradinaru A.C., Silion M, Trifan A, Miron A. and Aprotosoiaie A.C. *Helichrysum arenarium* subsp. *arenarium*: Phenolic Composition and Antibacterial Activity Against Lower Respiratory Tract Pathogens. *Journal Natural Product Research.* 2014; **28**(22).
47. Albayrak S, Aksoy A, Sağdıç O. and Budak Ü. Türkiye, Doğu Anadolu'dan Toplanan *Helichrysum* Türlerinin Fenolik Bileşik, Antioksidan ve Antimikrobiyal Özellikleri. *Türk J Biol.* 2010; **34**: 463-473.
48. Kutluk I, Aslan M, Orhan I.E. and Özçelik B. Antibacterial, Antifungal and Antiviral Bioactivities of Selected *Helichrysum* Species. *South African Journal of Botany.* 2018; **119**: 252-257.
49. Mao Z, Gan C, Zhu J, Ma N, Wu L, Wang L. and Wang X. Anti-atherosclerotic Activities of Flavonoids from The Flowers of *Helichrysum arenarium* L. Moench Through The Pathway of Anti-inflammation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* 2017; **27**(12): 2812-2817.
50. Recio M.C., Giner R, Terencio M.C. and Sonz M.J. Anti-Inflammatory Activity of *Helichrysum stoechas*, *Planta Medica.* 1991; **57**: 56-7.
51. Pafumi I, Festa M, Papacci F, Lagostena L, Giunta C, Gutla V. and et al. Naringenin Impairs Two-pore Channel 2 Activity and Inhibits VEGF-induced Angiogenesis. *Sci. Rep.* 2017; **7**: 5121.
52. Cosar G. and Cubukcu B. Antibacterial activity of *Helichrysum* species growing in Turkey. *Fitoterapia.* 1990; **61**, 161–164.
53. Amasyaci A. *Nenuzhnoe dlja neuczej (Needless for Ignoramus).* Moscow, 1990.
54. Turova A.D. and Sapozhnikova E.N. *Lekarstvennuiye Rasteniya SSSR i ikh Premeniye (Medicinal Plants of the USSR and Their Uses,* Meditsina: Moscow; 1984.
55. Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Makarov V.G., Wagner H., Verpoorte R. and Heinrich M. Medicinal plants of the Russian Pharmacopoeia; Their History and Applications. *J. Ethnopharmacol.* 2014; 481–536.

56. Sokolov S.Y. *Phytotherapy and Phytopharmacology: The Manual for Doctors*. Medical News Agency: Moscow; 2000.
57. Tasic S, Šavikin K. and Menkovi'c N. *Guide to the World of Medicinal Plants*. Alexandria. 2009.
58. Scott G, Springfield E.P. and Coldrey N. A Pharmacognostical Study of 26 South African Plant Species Used as Traditional Medicines. *Pharmaceutical Biology*, **42**(3), 186-213.
59. Tabata M, Honda G, Sezik E. and Yeşilada E. A Report on Traditional Medicine and Medicinal Plants in Turkey (1990-1991). Faculty of Pharmaceutical Sciences Kyoto University, Kyoto, 1993.
60. Meyer J.J.M., Afolayan A.J. and Taylor M.B. Engelbrecht. Inhibition of Herpes simplex Virüs Type 1 by Aqueous Extracts Prom Shoots of *Helichrysum aureonitens* (Asteraceae). *J Ethnopharmacol.* 1996; **52**: 41-43.
61. Puyvelde L.V., Kimpe N.D., Costa J, Munyjabo V, Nyirankuliza S, Hakizamangu E. and Schamp N. Isolation of Flavonoids and A Chalcone from *Helichrysum odoratissimum* and Synthesis of Helichrysetin. *J Nat Prod.* 1989; **52**(3): 629-633.
62. Lager A.A. *Fitoterapija*. Krasnojarsk, Izdatelstvo Krasnojarskogo Universiteta, 1988.
63. Blumenthal M, Busse W.R., Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins C.W. and et al. "The complete German commission E," in *Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines*, *American Botanical Council*. Boston; 1998; 198-199.
64. Kukes V.G. *Fitoterapija S Osnovami Klinitczeskoj Farmakologii*. Moscow, 1999.
65. Sokolov S.J and Zamotaev I.P. *Spravochnik Po Lekarstvennim Rastenijam*. Moscow, 1988.
66. Wagner and Blatt. *Plant Drug Analysis*. 1996. p.p. 212-213.
67. EUROPEAN PHARMACOPOEIA 8.0
68. Sawilska, A. K. (2006). The Impact of Environmental Factors on The Course of Flowering *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. *Acta Agrobot.* 2006; **59**: 241-249.
69. A Kolaylı S, Şahin H, Ulusoy E. and Tarhan Ö. Phenolic Composition and Antioxidant Capacities of *Helichrysum plicatum*. *Hacettepe J. Biol. & Chem.* 2010; **38**(4):269-276.
70. Albayrak S, Aksoy A, Sağdıç O. and Budak Ü. Phenolic Compounds and Antioxidant and Antimicrobial Properties of *Helichrysum* Species Collected from Eastern Anatolia, Turkey. *Turk J Biol.* 2010; **34**: 463-473.

71. Aslan M. *Helichrysum plicatum* D.C. ssp *plicatum* Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Ankara, 1994.
72. Öztürk B. Türkiye *Helichrysum*'larının Flavonid ve Uçucu Yağ İçerikleri Açısından Karşılaştırılması ve Antioksidan, Antimikrobiyal Aktivite Potansiyelleri. İzmir, Ege Üniversitesi, 2004.



7. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

| | | | |
|-------------------|------------------------|---------------------|-------------|
| Adı | BAŞAK | Soyadı | İNSEL |
| Doğum Yeri | İSTANBUL | Doğum Tarihi | 01.08.1993 |
| Uyruğu | T.C. | TC Kimlik No | 44998398206 |
| E-mail | basakinsel@hotmail.com | Tel | 05356473868 |

Öğrenim Durumu

| Derece | Alan | Mezun Olduğu Kurumun Adı | Mezuniyet Yılı |
|----------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Yüksek Lisans | Fitoterapi | Yeditepe Üniversitesi | 2019 |
| Lisans | Beslenme ve Diyetetik | Yeditepe Üniversitesi | 2016 |
| Lise | MF | Pendik Fatih Anadolu Lisesi | 2011 |

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

| Görevi | Kurum | Süre (Yıl - Yıl) |
|-------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Kurucu Diyetisyen | Başak Diyet | 2017-Halen |
| Diyetisyen | Anadolu Sağlık Merkezi- John Hopkins | 2016-2017 |

8. EKLER

8.1. Helichrysi arenarii flos monografisi

Flos *Helichrysi arenarii*

Definition

Flos *Helichrysi arenarii* consists of the dried inflorescences of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench (Asteraceae) collected during the budding phase (1, 2).

Synonyms

Antennaria arenarium L., *Gnaphalium arenarium* L. (3, 4).

Selected vernacular names

Bessmertnik pestshan'i, bonässla, common shrubby everlasting, elicriso, eternal flower, everlasting, evighetsblomster, dwarf everlasting, fleur de pied de chat, flores gnaphalii arenerii, gyllene kattfötter, Fuhrmannsröschchen, goldilocks, harilik käokuld, harnblumen, hietaolkikukka, immortelle, kakpēdiņa dzeltenā, Katzenpfötchenblüten, kumluk buznitshi, mottenkrautblume, olmezcicek, rainblume, ruhr herb, ruhrkraut, sandgoldblume, sandimmortelle, sand-strohblume, sandy everlasting, sandy immortelles, siminoc, stoechados flos, strawflower, strobloem, Strohblume, suhotsvet, tsmin, yellow chaste weed, yellow chasteweed, yellow immortelle, zolotistka, zoloto solnetshnoje (4–13).

Geographical distribution

Indigenous to central, eastern, and southern Europe, the plant is both collected in the wild and cultivated commercially. The plant also grows in North America. In the Newly Independent States, it is found mainly in the European regions, but it is also grown in central Asia and west Siberia. The main suppliers are the former USSR, Poland and Turkey (5, 7, 14, 15).

Description

A perennial herb, 10–30(60) cm high. Rhizome: short, strong, obliquely descendent, from 1–4 to 5–7(15) mm in diameter. Stems: fertile and sterile, erect, unbranched, eglandulous, grey, adpressed-tomentose. Leaves: alternate, grey-tomentose like the stems; basal leaves petiolate, linear-ob lanceolate to spatulate, 7–60 mm long, 2–8 mm wide; stem leaves ses-

sile, lanceolate, narrowing to linear above, sometimes with crisply undulate margins. The leaves of sterile stems are oblong-spatulate, oblong-elliptic, restricted to the petiole. Inflorescence: capitula, numerous, globose, 3–6(9) mm in diameter; 10–30(100) capitula grouped in false umbels. Phyllaries, about 50, in 4–6(7) rows, membranous, flat or cucullate, yellow or yellowish-orange; inner ones oblong-spatulate to linear, outer ones obovate or elliptical, hairy. Flowers: hermaphrodite, tubular or tubular-infundibulate; corolla orange; pappus of about 30 yellowish-white hairs, as long as the corolla; pollinated by insects. Fruit: achene, pentagonal, oblong, brown, 0.7–1.2 mm long, with a pappus (3, 5, 14, 16–18).

Plant material of interest: dried flower heads

General appearance

Flower heads in budding phase or at the beginning of flowering phase, spherical, about 7–9 mm in diameter, yellow, solitary or in groups, tangled together into false umbels. The receptacles are glabrous; the peduncles are woolly-pubescent, up to 1 cm long. The involucre bracts are somewhat spreading, characteristic, straw-like, shiny, imbricate, lemon-yellow in colour; outer bracts are ovate, middle ones are oblong-spatulate, inner ones are narrow, linear. The bracts enclose the tubular and ligulate flowers. The tubular flowers are small, orange-yellow, with a light yellow pappus. The ligulate florets are usually absent or inconspicuous (1, 5).

Organoleptic properties

Odour: slightly aromatic; taste: slightly bitter, spicy and aromatic (1, 5).

Microscopic characteristics

The bracts epidermis with oblong spongioid cells. The narrow parts of the bracts and the peduncle are covered by numerous, long, slender covering trichomes having few short basal cells and a long terminal cell; glandular trichomes characteristic of the Asteraceae family, with 8–12 cells, each pair of cells superposed on two others. Ovary, oval with unicellular club-shaped glandular trichomes and pappus hairs. Corolla with numerous glandular trichomes having a 12–14-cellular stalk and unicellular head (1, 5).

Powdered plant material

No information available.

General identity tests

Macroscopic and microscopic examinations, chemical analysis and thin-layer chromatography tests for flavonoids, which are the characteristic constituents (1, 2, 5).

Purity tests

Microbiological

Tests for specific microorganisms and microbial contamination limits are as described in the WHO guidelines on quality control methods for medicinal plant materials (19).

Chemical

The thin-layer chromatogram must not show an orange zone above the brownish main zone (purity test for other *Helichrysum* species) (2).

Foreign organic matter

Foreign organic matter not more than 0.5%. Maximum 5% of flower heads with long flower stalks greater than 1 cm. Not more than 5% of broken flower heads, with a diameter less than 2 mm (1). Absence of *Helichrysum angustifolium* DC and *H. stoechas* flower heads as adulterants (5). Foreign matter, not more than 2% (2, 20); absence of *H. italicum* (Roth) Guss. and *H. stoechas* flower heads (20).

Total ash

Not more than 8% (1). Not more than 7% (2).

Acid-insoluble ash

No information available.

Sulfated ash

Not more than 8.5% (20).

Water-soluble extractive

No information available.

Alcohol-soluble extractive

No information available.

Loss on drying

Not more than 12% (1). Not more than 10% (21).

Pesticide residues

The recommended maximum sum limit of aldrin and dieldrin is not more than 0.05 mg/kg (22). For other pesticides, see the *European pharmacopoeia* (22) and the WHO guidelines on quality control methods for medicinal plant materials (19) and pesticide residues (23).

Heavy metals

For maximum limits and analysis of heavy metals, consult the WHO guidelines on quality control methods for medicinal plant materials (19).

Radioactive residues

Where applicable, consult the WHO guidelines on quality control methods for medicinal plant materials (19) for the analysis of radioactive isotopes.

Other purity tests

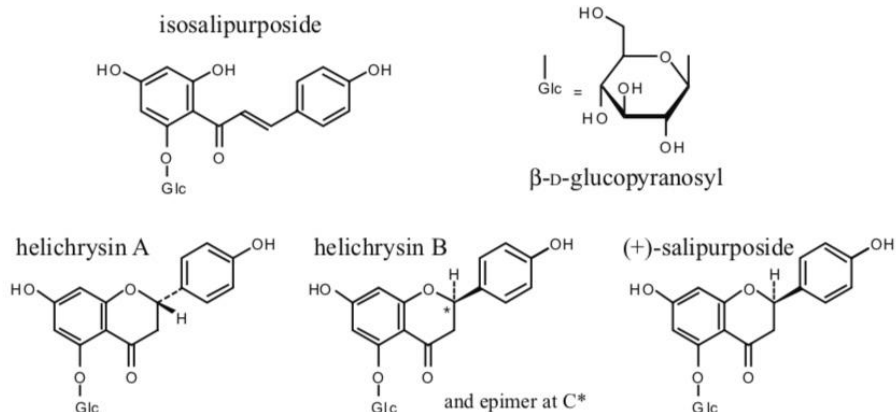
Content of mineral matter not more than 0.5% (1). Tests for acid-insoluble ash, alcohol-soluble extractive and water-soluble extractive to be established in accordance with national requirements.

Chemical assays

Contains not less than 6% of total flavonoids, expressed as isosalipurposide (1). Flavonoids, not less than 0.5% calculated as quercetin (5, 21). Flavonoids, not less than 0.6% calculated as hyperoside (2).

Major chemical constituents

The major constituents of the inflorescences are flavonoids: isosalipurposide (approximately 0.4% and pyranone derivatives responsible for the yellow colour of the involucre bracts), naringenin and its 5-*O*-diglucoside, helichrysin A (salipurposide) and helichrysin B, kaempferol glucosides, apigenin and its 7-*O*-glucoside, luteolin-7-*O*-glucoside, quercetin-3-*O*-glucoside and 3,5-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone. Also present are essential oil (approximately 0.05%; β -caryophyllene, heneicosane, linalool, α -terpineol, anethol, thymol, carvacrol and others), phthalides (5-methoxy-7-hydroxy-phthalide and its monoglucoside), coumarins (scopoletin, umbelliferone, aesculetin), pyranone derivatives (the yellow-coloured arenol and homoarenol), sterols (campesterol, β -sitosterol), caffeic acid derivatives, polysaccharides, carotenoids, tannins (3, 5, 15, 24–29). The structures of the major constituents are presented below.



Medicinal uses

Uses supported by clinical data

No information was found.

Uses described in pharmacopoeias and well established documents

Flowers of *Helichrysum arenarium* are used for the treatment of dyspeptic disorders (30).

Uses described in traditional medicine

Helichrysum arenarium has been known in Europe as a medicinal plant for its choleric, hepatoprotective and detoxifying activities (27, 31). In traditional medicine, the drug is also employed as a diuretic. The flowers contain antibacterial constituents and bitter substances, which may also promote gastric and pancreatic secretion (32). Used as a mild spasmolytic and as an adjuvant in the treatment of chronic cholecystitis and cramp-like gall-bladder and biliary duct disorders, and peptic discomfort (5, 33). It is also indicated for indigestion as well as for loss of appetite (34–36).

Pharmacology

Experimental pharmacology

Radical scavenging and antihyperlipidaemic effects

Methanol extracts of *Helichrysum* species were screened in vitro for antioxidant activity by two complementary test systems (2,2-diphenyl-1-pic-

rylhydrazyl radical (DPPH) free radical-scavenging and β -carotene/linoleic acid). In the first test system, the extracts showed no antioxidant activity. In the second test system, inhibition rates of the oxidation of linoleic acid were comparable to those of the synthetic antioxidant butylated hydroxytoluene (96%). It could be useful to consider use of the extract as an alternative antioxidant for the food processing industries (37).

The antioxidant properties of lyophilized water extracts from the dried inflorescences of *Helichrysum arenarium* with different polyphenol and flavonoid contents were examined in microsomal fractions of rat liver. Enzymatically-induced lipid peroxidation and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) cytochrome C-reductase activity in liver microsomes were measured by a spectrophotometric method. The extracts have weak DPPH free radical scavenging activity in microsomal fractions of rat liver at a concentration of 1 $\mu\text{g/ml}$ measured by a chemiluminometric method. The activity was comparable to that of the flavonoid silibinin, the main constituent of *Silybium marianum* (31). Lyophilized water extracts of Flos *Helichrysi* diminished the enzymatically induced lipid peroxidation and reduced cytochrome C in a concentration-dependent manner. The same extracts inhibited NADPH-induced lipid peroxide formation at a concentration of 20 $\mu\text{g/ml}$ and stimulated NADPH cytochrome C reductase in rat liver microsomes at a concentration of 100 $\mu\text{g/ml}$. The extracts were observed to be more effective than silibinin at the concentrations tested (38).

A methanolic extract obtained from inflorescences of *Helichrysum arenarium* was evaporated and the dry residue was dissolved in hot water. The solution was stored at 4 °C and the precipitate discarded. The remaining solution was divided into three aliquots a, b and c. Part a was extracted with ethyl acetate to obtain extract A, part b was extracted with diethyl ether to obtain extract B and part c was subjected to alkaline hydrolysis and then extracted with diethyl ether to obtain extract C. After evaporation, the dry residues A, B and C were further investigated for phenolic compound content by thin-layer chromatography and high-performance liquid chromatography (HPLC), as well as for 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl-antiradical activity. Residue C exhibited stronger antiradical properties than non-hydrolysed residues A and B. HPLC analysis showed a greater increase in the strong antioxidant, caffeic acid, in residue C, resulting in an increase in the antiradical activity observed with residue C (39).

Antimicrobial activity

A 95% ethanol extract of the dried flowers and leaves of the plant was found to have weak antibacterial activity against *Pseudomonas aerugi-*

nosa at a concentration of 1 mg/ml/agar plate. No activity was exhibited against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella paratyphi* A, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri* and *Staphylococcus albus* and *Staphylococcus aureus*, at the same concentration (40). Fractionation of the dichloromethane extract of *Flos Helichrysi* yielded seven isolates, which exhibited varying antimicrobial activity against Gram-positive bacteria (41).

A 10% aqueous extract of the dried flowers of the plant demonstrated antiviral activity against herpes virus (type 2), influenza virus A2 (Manheim 57) and Vaccini virus, and was inactive against poliovirus type II in cell culture (42, 43).

Spasmolytic activity

Aqueous solutions of the active constituents of the plant, naringenin-5-glucoside (I), kaempferol-3-glucoside (II) and apigenin, dissolved in phosphate-buffered sodium hydroxide (III) were intravenously injected at a dose of 4 mg/100 g body weight (bw) in rats. All preparations showed spasmolytic activity and had similar choleric effects in rats (approximately 33% of that of dehydrocholic acid). This activity was highest following treatment with extract III, lower for II and least for I. Similar pharmacological tests were carried out with 5-methoxy-7-hydroxyphthalide isolated from the plant, but the results were negative. An alcohol extract containing all flavonoids and an aqueous extract containing no flavonoids (50 mg/100 g bw) were also tested. The extract with all flavonoids demonstrated spasmolytic activity similar to that of preparations I, II and III. The extract containing no flavonoids elicited a spastic response in smooth muscles isolated from rat intestine and gall-bladder. The researchers concluded that the activity of Galenical preparations of *Helichrysum arenarium* depended only on the flavonoid content. Infusions and decoctions (10%) of *Helichrysum arenarium* showed a rather weak spasmolytic effect (44).

Diuretic activity

No diuretic activity was observed when a decoction, infusion and various extracts (ether, ethanol, aqueous) of the dried whole plant were administered by the intraduodenal route to dogs and the intragastric route to rats at a dose of 10 mg/kg bw and 50 mg/kg bw, respectively. A parallel pharmacokinetic study in dogs showed poor absorption of the decoction from the gastrointestinal tract. An intravenous injection of the same doses of the drug to dogs had a significant diuretic effect (44).

Hypotensive activity

Intravenous injection of ethanol, aqueous and ether extracts of dried whole plant to dogs and rats at doses of 50 mg/kg and 500 mg/kg bw, respectively, produced a hypotensive effect (44).

Cytotoxic activity

A 10% aqueous extract of the dried flowers of the plant was inactive against HeLa cells in cell culture (43).

Clinical pharmacology

No information was found.

Adverse reactions

No information was found.

Contraindications

Due to the bile-stimulating effect of the drug, it should not be administered when there is obstruction of the bile ducts due to gallstones. It should only be used in patients with gallstones after consultation with a physician (30, 45).

Precautions

General

Increased health risks or adverse effects following the correct administration of *Helichrysum arenarium* at therapeutic dosages have not been recorded, however chronic use may cause development of bile congestion (46).

Drug interactions

No information was found.

Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility

No information was found.

Pregnancy

No information was found.

Nursing mothers

No information was found.

Paediatric use

No information was found.

Dosage forms

Comminuted herb for teas and other Galenical preparations for internal use (30).

Posology

(Unless otherwise indicated)

The average daily dosage is 3 g of the drug or equivalent preparations (30).

Internal use. Infusion: one tablespoonful of the infusion (prepared by adding flowers to 200 ml of boiling water and infusing for 15 minutes), three times daily 20–40 minutes before meals (47). Decoction: one tablespoonful of a decoction (prepared by adding 10 g of cut flowers to 200 ml of boiling water and infusing for 30 minutes), three times daily before meals (47). Dry extract: granulated powder from the flowers, 1 g three times daily for 23 weeks (48).

References

1. *USSR pharmacopoeia*, 11th ed. Vol. 2. Moscow, Meditsina, 1990.
2. *Deutscher Arzneimittel-Codex – German pharmaceutical codex: a supplementary pharmacopoeia to the European and German Pharmacopoeia*. Berlin, Federal Union of German Associations of Pharmacists, 2005.
3. *Herb CD4: Herbal remedies*. CD-ROM. Stuttgart, Medpharm Scientific, 1994.
4. *Henriette's plant name search* (<http://www.henriettesherbal.com/php/index.php>).
5. Bisset NG, ed. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*, 2nd ed. Stuttgart, Medpharm Scientific Publishers, 2001.
6. Fleming T, ed. *Physician's desk reference (PDR) for herbal medicines*, 1st ed. Montvale, Medical Economics, 1998.
7. *Herb CD4: Herbal remedies*. CD-ROM. Stuttgart, Medpharm Scientific Publishers, 2001.
8. Kerbabajev BB. *Narodn'je I nautshn'je Turksmenskije nazvaniija rasteni*. Ashabat, 'I'm, 1992.
9. Krall H et al. *Eesti Taimede Määraja*. Tartu, Eesti Loodusfoto, 1999.
10. Grigorescu E, Ciulei I, Ursula S. *Index fitoterapeutic*. Bucharest, Editura Medicala, 1986.
11. Pakalns D. *Lexicon plantarum medicinalium polyglotum*. Riga, Tevans, 2002.
12. Raal A, Odras K. *Väike ravimtaimede sõnastik: ladina, eesti, inglise, soome, vene*. Turku, Celsius Healthcare, 2006.

13. Farnsworth NR, ed. *NAPRALERT database*. Chicago, University of Illinois at Chicago, IL (an online database available directly through the University of Illinois at Chicago or through the Scientific and Technical Network [STN] of Chemical Abstracts Services), 30 June 2005 (<http://www.napralert.org>).
14. Zadorozhnyi AM et al. *Spravochnik po lekarstvennim rastenijam*. Moscow, Lesnaja promyshlennost', 1988.
15. Muravjova DA, Sam'lina IA, Yakovlev GP. *Farmakognozija*. Moscow, Meditsina, 2002.
16. Comarov VL, Shishkin BK. *Flora SSSR. Vol. 25*. Pod red. Moscow-Leningrad, Izdatel'stvo Akademii Nauk SSSR, 1959.
17. Gubanov IA, Krylova IL, Tihonova VL. *Dikorastushchie poleznye rastenia SSSR*. Izd. Moscow, Mysli, 1976.
18. Geideman TS. *Opredeliteli vysshih pastenii Moldavskoi CCR*. 3-ie izd. Kishinev, Shtiintsa, 1986.
19. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
20. *Pharmacopoeia Helvetica*, 4 volumes. 7th ed. Berne, Département fédéral de l'intérieur, 1987.
21. Brown D. *Encyclopedia of herbs and their uses*. London, Dorling Kindersley, 1995.
22. *European Pharmacopoeia*, 5th ed. Strasbourg, Council of Europe, 2005.
23. *Guidelines for predicting dietary intake of pesticide residues*, 2nd rev. ed. Geneva, World Health Organization, 1997 (document WHO/FSF/FOS/97.7).
24. Jakovlev GP, Blinova KF., eds. *Lekarstvennoje rastitel'noe syr'je. Farmakognozija*. St. Petersburg, SpetzLit, 2004.
25. Judzentiene A, Butkiene R. Chemical composition of the essential oils of wild *Helichrysum arenarium* (L.) with differently colored inflorescences from eastern Lithuania. *Journal of Essential Oil Research*, 2006, 18:80–83.
26. Lemberkovics E et al. New data on composition of essential oil from inflorescence of everlasting (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.). *Acta Pharmaceutica Hungarica*, 2001, 71:187–191.
27. *Rastitel'nye resursy SSSR. Tsvetkovye rastenija, ih himitsheski sostav, ispolzovanie*. Vol. 7. Leningrad, Nauka, 1993.
28. Czinner E et al. Phytochemical study of phenolic compounds from *Helichrysi* flos by LC-DAD-MS. In: *Proceedings of the Phytochemical Society of Europe*, 2002, 47:99–109.
29. Vrkoc J. Structure of arenol and homoarenol, α -pyrone derivatives from *Helichrysum arenarium*. *Tetrahedron Letters*, 1971, 3:247–250.
30. Blumenthal M et al, eds. *The complete German Commission E monographs. Therapeutic guide to herbal medicines*. Austin, TX, American Botanical Council, 1998.
31. Czinner E et al. *In vitro* antioxidant properties of *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. *Journal of Ethnopharmacology*, 2000, 73:437–443.

32. Amirdowlat Amasyaci. *Nenuzhnoe dlja neuczej (Needless for ignoramus)*. Naucznoe nasledstvo. Moscow, Nauka, 1990.
33. Petkov V, ed. *Sovremennaja fitoterapija*. Sofia, Meditsina i fizkultura, 1988.
34. Muravjova DA. *Farmakognozija*. Moscow, Meditsina, 1978.
35. Turova AD, Sapozhnikova EN. *Lekarstvennie rastenija SSSR i ikh primenenie*. Moscow, Meditsina, 1982.
36. Yakovlev GP, Blinova KF, eds. *Rastenija dlja nas*. St. Petersburg, Utchebnaja kniga, 1996.
37. Tepe B et al. In vitro antioxidant activities of the methanol extracts of four Helichrysum species from Turkey. *Food Chemistry*, 2004, 90:685–689.
38. Czinner E et al. The *in vitro* effect of Helichrysi flos on microsomal lipid peroxidation. *Journal of Ethnopharmacology*, 2001, 77:31–35.
39. Sroka Z et al. Antiradical activity of hydrolyzed and non-hydrolyzed extracts from Helichrysi inflorescentia and its phenolic contents. *Zeitschrift für Naturforschung*, 2004, 59:363–367.
40. Cosar G, Cubukcu B. Antibacterial activity of Helichrysum species growing in Turkey. *Fitoterapia*, 1990, 61:161–164.
41. Rios JL, Recio MC, Villar A. Isolation and identification of the antibacterial compounds from Helichrysum stoechas. *Journal of Ethnopharmacology*, 1991, 33:51–55.
42. Kaij-A-Kamb M, Amoros M, Girre L. Search for new antiviral agents of plant origin. *Pharmaceutica Acta Helvetica*, 1992, 67:130–147.
43. May G, Willuhn G. Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures. *Arzneimittel-Forschung*, 1978, 28:1–7.
44. Szadowska A. Pharmacology of galenic preparations and flavonoids isolated from Helichrysum arenarium. *Acta Polonica Pharm*, 1962, 19:465–479.
45. Fleming T, ed. *Physicians, desk reference (PDR) for herbal medicines*. Montvale, Medical Economics Company, 2000.
46. Lager AA. *Fitoterapija*. Krasnojarsk, Izdatel'stvo krasnojarskogo universiteta, 1988.
47. Kukes VG, ed. *Fitoterapija s osnovami kliničeskoj farmakologii*. Moscow, Meditsina, 1999.
48. Sokolov SJ, Zamotaev IP. *Spravočnik po lekarstvennim rastenijam*. Moscow, Meditsina, 1988.