

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

*ACHILLEA MILLEFOLIUM* L. BİTKİSİNİN AVRUPA  
FARMAKOPESİ 7.0'a UYGUNLUK AÇISINDAN  
İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. KÜBRA AŞIKUZUNOĞLU KILIÇ

İSTANBUL-2019

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

*ACHILLEA MILLEFOLIUM* L. BİTKİSİNİN AVRUPA  
FARMAKOPESİ 7.0'a UYGUNLUK AÇISINDAN  
İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. KÜBRA AŞIKUZUNOĞLU KILIÇ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. ERDEM YEŞİLADA

İSTANBUL-2019

## TEZ ONAYI FORMU

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü



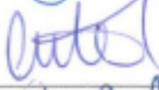

Program : Fitoterapi

Tez Başlığı : *Achillea millefolium* L. Bitkisinin Avrupa Farmakopesi 7.0'a Uygunluk Açısından Değerlendirilmesi

Tez Sahibi : Kübra Aşıkuzunoğlu Kılıç

Sınav Tarihi : 23.05.2019

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	
Tez danışmanı:	Prof. Dr. Erdem Yeşilada	
Üye:	Dr. Öğr. Üyesi Hilal Bardakçı	
Üye:	Dr. Öğr. Üyesi M. Engin Celep	
Üye:		

## ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 31/05/2019... tarih ve 2019/09-10..... 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.

12.05.2019

Kübra Aşıkuzunoğlu Kılıç



## TEŞEKKÜR

Tez konumu belirleyen ve bu naif ve muhteőem Şifa kaynağı bitki ile çalıőmama imkan sağlayan, çalışmam sũresince ve tamamlanana kadar geçen sũrede değerli bilgilerini benimle paylaőan, danıőmanlıđımı ũstlenerek bilimsel yaklaőımıyla aydınlatan kıymetli Hocam, Yeditepe ũniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erdem Yeşilada'ya sabrı, desteği ve anlayıőı için sonsuz teőekkũrlerimi sunarım.

Laboratuvar çalıőmalarım sũresince yardımlarını esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Hasan Kırmızıbekmez' e, tũm fakũlte hocalarıma, çalıőmamda emeğini ve yardımlarını esirgemeyen fakũlte teknik uzmanı Mehmet Ali Okun'a da teőekkũrũ bir borç bilirim.



# İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
FOTOĞRAF LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR.....	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BOTANİK BİLGİLER.....	5
2.1.1. Asteraceae Familyasının Genel Özellikleri.....	5
2.1.2. <i>Achillea</i> L. Cinsinin Genel Özellikleri.....	6
2.1.3. Türkiye’de Yetişen <i>Achillea</i> Türleri.....	6
2.1.4. <i>Achillea millefolium</i> L. Türünün Botanik Özellikleri.....	7
2.1.5. <i>Achillea millefolium</i> L. Alttürlerine Ait Tayin Anahtarı.....	7
2.1.6. <i>Achillea millefolium</i> L. (Linnaeus) Sistematiği.....	8
2.1.7. <i>Achillea millefolium</i> L. Türünün Yayılışı ve Habitatı.....	8
2.1.8. <i>Achillea millefolium</i> L. Bitkisinin Kültürü.....	8
2.2. FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLER.....	9
2.2.1 Uçucu Yağ.....	9
2.2.2. Flavonoidler.....	14
2.2.3. Fenolik Asitler.....	16

2.2.4. Poliasetlenler .....	17
2.2.5. Aminoasitler .....	17
2.2.6. Alkaloitler .....	17
2.2.7. Yeni Bileşikler .....	17
2.2.8. Diğer Bileşikler .....	18
2.2.9. Fitokimyasal İçerik ve Endikasyon İlişkileri .....	18
2.3. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI .....	19
2.3.1. Antiülserojenik Aktivite .....	19
2.3.2. Antibakteriyel Aktivite .....	19
2.3.3. Anksiyolitik Aktivite .....	19
2.3.4. Diüretik Aktivite .....	20
2.3.5. Antitümoral Aktivite .....	20
2.3.6. Kemoterapi Sonrası Ağız Yaraları Üzerinde Etkinlik .....	21
2.3.7. Antioksidan Aktivite .....	21
2.3.8. Antienflamatuvar Aktivite .....	23
2.3.9. Primer Dismenorede Antispazmodik Aktivite .....	23
2.3.10. Antihelmentik Aktivite .....	24
2.3.11. Radyoprotektif Aktivite .....	24
2.3.12. EKG Değerleri Üzerindeki Etkinlik .....	24
2.3.13. Antihipertansif Aktivite .....	25
2.4. KULLANILIŞ .....	26
2.4.1. Halk İlacı Olarak Kullanımı .....	26
2.4.2. Droğun Uygulama Şekilleri .....	26
2.4.3. Dozaj .....	26
2.4.4. Yan Etki ve Kontrendikasyonları .....	26
2.4.5. İlaç Etkileşimleri .....	27
2.4.6. Diğer Bitkilerle Karıştırılması .....	27

2.4.7. Droğun Saklama Koşulları .....	27
2.4.8. İstilacı Bitki Olarak <i>Achillea millefolium</i> L .....	27
2.4.9. Tıbbi Olmayan Kullanım Alanları .....	27
3. MATERYAL VE YÖNTEM .....	29
3.1. MATERYALLER .....	29
3.1.1.. Makroskobik İnceleme .....	30
3.1.2. Mikroskobik İnceleme .....	30
3.1.3. Yabancı Madde Tayini .....	30
3.1.4. Kurutmada Kayıp .....	30
3.1.5. Toplam Kül Tayini .....	30
3.1.6. HCl de Çözünmeyen Kül Miktarı Tayini.....	30
3.1.7. Uçucu Yağ Eldesi .....	30
3.1.8. Spektrofotometrik Analiz .....	31
3.1.9. Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (HPTLC).....	31
3.2. YÖNTEM .....	32
3.2.1. <i>Achillea Millefolium</i> L. e ait Avrupa Farmakopesi 7.0 Monograf .....	32
3.2.2. Makroskobik Analizler .....	34
3.2.3. Mikroskobik Analizler .....	34
3.2.4. Yabancı Madde Tayini .....	35
3.2.5. Kurutmada Kayıp .....	35
3.2.6. Toplam Kül Tayini .....	35
3.2.7. HCl de Çözünmeyen Kül Miktarı Tayini .....	36
3.2.8. Uçucu Yağ Analizi .....	36
3.2.9. Spektrometrik Analiz .....	36
3.2.10. UV Spektrofotometrik Analiz .....	37
3.2.11. Kromatografik Analiz .....	37
3.2.12. Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (YPİTK).....	38



4. BULGULAR .....	39
4.1. Makroskopik İnceleme Bulguları .....	39
4.2. Mikroskopik İnceleme Bulguları .....	46
4.3. Yabancı Madde Tayini Bulguları .....	46
4.4. Kurutmada Kayıp Bulguları .....	53
4.5. Toplam Kül Tayini Bulguları .....	54
4.6. HCl de Çözünmeyen Kül Miktarı Bulguları .....	55
4.7. Uçucu Yağ Tayini Bulguları .....	56
4.8. Spektrofotometrik Bulgular .....	58
4.9. HPTLC Bulguları .....	59
4.10. Ambalaj Materyallerinin İncelenmesi .....	65
5. SONUÇ VE TARTIŞMA .....	67
6. KAYNAKLAR .....	69
7. ÖZGEÇMİŞ .....	72

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> <i>Achillea millefolium</i> L. bitkisinden elde edilen flavon ve flavonoller .....	14
<b>Tablo2.</b> <i>Achillea millefolium</i> L. bitkisinde bulunan flavanonlar .....	16
<b>Tablo 3.</b> <i>Achillea millefolium</i> L. bitkisinin farklı bölümlerinin antioksidan kapasitesi ..	22
<b>Tablo 4.</b> Bitkisel Materyallerin Kaynakları.....	29
<b>Tablo 5.</b> Materyallerin Makroskobik Özellikleri-I.....	42
<b>Tablo 6.</b> Materyallerin Makroskobik Özellikleri -II .....	43
<b>Tablo 7.</b> Materyallerin Makroskobik Özellikleri -III.....	44
<b>Tablo 8.</b> Materyallerin Makroskobik Özellikleri -IV.....	45
<b>Tablo 9.</b> Materyallerdeki yabancı maddelerin yüzde oranları .....	52
<b>Tablo 10.</b> Materyallerdeki Kurutmada Kayıp Yüzde Değerleri .....	53
<b>Tablo 11.</b> Toplam Kül Deneyi Yüzde Sonuçları .....	54
<b>Tablo 12.</b> HCl' de çözünmeyen kül deneyi yüzde sonuçları .....	55
<b>Tablo 13.</b> Materyallerden elde edilen uçucu yağ miktarları .....	56
<b>Tablo 14.</b> Materyallerin Absorbans Değerleri ve Proazulen Yüzdeleri .....	58
<b>Tablo 15 ve 16.</b> Satın Alınan Materyallerin Ambalaj Fotoğrafları .....	66
<b>Tablo 17.</b> Materyallerin Deney Sonuçlarına Göre Uygunluklarının Değerlendirilmesi	68

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Asiklik Monoterpenler .....	10
Şekil 2. Monosiklik Monoterpenler .....	10
Şekil 3. Bisiklik Monoterpenler-I .....	10
Şekil 4. Bisiklik Monoterpenler-II.....	11
Şekil 5. Asiklik Seskiterpenler .....	11
Şekil 6. Monosiklik Seskiterpen.....	12
Şekil 7. Bisiklik Seskiterpenler .....	12
Şekil 8. Seskiterpen Laktonlar-I.....	13
Şekil 9. Seskiterpen Laktonlar-II .....	13
Şekil 10. Aromatik Yapıdaki Maddeler .....	14
Şekil 11. Flavonoit Yapı.....	14
Şekil 12. Flavanon Yapı .....	15
Şekil 13. Hidroksisinnamik Asit Türevleri.....	16
Şekil 14. Salisilik Asit .....	16
Şekil 15. Aminoasitler .....	17
Şekil 16. 8,8'-bi-3-O-metilkersetin.....	17

## FOTOĞRAF LİSTESİ

<b>Fotoğraf 1.</b> <i>Achillea millefolium</i> L. bitkisinin kültür fotoğrafı .....	3
<b>Fotoğraf 2.</b> <i>Achillea millefolium</i> L. bitkisinin kültür fotoğrafı .....	3
<b>Fotoğraf 3.</b> <i>Achillea millefolium</i> L. bitkisinin kültür fotoğrafı .....	3
<b>Fotoğraf 4.</b> <i>Achillea millefolium</i> L. bitkisinin doğal ortam fotoğrafı .....	4
<b>Fotoğraf 5.</b> <i>Achillea millefolium</i> L. bitkisinin doğal ortam fotoğrafı .....	4
<b>Fotoğraf 6.</b> <i>Achillea millefolium</i> L. bitkisinin doğal ortam fotoğrafı .....	4
<b>Fotoğraf 7.</b> Korimbus çiçek durumu .....	39
<b>Fotoğraf 8.</b> Tek çiçek .....	39
<b>Fotoğraf 9.</b> Reseptakulum .....	40
<b>Fotoğraf 10.</b> Brakteler .....	40
<b>Fotoğraf 11.</b> Aken tipi meyveler .....	40
<b>Fotoğraf 12.</b> Dal örnekleri, lup altında .....	40
<b>Fotoğraf 13.</b> Lup altında .....	40
<b>Fotoğraf 14.</b> 3 loblu dilsî çiçekler .....	40
<b>Fotoğraf 15.</b> Tek çiçek.....	41
<b>Fotoğraf 16.</b> Dilsî çiçekler .....	41
<b>Fotoğraf 17.</b> Tüpsü çiçekler .....	41
<b>Fotoğraf 18.</b> Örtü tüyü .....	46
<b>Fotoğraf 19.</b> Anomositik tipte stoma içeren yaprak epidermisi .....	46
<b>Fotoğraf 20.</b> Polenler .....	46
<b>Fotoğraf 21.</b> Papiller epidermal hücre taşıyan dilsî çiçek .....	46
<b>Fotoğraf 22.</b> Oksalat kristalleri içeren korolla parenkima hücreleri ve salgı tüyü .....	46
<b>Fotoğraf 23.</b> Oksalat kristalleri içeren korolla parenkima hücreleri ve salgı tüyü .....	46
<b>Fotoğraf 24.</b> Korolla tüp epidermis hücreleri .....	47
<b>Fotoğraf 25.</b> Ligninleşmiş brakte hücreleri .....	47
<b>Fotoğraf 26.</b> Sklerankima lifleri .....	47
<b>Fotoğraf 27.</b> Gövde epidermisi .....	47
<b>Fotoğraf 28.</b> Aksillar plasentalanma .....	47
<b>Fotoğraf 29.</b> .....	48
<b>Fotoğraf 30.</b> .....	48
<b>Fotoğraf 31.</b> Gelişmemiş aken tipi meyve .....	48
<b>Fotoğraf 32.</b> Tüpsü çiçek ve polenler .....	48
<b>Fotoğraf 33.</b> .....	48
<b>Fotoğraf 34.</b> Salgı tüyü .....	48
<b>Fotoğraf 35.</b> Korolla tüp epidermis.....	49
<b>Fotoğraf 36.</b> Örtü tüyü .....	49
<b>Fotoğraf 37.</b> Yabancı bitki ve lastik .....	49
<b>Fotoğraf 38.</b> Yabancı bitki parçaları .....	49
<b>Fotoğraf 39.</b> Yabancı bitki parçaları .....	50

<b>Fotoğraf 40.</b> Yabancı bitki parçaları .....	50
<b>Fotoğraf 41.</b> Yabancı bitki parçaları ve ip .....	50
<b>Fotoğraf 42.</b> Örümcek ağı, lup altında .....	50
<b>Fotoğraf 43.</b> 6 no.lu materyal .....	50
<b>Fotoğraf 44.</b> Yabancı bitki parçaları .....	50
<b>Fotoğraf 45.</b> Yabancı bitki parçaları .....	51
<b>Fotoğraf 46.</b> Lup altında larva kalıntıları .....	51
<b>Fotoğraf 47.</b> Fare dışkıları .....	51
<b>Fotoğraf 48.</b> Yabancı bitkiler .....	51
<b>Fotoğraf 49.</b> Örümcek ağı .....	51
<b>Fotoğraf 50.</b> Böcek, lup altında .....	51
<b>Fotoğraf 51.</b> Yabancı maddeler, lup altında .....	52
<b>Fotoğraf 52.</b> Uçucu yağ .....	57
<b>Fotoğraf 53.</b> Uçucu yağ .....	57
<b>Fotoğraf 54.</b> Uçucu yağ .....	57
<b>Fotoğraf 55.</b> HPTLC plağı .....	59
<b>Fotoğraf 56.</b> HPTLC plağı .....	59
<b>Fotoğraf 57.</b> İlk grup, anisaldehit püskürtülmüş, etüv sonrası plak görüntüsü .....	59
<b>Fotoğraf 58.</b> İlk grup, UV 254 nm, anisaldehit püskürtülmemiş plak görüntüsü .....	60
<b>Fotoğraf 59.</b> İlk grup, UV 366 nm, anisaldehit püskürtülmemiş plak görüntüsü .....	60
<b>Fotoğraf 60.</b> İlk grup, UV 366 nm, anisaldehit püskürtülmüş plak görüntüsü .....	61
<b>Fotoğraf 61.</b> İlk grup, beyaz ışık altında, anisaldehit püskürtülmüş plak görüntüsü .....	61
<b>Fotoğraf 62.</b> İkinci grup, anisaldehit püskürtülmüş, etüv sonrası plak görüntüsü .....	62
<b>Fotoğraf 63.</b> İkinci grup, UV 254 nm, anisaldehit püskürtülmemiş plak görüntüsü .....	62
<b>Fotoğraf 64.</b> İkinci grup, UV 366 nm, anisaldehit püskürtülmemiş plak görüntüsü .....	63
<b>Fotoğraf 65.</b> İkinci grup, UV 366 nm, anisaldehit püskürtülmüş plak görüntüsü .....	63
<b>Fotoğraf 66.</b> İkinci grup, beyaz ışık altında, anisaldehit püskürtülmüş plak görüntüsü .....	64

## KISALTMALAR

ABTS	2,2'-azinobis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)
Amd-25-d	<i>Achillea millefolium</i> L. bitkisinin lipopolisakkarit fraksiyonu
BDZ	Benzodiazepin
BHA	Bütillenmiş hidroksianisol
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
EKG	Elektrokardiyografi
EF	Ejection Fraction (Ejeksiyon Fraksiyonu; her kalp atışında, kalbin kendine gelen kanı pompalama yüzdesi)
FS	Fractional Shortening (Fraksiyonel Kısalma; kalbin kasılması ve gevşemesi sırasında sol ventrikülde ölçülen kısalma değeri, cm cinsinden)
IVSd	Interventricular Septal Thickness at end-Diastole (Diastol Bitiminde Ventriküller Arasındaki Septum Kalınlığı)
LVFWs	Left Ventricular Free Wall end-Systole (Sistol Bitiminde Sol Ventrikül Duvar Kalınlığı)
HPTLC	Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (High Performance Thin Layer Chromathography)
HCl	Hidroklorik Asit
IC <sub>50</sub>	İnhibitör Konstrasyon (Inhibitory Concentration)
ICBN	Uluslararası Botanik İsimlendirme Kodları (International Code of Botanical Nomenclature)
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IR	İnfrared Işın (Kızılötesi Işın)
IV	Damar İçi

	(Intra Venoz)
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
MIC	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu (Minimum Inhibitory Concentration)
NO	Nitrik Oksit
NGBB	Nezahat Gökyiğit Botanik Baheçesi
S.l.	Sensu lato
THP-1	İnsan Lösemi Monosit Hücresi
TNF- $\alpha$	Tümör Nekroz Faktör Alfa
UV	Ultra Viyole

## ÖZET

**Aşıkuzunoğlu Kılıç, K. (2019). *Achillea millefolium* L. Bitkisinin Avrupa Farmakopesi 7.0' a Uygunluk Açısından Değerlendirilmesi. Yeditepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fitoterapi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.**

*Achillea millefolium* L., Türkiye’de ve dünyada yüzyıllardan beri halk arasında yara iyileştirici, idrar söktürücü, iştah açıcı ve menstrüel kanamaları düzenleyici olarak kullanılmaktadır (1). Bitkinin toprak üstü kısımlarının infüzyon, tentür, sıvı ekstre, total ekstre, oturma banyosu ve taze bitki yapraklarının sıkılmasıyla elde edilen suyun kullanılması olmak üzere çok çeşitli formlarda kullanımı vardır. (2)

Avrupa, Asya ve Amerika başta olmak üzere Kuzey yarıkürenin ılıman iklim bölgelerinde geniş yayılım gösteren *Achillea* cinsi, dünya üzerinde 85’ten fazla tür (3) ile temsil edilmekte ve bu türlerin 25’i endemik olmak üzere 46 taksonu Türkiye’de yetişmektedir. (2)

*Achillea millefolium* L. bitkisinin farmakolojik etkisi, esas olarak toprak üstü kısımlarının içerdiği uçucu yağında bulunan bileşiklerden ileri gelmektedir. % 0.2-1 oranında içerdiği uçucu yağda bulunan azulen (%6-19) bileşiklerinden olan gayazulen (2), Avrupa Farmakopesi’ ne göre tür tayini için en önemli belirteçlerdir.

Bu çalışmada *Achillea millefolium* L. bitkisinin botanik özellikleri, drog olarak kullanılan toprak üstü kısımlarının kimyasal içeriği, biyolojik aktivite çalışmaları ve tıbbi kullanımı ile ilgili bilgiler ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Piyasada ‘Civanperçemi’ adıyla satılan örnekler üzerinde Avrupa Farmakopesi 7.0’da belirtilen tüm analizler, her örnek için çalışılmıştır. Bu amaçla her örnek için makroskobik ve mikroskobik incelemeler, yabancı madde tayini, toplam kül tayini, HPTLC analizi, UV spektroskopisi deneyleri yapılmış ve 22 örneğin Avrupa Farmakopesi’nde belirtilen kriterlere uygunluğu incelenmiştir. Bitkinin uçucu yağında bulunması gereken gayazulen, kalitatif olarak HPTLC yöntemi ile her örnek için incelenmiştir.

Çalışmanın sonucunda; incelenen 22 örnekten 2 tanesinde gayazulen içeren mavi renkli uçucu yağ elde edildi ancak 1 tanesinde böcek tespit edildiği için drog olarak kabul edilmedi. Makroskobik incelemede; 2 örnek farklı cins bitki olarak tespit edildi ve 4 örnek toz/kaba parçalanmış bitki olduğu için yeterli veri elde edilemedi. Yabancı madde tayini deneyinde; 5 örnekte hayvansal kalıntılar bulundu ve drog olarak kabul edilmedi. Yapılan deneylerin ve incelemelerin sonucunda, sadece 14 no.lu örnek drog olarak kullanıma uygun bulundu.

**Anahtar Kelimeler:** *Achillea millefolium* L., Asteraceae, Civanperçemi, Yarrow, Gayazulen



## ABSTRACT

**Asikuzunoglu Kilic, K. (2019). Evaluation of the *Achillea Millefolium* L. for European Pharmacopoeia 7.0. Yeditepe University, Institute of Health Science, Department of Phytotherapy, MSc Thesis, Istanbul.**

*Achillea millefolium* L. is used for centuries in traditional medicine for wound healing, diuretic, apertizer and menstrual disorders (1).. Aerial parts of the plant are used in a wide variety of forms, including infusion, tincture, liquid extract, total extract, hip bath and the use of water obtained by squeezing fresh plant leaves (2).

The *Achillea* genus is widely distributed in the North hemisphere mostly in Europa, Asia and America includes more than 85 species have been recognized in this genus and 46 of those species which thrive in Turkey. 25 of these species are endemic (2).

The pharmacological effect of the *Achillea millefolium* L. is mainly due to the compounds in the volatile oil as the azulene compounds (6-19%) (2).

In tis study, the botanical properties of *Achillea millefolium* L., the chemical content of the aerial parts of the plant which used as medicines, biological activity studies and information about the use of medicinal indications are examined in detail. All analyzes in the European Pharmacopoeia 7.0, which are sold in the market under the name of 'Civanperçemi' have been studied for each sample. For this purpose, macroscopic and microscopic examinations, foreign matter determination, all ash determination, HPTLC analysis, UV spectroscopy tests were carried out for each sample and the compliance with the criteria specified in the European Pharmacopoeia of 22 samples was investigated. The azulene type compound called 'gayazulen' in the volatile oil obtained from the aerial parts of the *Achillea millefolium* L. plant is one of the important markers for species identification according to the European Pharmacopoeia. Gayazulen, which must be present in the essential oil of the plant, was examined qualitatively for each sample with HPTLC method.

As a result of the study; in 2 of 22 samples examined, blue colored essential oil containing gayazulen was obtained however one of them was not examined as a drug because an insect was detected. On macroscopic examination; 2 samples were identified as different genus and 4 samples were powder plant so sufficient data could not be obtained. In the foreign material determination test; 5 samples including animal residues and they were not examined as drugs. As a result of experiments and investigations only number 14 sample was evaluated as a drug.

**Keywords:** *Achillea millefolium* L., Asteraceae, Civanperçemi, Yarrow, Gayazulen

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

*Achillea millefolium* L., çok yıllık, otsu bir Asteraceae bitkisidir ve Kuzey Yarımküre'de Kuzey Amerika'dan Avrupa'ya ve Asya'ya kadar geniş yayılış göstermekte, Türkiye'de ise özellikle Kuzey Anadolu ve Doğu Anadolu Bölgelerinde yetişmektedir (1).

*Achillea millefolium* L. s.l. (sensu lato); çoğunlukla melezlenmiş ve taksonomik olarak birbirinden ayrılması zor olan, morfolojik, sitogenetik ve kimyasal polimorfik tür ve alttürlerin ve hatta mikro alttürlerin bir topluluğu olarak da adlandırılmaktadır (2, 3). *A. asplenifolia* (diploit), *A. setacea* (diploit), *A. roseo-alba* (diploit bazen tetraploit), *A. collina* (tetraploit), *A. millefolium* (hekzaploit), *A. distans* (hekzaploit), *A. pannonica* (oktaploit), *A. pratensis* (tetraploit) gibi yaklaşık 20 poliploit türün yer aldığı bu grup Farmakope monograflarında *Achillea millefolium* L. adı altında birlikte sınıflandırılmaktadır (2,3). *Achillea* türlerinin, biyosistemik araştırmaların gelişmesiyle birlikte, kromozom sayılarının tespiti ile tür tanımlarının yapılması kesinlik kazanmıştır (4). Makroskobik olarak incelendiğinde birbirinden ayırt edilemeyen, Kanada ve Kuzey Amerika florasında kayıtlı *Achillea lanulosa* Nutt. ile Orta ve Kuzey Avrupa'da doğal olarak yetişen *Achillea millefolium* L., kromozom sayılarının tespit edilmesiyle kesin olarak birbirinden ayırt edilebilmektedir. *Achillea millefolium* L., heksaploit ve  $2n=54$  kromozom taşırken, *Achillea lanulosa* Nutt, tetraploit ve  $2n=36$  kromozom taşımaktadır (4).

*Achillea* cins adını, Yunan Mitolojisinin en önemli kahramanlarından Aşil'den almıştır; efsaneye göre Akhilleus (Lat. Achil) Truva savaşı sırasında yaralanan askerlerini *Achillea millefolium* L. yaprakları ile tedavi ettirmiş ve bitkinin cins adı da Aşil'e ithafen *Achillea* olarak adlandırılmıştır (5). Bitkinin yara iyileştirici ve kanama durdurucu olarak kullanımını en eski ve yaygın kullanım alanlarındandır.

Yara iyileştirici özelliğinden dolayı;

İngilizce'de soldier's woundwort, nosebleed plant, carpenter's weed;

Fransızca'da herbe aux militaire (asker otu), herbe aux coupures (kesik otu), herbe aux charpentier (marangoz otu);

Almanca'da Achilleskraut, Soldatenkraut (asker otu), Blutstillkraut (kandurdurucu ot) adlarını almasının yanı sıra

Yapraklarından dolayı;

Türkçe'de binbir yaprak otu, civanperçemi

İngilizce'de thousand-leaf, milfoil;

Fransızca'da sorcil de Venus (Venüs kirpiği),

Almanca'da Tausendblatt adlarını ve

Bitkiye atfedilen tedavi gücünden dolayı;

Almanca'da Schafgarbe (şifa veren), Gotteshand kraut (Tanrı'nın eli otu) adlarını da almıştır.

Türkçe'de Civanperçemi adının yanısıra Akbaşı, Barsamaotu, Beyaz Civanperçemi, Binbiryaprak otu, Kandilçiçeği, Marsamaotu adları ile de tanınır (1).

Bitkinin halk arasında idrar arttırıcı, iştah açıcı, gaz söktürücü, basur yaralarını iyileştirici, adet söktürücü olarak kullanımı da vardır (1).

Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri, Almanya, Avusturya, ek Cumhuriyeti, Fransa, Hindistan Ayurvedik, İngiltere, İsviçre, Macaristan, Romanya Farmakopelerinde ve Alman Komisyon E ile PDR Monografları'nda *Achillea millefolium* L. bitkisi yer almaktadır (2).

*Achillea millefolium* L. zerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda; içerdiği mavi renkli uçucu yağda, bitkinin yetiştiği bölgeye, varyetesine, bitkinin hangi kısmının kullanıldığına, bitkinin yaşına ve elde ediliş zamanına göre çok değişiklik göstermekle beraber başta azulen türü bileşikler, limonen, borneol, pinenler, seskiterpen türevleri (1,4) ve ökaliptol, kafur, (6) olmak üzere çok sayıda bileşen bulunmakta ve bitkinin antiviral, antioksidan, antibakteriyel etkisini sağlamaktadır (6).

Bitkinin içerdiği kromozom sayısı ile prokamazulen içeriği arasında da bir bağlantı vardır. Genel kural olarak, sadece tetraploit olan karyotip bitkide prokamazulen varken, diğer karyotipler azulen içermez (3). Ancak, *Achillea millefolium* L. bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağa rengini veren azulen türü bir bileşik olan gayazulen, Avrupa Farmakopesi'ne göre bitkinin tür tayini için belirleyici maddedir.

Bu çalışmada, piyasada 'Civan perçemi' adıyla satılan bitki rneklerinin Avrupa Farmakopesi 7.0' a uygun olup olmadıkları incelenmiş ve 'Bulgular' başlığı altında da yapılan deneylerin sonuçları sunulmuştur.

## 2. GENEL BİLGİLER

*Achillea millefolium* L. ile ilgili botanik bilgiler, fitokimyasal çalışmalar ve bileşenleri, biyolojik aktivite çalışmaları ve kullanılışı ile ilgili bilgiler dört alt başlık altında incelenmiştir.



Fotoğraf 1: Kübra A. Kılıç, Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi, Ataşehir, İstanbul



Fotoğraf 2,3: Kübra A. Kılıç, Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi, Ataşehir



Fotoğraf 4,5: Mehmet Tosunoğlu, Artvin,2018



Fotoğraf 6: Riyat Göl/ turkiyebitkileri.com, Posof, Ardahan, 2018

## 2.1. BOTANİK BİLGİLER

### 2.1.1. Asteraceae Familyasının Genel Özellikleri

#### Etimoloji

Uluslararası Botanik Adlandırma Kuralına (International Code of Botanical Nomenclature) göre her familyanın adı, o familyadan çokça bilinen bir cins adı esas alarak oluşturulur (7).

Asteraceae familya adı; Aster cins adına atfen verilmiştir. Latince ‘yıldız’ anlamına gelen Aster, bu türün yıldız şeklindeki çiçeklenmesinden dolayı verilmiştir. Sinonim familya adı olan Compositae ise; Latince ‘kombine’ anlamına gelir ve bu cinsin çok sayıda bir arada bulunan küçük çiçek topluluğu şeklindeki çiçeklenme durumuna ithafen verilmiştir (7).

#### Yayılış

Tüm dünyada geniş yayılış gösteren Asteraceae familyası, Amerika’da, güney ve doğu Afrika’da, Akdeniz’de, Asya’da ve Avusturalya’da yetişen; subtropik bölgelerin kurak ve yarı-kurak bölgelerinde, düşük ve orta sıcaklık bölgelerinde, mesik dağ ortamında ve okyanus ikliminde de yetişebilen çok zengin tür çeşitliliğine sahip bir familyadır (7).

Asteraceae familyası, Orchidaceae familyasından sonra üç alt familyada olmak üzere 1623 cins ve yaklaşık 24.700 tür ile damarlı bitkilerin en büyük ikinci familyasıdır (7). Türkiye’de ise yaklaşık 130 cins ve 1100’den fazla Asteraceae türü bulunmaktadır.

#### Botanik

3 Asteraceae alt familyasından; Barnadesioideae 9, Mutisioideae 79, Asteroideae 1535 cins ile temsil edilmektedir. *Achillea* cinsi de Asteroideae alt familyasının bir üyesidir (7). Asteroideae (Tubiflorae) (8) alt familyasındaki bitkilerin kapitulumundaki çiçeklerin ya hepsi ya da en azından ortadakiler tüp şeklindedir. Eczacılıkta kullanılan ve drog veren çok sayıda çiçekli bitki ve uçucu yağ içeren tür bu alt familyada bulunmaktadır (8).

Tek, iki ve çok yıllık otsu veya çalimsı bitkiler içeren familyada az sayıda lateks salgılayan bitkiler de bulunur (8).

Yapraklar; alternan bazen de opozit dizilişli, nadiren stipüllü, yaprak kenarları entire (düz/tam kenarlı), dentat (dişli), lobed (loblu), dissected (dilimli) dir (9).

Çiçekler; Kapitulum çiçek durumu içindeki çiçekler sapsızdır ve braktelerden oluşan bir involukrum ile çevrelenmiştir. Reseptakulum çıplak veya tüylerle kaplı. Çiçekler, hermafrodit (erdişi), tek eşeyli veya sterilis (infertil, kısır) (9).

Kaliks; Pappus olarak bilinen tüyler, kıllar, pullar, kılçıklar şeklinde ovaryumun üstünde yerleşmiştir veya hiç yoktur (9).

Korolla; 3-5 petalli, gamopetal (birleşik), tubular (tüp biçiminde, altta dar silindirik ve üstte çan şeklinde veya dilsli), nadiren yok (9).

Stamenler; 5 adet, epipetalus (petale bağlı) ve singenezik (anterler birleşik, filamentler serbest) (9).

Ovaryum; epigynous (alt durumlu), tek ovüllü, anatrop ovül (9).

Meyve; cypsela (aken)

### 2.1.2. *Achillea* L. Cinsinin Genel Özellikleri

*Achillea* L. cinsi, Kuzey Yarıküre’de 115’ten fazla tür, Dünyada ise 110-140 tür ile temsil edilmekte ve bu türlerin 24’ü endemik olmak üzere 48’i Türkiye’de yetişmektedir (10). KEW Botanic Garden bitki listesinde ise 152 *Achillea* türü bildirilmiştir.

Çok yıllık, genellikle kalın odunsu kökgövde (caudex)ye sahip piloz (pilosus) örtü tüylü gövde.

Yapraklar; tam kenarlı (integer, entire) veya parçalı yapraklı (pinnatifidus) (bölünme derinliği az parçalı yaprak), alternat (2).

Kapitulum; heterogamus (2 veya daha çok çeşit çiçek içeren), radiatus (ışınsal), pedunculate (saplı), veya sub-sessile (altta saplı), küçük veya orta (9).

İnvolutrum brakteleri (phyllarium); oblong-lanseolatus, az çok kahverengimsi, ince ve kuru kenarlı, imbricatus (imbrikat) dizilişli (2).

Çiçekler; beyaz veya sarı. Dilsî çiçekler dişî, 3 dişî. Tüpsü çiçekler erdişî, 5 dişî ve corolla-tubes yapısındadır (2,9).

Reseptakulum; düz veya konveks, lanseolat veya oblong palealar mevcut (9).

Meyve tipi; aken (cypsela). Akenler; çıplak (glabratus), düzgün (glaber), yassı (compressus), dikdörtgenimsi (oblongus) veya yumurtamsı (ovatus), uc kısmı dar, körçanak (pappus) yok (9,11).

### 2.1.3. Türkiye’de Yetişen *Achillea* Türleri (9,10)

1. *A. biserrata* M. Bieb.
2. *A. fraasii* var. *troiana* Sch. Bip. (endemik)
3. *A. multifida* DC. (endemik)
4. *A. membranacea* DC.
5. *A. brachyphylla* Boiss. (endemik)
6. *A. oligocephala* DC.
7. *A. spikorensis* Hausskn. (endemik)
8. *A. sieheana* Stapf (endemik)
9. *A. wilhelmsii*
10. *A. falcata* L.
11. *A. cucullata* Bornm. (endemik)
12. *A. vermicularis* Trin. (endemik)
13. *A. monocephala* Boiss. (endemik)
14. *A. boissieri* Hausskn. (endemik)
25. *A. armenorum* Boiss. (endemik)
26. *A. sintenisii* Hub-Mor. (endemik)
27. *A. goniocephala* Boiss. (endemik)
28. *A. spinulifolia* Fenzl. (endemik)
29. *A. latiloba* Ledeb.
30. *A. grandifolia* Friv.
31. *A. millefolium* L.
32. *A. setacea* Waldst. (endemik)
33. *A. crithmifolia* Waldst.
34. *A. kotschyi* Boiss. (endemik)
35. *A. nobilis* L.
36. *A. filipendulina* Lam.
37. *A. clypeolata* Sibth.
38. *A. coarctata* Poir.

- |  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| 15. <i>A. schischkinii</i> Sosn. (endemik)       | 39. <i>A. biebersteinii</i>           |
| 16. <i>A. lycaonica</i> Boiss. (endemik)         | 40. <i>A. cappadocica</i> Hausskn.    |
| 17. <i>A. magnifica</i> Heimerl (endemik)        | 41. <i>A. arabica</i> Kotschy.        |
| 18. <i>A. tenuifolia</i> Lam. (endemik)          | 42. <i>A. formosa</i> Boiss.          |
| 19. <i>A. phrygia</i> Boiss (endemik)            | 43. <i>A. hamzaoglu</i> Arabacı&Budak |
| 20. <i>A. gypsicola</i> Hub-Mor. (endemik)       | 44. <i>A. ketenoglu</i> H.Duman       |
| 21. <i>A. aleppica</i> DC. (endemik)             | 45. <i>A. milliana</i> H.Duman        |
| 22. <i>A. pseudoaleppicia</i> Hausskn. (endemik) | 46. <i>A. pannonica</i> Scheele       |
| 23. <i>A. teretifolia</i> Willd. (endemik)       | 47. <i>A. salicifolia</i> Besser      |
| 24. <i>A. cretica</i> L.                         | 48. <i>A. santolinoides</i> Lag.      |

#### 2.1.4. *Achillea millefolium* L. Türünün Botanik Özellikleri

10-100 cm boyunda, yünlü gibi tüylü (*lanatus pilosus*) gövdeye sahip rizomlu, çok yıllık bitki (2,9).

Gövde yaprakları ve taban yaprakları birbirine benzer (homomorfik); ikisi de hem seyrek tüylü hem de yoğun yünlü gibi tüylü olabilir. Gövde ve taban yaprakları şeritsi (lineer, linearis)- mızraksı (lanseolat, lanceolatus), 2-3 pinnatisekt, (derin parçalı, pinnatisectus) ve parçalar lineer-lanseolat şeklindedir. Taban yapraklarının uzunluğu, çiçek sapı (5cm'e kadar olabilir) dahil olmak üzere 10-20 x 0.4-1.4'cm dir. Gövde yaprakları, 2-9 x 0.3-1.5 cm uzunluğunda, yaprak orta damarı (eksen, axis) 0.5- 1.5 mm enindedir (2,9,11).

50-150 adet çiçek durumu (kapitulum, capitulum), korimbus (yalancı şemsiye, corymbus) çiçek durumunda toplanmıştır (5,2). Korimbus genişliği 4-15 cm, pedünküller (çiçek durumu sapı, pedunculus) 1-5 mm'dir (2).

**Korimbus (corymbus) çiçek durumu:** Gövdeden farklı seviyelerden çıkan çiçeklerin, üst kısımda bir düzlem oluşturduğu çiçek durumu. Çiçek sapları farklı uzunluktadır, öyle ki çiçek durumu bir şemsiye gibi görünür ama çiçekler farklı noktadan çıktıkları için bu çiçek durumuna 'yalancı şemsiye' de denir (11).

İnvokrum (involucrum); oblong-ovoit (dikdörtgenimsi-yumurtamsı, oblongus-ovatus), 4-5.5 x 2.5-4 mm boyutundadır (2).

İnvokrum brakteleri (phyllarium); oblong-lanseolat (dikdörtgenimsi-mızraksı, oblongus-lanceolatus), subakut-akut, kahverengimsi, ince kenarlı, tüylü veya az tüylü ve imbrikat dizilişlidir (2,9).

Ligulat çiçekler (dilsî çiçekler, flos ligulatus); beyaz, 4-6 adet, 1.5-2.5 mm uzunluğunda (5) ve Avrupa Farmakopesi' ne göre 3 lobludur.

Disk çiçekler (tüpsü çiçekler, disc floret); 10-20 adet (5), 3-20 adet.

#### 2.1.5. *Achillea millefolium* L. Alttürlerine Ait Tayin Anahtarı (5)

1. Yapraklar çok az tüylü hatta tüysüz, gövde yaprakları 4-9 x (0.7-) 1-1.5 cm; involukrum brakteleri neredeyse tüysüz  
subsp. **Millefolium**



2. Yapraklar, özellikle genç yapraklar ipeksi uzun yumuşak (sericeus-lanatus, sericeous-woolly) tüylü, gövde yaprakları 2-4 x 0.3-0.7(-1) cm; involukrum brakteleri tüylü subsp. **Pannonica**

### 2.1.6. *Achillea millefolium* L. Bitkisinin Sistematığı (8, 9)

Regnum (Alem): Regnum Vegetabile (Bitkiler Alemi)  
Bölüm (Divisio): Spermatophyta (Tohumlu Bitkiler)  
Subdivisio (Alt Bölüm): Angiospermae (Kapalı Tohumlu Bitkiler)  
Classis (Sınıf): Dicotyledoneae (Çift Çenekli Bitkiler)  
Subclassis (Alt Sınıf): Sympetalae (Birleşik Petalli Bitkiler)  
Ordo (Takım): Asterales  
Familia (Aile): Asteraceae  
Subfamilia (Alt Aile): Asteroideae  
Tribus (Oymak): Anthemideae  
Genus (Cins): Achillea  
Species (Tür): *Achillea millefolium* L.  
Subspecies (Alt tür) :1. *Achillea millefolium* L. Millefolium  
2. *Achillea millefolium* L. Pannonica  
Sinonim: Achillea ossica, Achillea subhirsuta Gil. (9)  
Türkçe: Civanperçemi, Binbiryaprak otu, Beyaz civanperçemi  
İngilizce: Yarrow, Thousand-leaf  
Almanca: Achilleskraut  
Fransızca: Herbe aux militaire

### 2.1.7. Yayılış ve Habitatı

Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da geniş yayılış göstermekte, Türkiye'de ise Kuzeybatı, Kuzey ve Doğu Anadolu'da doğal olarak yetişmektedir. Ilıman iklim bölgelerinde, nemli çayırlar ve yol kenarlarında, deniz seviyesinden 3450 m rakıma kadar yetişmektedir. Hazirandan Eylül ayına kadar çiçeklidir.

### 2.1.8. *Achillea millefolium* L. Bitkisinin Kültürü

Son yıllarda bitkisel kökenli ilaçların tedavi amacıyla ilgi görmesi, kokulu bitkilerin parfümeri, gıda ve kozmetik sanayinin esas hammaddesini oluşturması, tıbbi ve aromatik bitkilere olan talebi arttırmıştır. Bu talebin artışı da doğal ortamından toplanan bitkilerin aşırı tahribine neden olmuştur. Doğal ortamı tahrip etmeden, sürekli, kaliteli ve standartlara uygun ürün üretmek için tıbbi ve aromatik bitkilerin kültürü yapılmaya başlanmıştır. Tıbbi bitkiler kültüre alınarak yabancı madde taşımayan ve etken madde verimi yüksek bitkiler elde edilmektedir. Hasat ve hasat sonrası işlemler daha kolay ve ekonomik olmaktadır. Ülke ekonomisine ve endüstriyel sektörlerin gelişmesine katkı sağlanmaktadır (12).

2017 yılında, Bulgaristan’da yapılan bir çalışmada, kültür ortamında yetiştirilen ve doğal ortamdan toplanan *Achillea millefolium* L. bitki örneklerinin kimyasal analizlerinde, içerik değerleri birbirine çok yakın bulunmuş ve bitkinin kültürünün yapılmasının, kaliteli drog üretimi için fayda sağlayacağı belirtilmiştir (13).

Hindistan’da yapılan benzer bir çalışmada ise, Yeni Delhi’nin tropikal iklim koşullarında kültürü yapılan *Achillea millefolium* L. bitkisinin kimyasal analizlerinde, uçucu yağdaki gayazulen miktarı, Avrupa’da yetişen doğal türlere yakın oranda bulunurken, sabinen, borneol, 1,8- sineol, ve pinen, terpinen-4-ol, bornil asetat miktarlarında ise çok az artış gözlenmiştir (13). Farklı iklim türlerinde birbirine yakın kimyasal içerik özellikleri gösteren *Achillea millefolium* L. bitkisinin kültürünün yapılması önem kazanmaktadır (14).

*Achillea millefolium* L. bitkisinin kültürü, Bulgaristan (13), Portekiz ve Avrupa’da lokal üreticiler tarafından yapılmaktadır (15).

## 2.2. FİTOKİMYASAL ÖZELLİKLER

### 2.2.1. Uçucu Yağ

*Achillea millefolium* L. bitkisinin çiçekli toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın oranı; %0.2-1.0 dir ve ortalama %6-19 azulen bileşikleri taşır. Avrupa Farmakopesine göre uçucu yağ en az %0.2 olmalı ve kuru drog üzerinden hesaplanmış en az %0.02 proazulen bileşikleri içermelidir. Proazulenler, prekürsör maddelerdir ve proazulenlerden su buhar distilasyonu sonucu oluşan azulenler, uçucu yağa karakteristik mavi rengini verirler (2).

İlk olarak 1719 yılında F. Hoffman tarafından bitkiden, mavi renkli uçucu yağ elde edilmiş ve ‘Volatile oil of *Achillea millefolium* Linne’ adlı makalesinde yayınlanmıştır. 1916 yılında E.R. Miller ‘The chemistry of the oil of milfoil’ adlı makalesinde bitkiden izole ettiği 2 kimyasal bileşiği yayınlamıştır; asetik asit ve sineol. Sonrasında *Achillea millefolium* L. ile ilgili kimyasal içerik çalışmaları hız kazanmıştır. Bugüne gelindiğinde ise süregelen çalışmaların sonucunda *Achillea millefolium* L. bitkisinde 120’den fazla fitokimyasal içerik tespit edilmiştir (16). 2016 yılında yayınlanan bir makaleye göre; Henüz Türkiye’de *Achillea millefolium* L. bitkisi hakkında yapılan 3 çalışma vardır: Bu çalışmaların üçünde de Avrupa Farmakopesi’ne göre uçucu yağda bulunması gereken mavi renkli ‘azulen’ türü bileşikler dışındaki diğer bileşikler incelenmiştir. (10). Bu çalışmalardan birine göre; uçucu yağın % 90.8’ ini 36 bileşik oluştururken, toplam uçucu yağın % 60.7’ini ökaliptol, kafur, borneol,  $\beta$ -pinen, terpinen-4-ol oluşturmaktadır (17).

İçerdiği azulen miktarı, poliploidi derecesi ile ilişkili olup *Achillea millefolium* L. s.l. grubu içinde; *A. pannonica*, *A. distans*, *A. roseo-alba* ve bazen de *A. millefolium*, *A. asplenifolia*, *A. setacea* gibi azulen içermeyen kemotipler de bulunmaktadır (2).

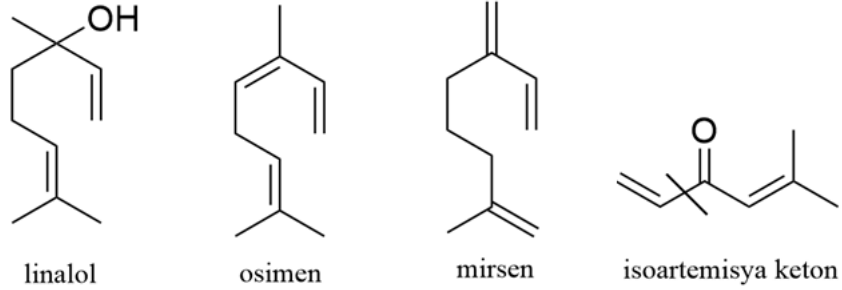
Uçucu yağ; monoterpen bileşikler bakımından zengin (%80’e kadar) olmakla beraber, seskiterpen yapısında bileşikler de içermektedir (2). Gayazulen, uçucu yağa rengini veren seskiterpen bileşik olarak öne çıkmaktadır.

**Bitkinin uçucu yağındaki bileşikler:**

*Achillea millefolium* L. bitkisinin uçucu yağında bulunan başlıca bileşiklerin kimyasal yapıları ve isimleri aşağıdaki gibidir:

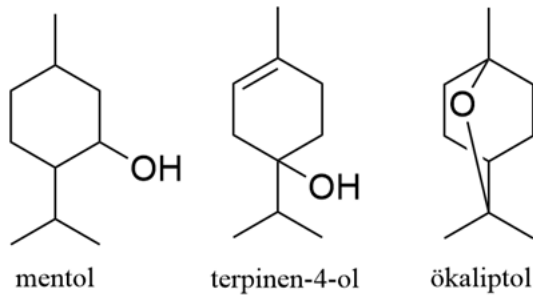
**1) Monoterpenler:**

**Asiklik Monoterpenler:** Linalol (17), isoartemisya keton (16)



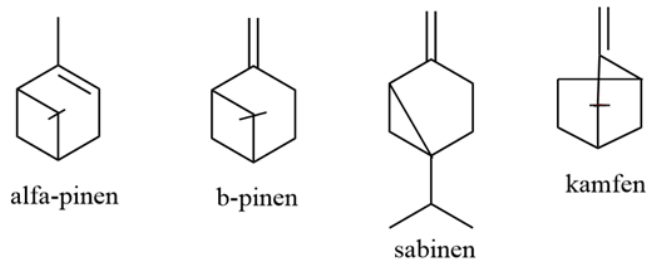
**Şekil 1. Asiklik Monoterpenler**

**Monosiklik Monoterpenler:** terpinen-4-ol, ökaliptol (17,16), mentol (16).

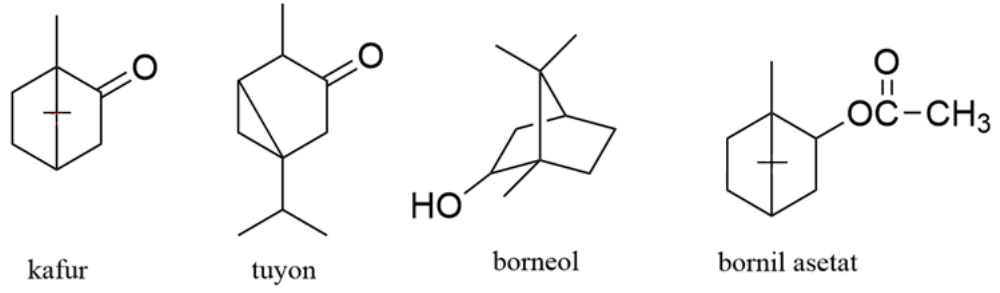


**Şekil 2. Monosiklik Monoterpenler**

**Bisiklik Monoterpenler:**  $\alpha$ -pinen,  $\beta$ -pinen, sabinen, kamfen, kafur, tuyon, bornil asetat (16), borneol (16,17).



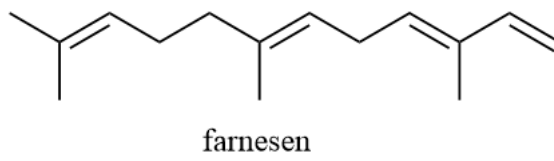
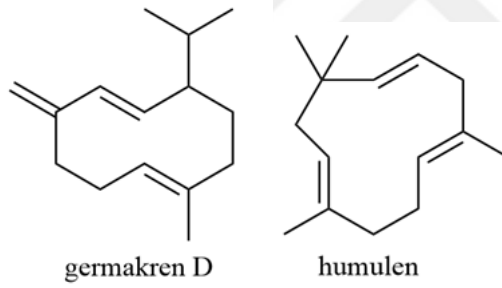
**Şekil 3. Bisklik Monoterpenler-I**



Şekil 4. Bisiklik Monoterpenler-II

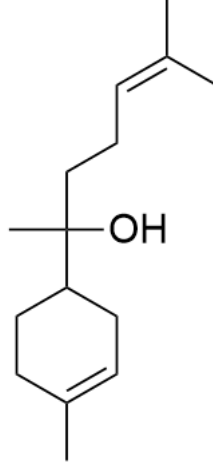
## 2) Seskiterpenler

**Asiklik Seskiterpenler:** Germakren-D (= askaridol) (18), humulen, farnesen (16).



Şekil 5. Asiklik Seskiterpenler

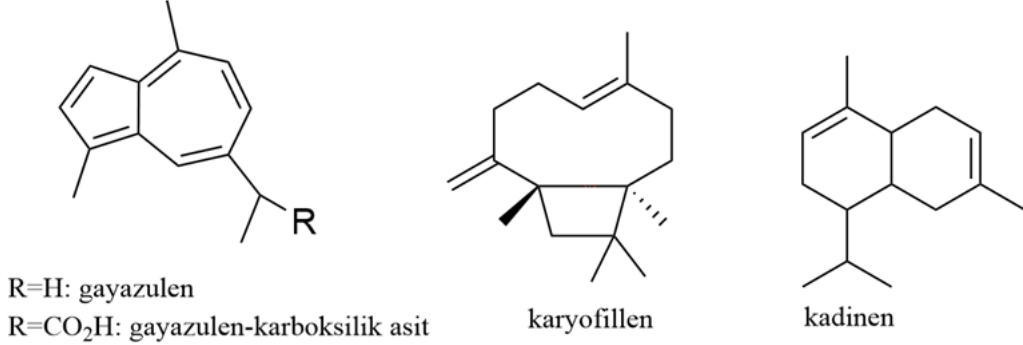
### Monosiklik Seskiterpenler:



$\alpha$ -bisabolol (16)

Şekil 6. Monosiklik Seskiterpen

**Bisiklik Seskiterpenler:** Gayazulen,  $\beta$ -karyofillen, karyofillen epoksit, spatulenol,  $\alpha$ -Longipin-2-en-1-one,  $7\beta$ -Hidroksi- $\alpha$ -longipin-2-en-1-one (19), kadinen (16).



Şekil 7. Bisiklik Seskiterpenler

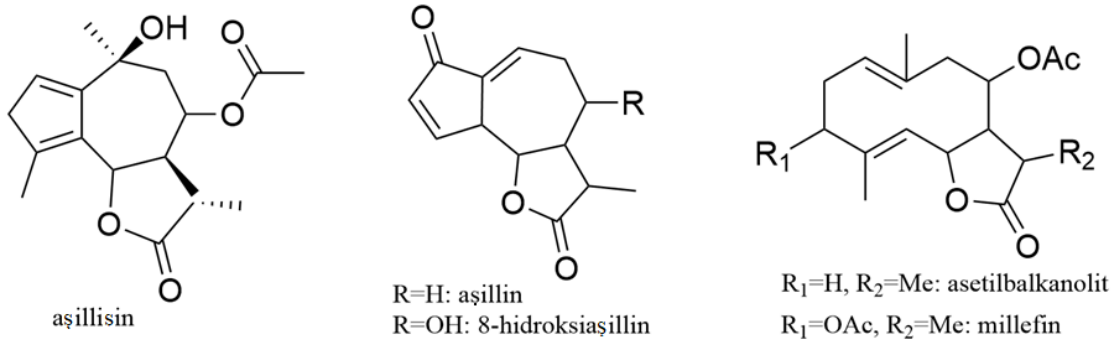
### 3) Seskiterpen Laktonlar:

#### Gayanolit Türevi Seskiterpen Laktonlar:

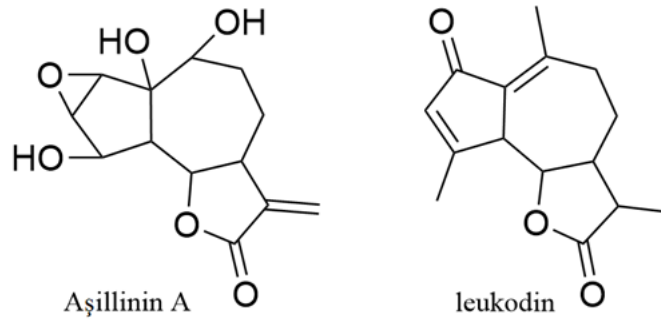
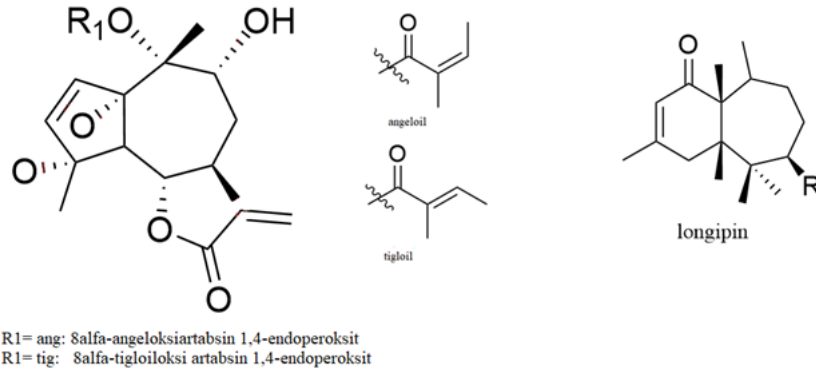
Aşillisin(=Asetoksiartabsin) (19, 20), aşillinin A, aşillin,  $\alpha$ -peroksiaşifolit,  $\beta$ -peroksiaşifolit, aşillimik asit A,B ve C (20),  $8\alpha$ -angeloksiartabsin 1,4-endoperoksit,  $8\alpha$ -tigloyloksiartabsin 1,4-endoperoksit (19), 2,3 dihidroasetoksimatrisin, desasetil matrisin, 3-oksagayanolit 8-asetilgelolit, 3-oksagayanolit 8-angelogelolit (3).

#### Germakren Türevi Seskiterpen Laktonlar:

Millefin, 2,3-dihidroasetoksimatrin, bakhanolit, asetilbakhanolit, millefolit (3, 20), dihidropartenolit (3).

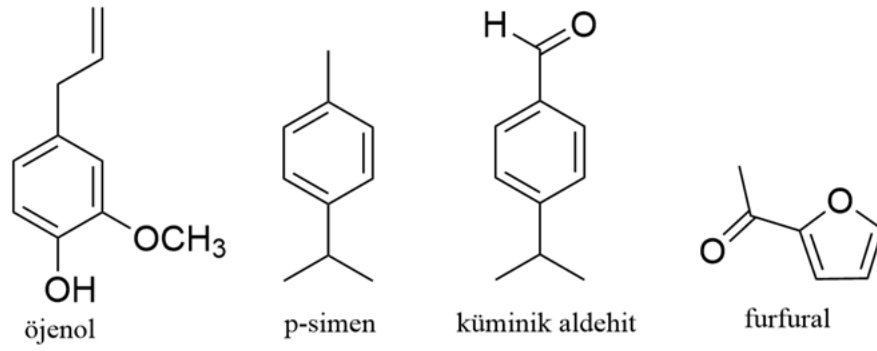


Şekil 8. Seskiterpen Laktonlar-I



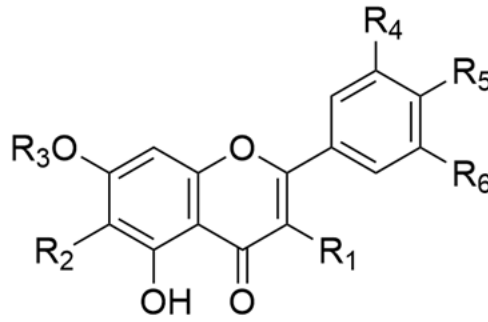
Şekil 9. Seskiterpen Laktonlar-II

4) Aromatik Yapıdaki maddeler: Öjenol, p-simen (2, 16) küminik aldehit, furfural (16).



Şekil 10. Aromatik Yapıdaki Maddele

### 2.2.2. Flavonoitler

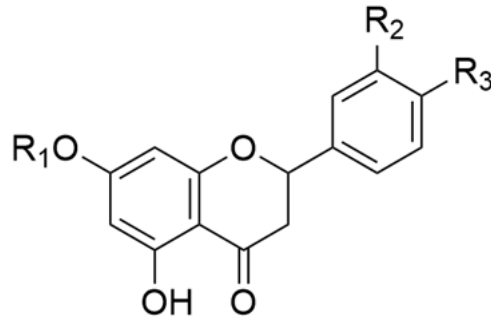


Şekil 11. Flavonoit Yapı

Tablo 1. *Achillea millefolium* L. bitkisinden elde edilen flavon ve flavonoller

Bileşik	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Kaynak
Apigenin	H	H	H	H	OH	H	2,16,19
Apigenin 7-O-β-D-glukozit	H	H	Glukoz	H	OH	H	19,21
Apigenin 7-malonil-glukozit	H	H	Malonil-glukoz	H	OH	H	19
Artemetin	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	16,22
Jakeidin	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	OH	OH	H	22
Kamferol	OH	H	H	H	OH	H	6

Kastisin	H	OCH3	OCH3	OH	OCH3	H	22
Kersetin	OH	H	H	OH	OH	H	2,6,16
Kersetin 3,3'- dimetileter	OCH3	H	H	OCH3	OH	H	22
Krizoriol	H	H	H	OCH3	OH	H	22
Kosmosiin	H	H	Glukoz	OH	H	H	19
Luteolin	H	H	H	OH	OH	H	2,16,19
Luteolin 7-O- $\beta$ -D- glukozit	H	H	Glukoz	OH	OH	H	21
Luteolin-7- malonil-glukozit	H	H	Malonil- glukoz	OH	OH	H	19
Mirsetin	OH	H	H	OH	OH	OH	6
Rutin	Neo hesperidoz	H	H	OH	OH	H	6,19,23
Sentaureidin	OCH3	OCH3	H	OH	OCH3	H	22
Sinarozit	H	H	Glukoz	OH	OH	H	19
5-Hidroksi- 3,6,7,4'- tetrametoksiflavon	OMe	OMe	OMe	OH	OMe	H	19



Şekil 12. Flavanon Yapısı



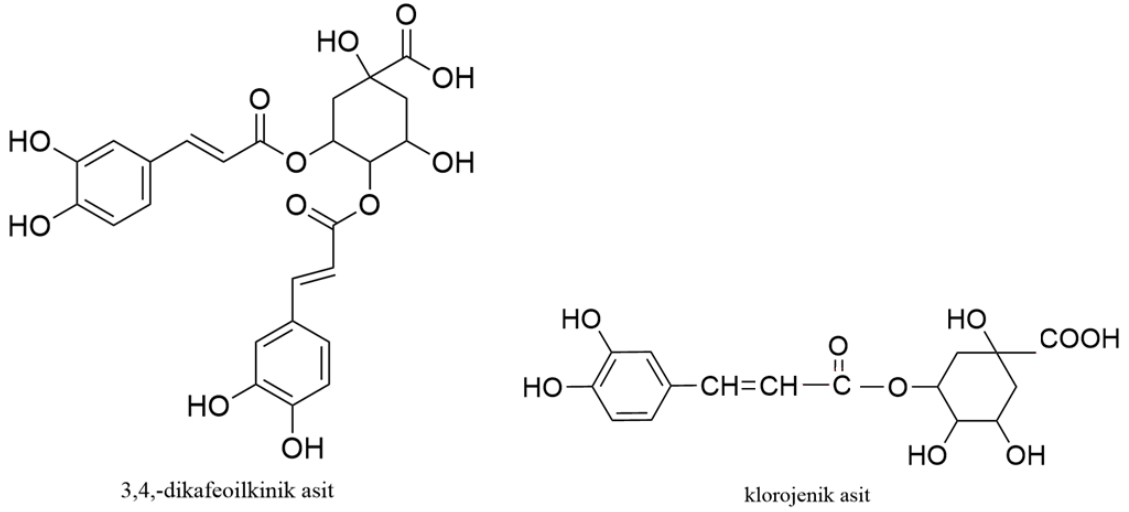
Tablo2. *Achillea millefolium* L. bitkisinde bulunan flavanonlar

Bileşik	R1	R2	R3	Kaynak
Naringin	Neohesperidoz	H	OH	6
Naringenin	H	H	OH	6

### 2.2.3. Fenolik Asitler

#### 1) Hidroksisinnamik asit türevleri:

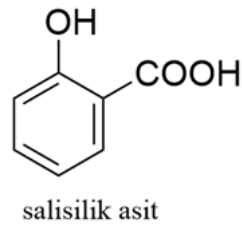
Klorojenik asit, dikafeoilkinik asit (2).



Şekil 13. Hidroksisinnamik Asit Türevleri

#### 2) Hidroksibenzoik asit türevleri:

Salisilik asit (16).



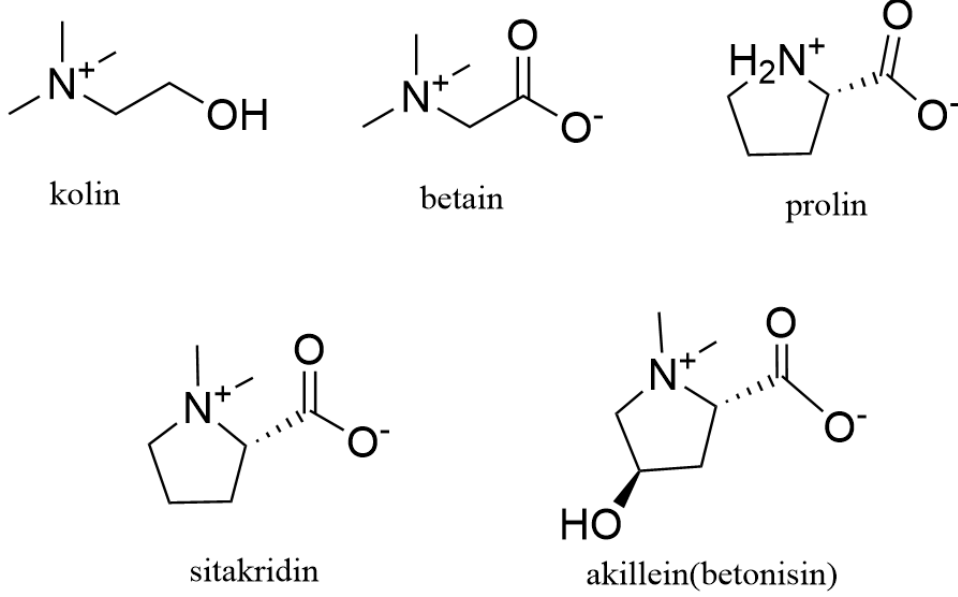
Şekil 14. Salisilik Asit

## 2.2.4. Poliasetilenler

Pontika epoksit, cis ve trans matrikarya ester (2, 3).

## 2.2.5. Amino Asitler

Kolin, prolin (19), Sitakridin, akillein (betonisin), betain (2,19).

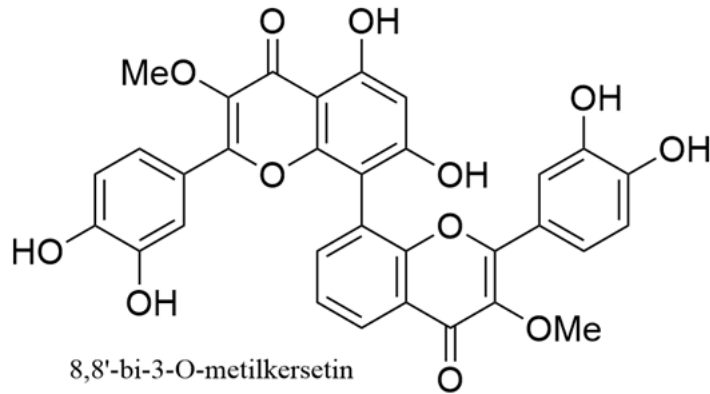


Şekil 15. Aminoasitler

## 2.2.6. Alkaloitler

Akisein, akilletin, homostakridin, moskatin, sitakridin, trigonellin (16).

## 2.2.7. Yeni Bileşikler



Şekil 16. 8,8'-bi-3-O-metilkersetin

8,8'-bi-3-O-metilkersetin; 2011 yılında, *Achillea millefolium* L. bitkisinin sitotoksik etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada keşfedilen flavonit türevi bir bileşiktir (16).

Achillinin A adlı bileşik, 2011 yılında, bitkinin sitotoksik özelliğinin araştırıldığı bir çalışmada keşfedilen gayanolit türevi bir seskiterpen laktondur (20).

Bitkinin potansiyel anti-tümör özelliğinin araştırıldığı 2015 tarihli bir çalışmada ise iki yeni seskiterpen lakton türevi bileşik keşfedilmiştir:

3β-asetoksi-1β,4α-dihidroksi-11α-ödesman-12,6α-olit ve

3β-asetoksi-1β-hidroksi-11α-ödesman-4(15)-en-12,6α-olit (24).

### 2.2.8. Diğer Bileşikler

**Karbohidratlar:** Fruktoz, glukoz, sukroz, teraloz (15).

**Organik Asitler:** Okzalik, kinik, sitrik ve süksinik asit (15).

**Yağ Asitleri:** Palmitik, oleik, linoleik ve stearik asit (15,16).

*Achillea millefolium* L. bitkisi ayrıca kumarin, tanen (3,16), triterpenik bileşikler (3), tokoferol türevleri (15) de içermektedir.

### 2.2.9. Fitokimyasal İçerik ve Endikasyon İlişkileri

*Achillea millefolium* L. bitkisinin de diğer pek çok bitki türünde olduğu gibi, bütün olarak kullanıldığında, içerdiği fitokimyasal maddelerin sinerjik etkisinden kaynaklı endikasyonları olmakla beraber, içerdiği fitokimyasalların da ayrı ayrı endikasyonları bulunmaktadır.

Kanama durdurucu etkisi; hemostatik etkili akillein adlı alkaloid ve kumarinden (16),

Antispazmodik aktivitesi; sinarozit ve cosmosiin adlı (19) flavonoit yapılı bileşiklerden (16), kolin adlı aminoasitten (25),

Antienflamatuvar ve Antipüritik etkisi; azulen, kamazulen ve seskiterpen, bileşiklerden, tanen ve uçucu yağda bulunan mentol ve kafurdan (16),

Lokal analjezik etkisi; salisilik asit, öjenol ve mentolden (16),

Antipiretik etkisi; salisilik asit ve gayazulenden (16),

Abortif etkisi; tüyondan (16),

Diüretik etkisi; resin ve alditolden (16),

Karminatif etkisi; uçucu yağdan (16),

Ekspektoran etkisi; uçucu yağdan (16),

Antibakteriyel etkisi; uçucu yağında bulunan kamazulen, sineol, borneol, kafeik asit, kafur ve ökaliptolden (26),

Antifungal etksi; flavonoitlerden (26),

Antihipertansif etkisi; flavonoit ve fenil karbonik asit türevlerinden (37), ileri gelmektedir.

## 2.3. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

### 2.3.1. Antiülserojenik Aktivite

*Achillea millefolium* L. bitkisinin antiülserojenik aktivitesinin ölçüldüğü bir çalışma yapılmıştır. Etanol ile indüklenerek akut gastrit ve %80'lik asetik asit ile indüklenerek kronik gastrik ülser oluşturulmuş deney farelerinde, bitkinin sulu-alkollü ekstresinin omeprazole karşı etkinliği ölçülmüştür. Bitkinin toprak üstü kısımlarının %90'lık alkol ile maserasyonu hazırlanıp %17.4 oranına konsantre edilen ekstre, uygulamadan hemen önce distile su ile sulandırılarak farelere oral yoldan verilmiştir. İki gruba ayrılan deney farelerine uygulamadan 1 saat önce intragastrik yol ile etanol ve %80'lik asetik asit verilmiştir. Sonrasında 30, 100 ve 300 mg/kg dozda bitkinin sulu-alkollü ekstresi verilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde, akut gastrit tedavisinde; bitki ekstresi uygulama dozlarına göre sırasıyla %35, 56 ve 81 oranındaki farede iyileşme gösterirken bu oran, 40 mg/ kg dozda uygulanan omeprazolde %72 oranında gerçekleşmiştir. Kronik gastrit tedavisinde ise; 40mg/kg dozunda uygulanan omeprazol kronik gastrik ülserleri %69 oranında tedavi ederken, 1 ve 1mg/kg dozda uygulanan *Achillea millefolium* L. sulu-alkollü ekstresi ise sırasıyla %43 ve 69 oranında iyileşme sağlamıştır (27).

### 2.3.2. Antibakteriyel Aktivite

*Achillea millefolium* L. bitkisinin, amikasin, siprofloksasin, klindamisine karşı in vitro antibakteriyel etkinliğinin ölçüldüğü bir çalışmada; bitkinin uçucu yağının etkili, metanol ekstresinin ise etkisiz olduğu görülmüştür. Bitkinin uçucu yağı; *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* üzerinde antibakteriyel etkinlikte bulunmuştur. *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium perfingens*, *Mycobacterium smegmatis*, *Candida albicans* ve *Candida krusei* üzerinde ise çok düşük MIC (Minimum İnhibitör Konsantrasyon) değerlerinde dahi antibakteriyel etkinlikte bulunmuştur. Tüm adı geçen mikroorganizmalar üzerinde, karşılaştırılan antibiyotikler ile yakın etkinlikte olduğu görülmüştür (17).

### 2.3.3. Anksiyolitik Aktivite

Anksiyete tedavisinde kullanılan kimyasal ilaçlar, yan etkilerini de beraberinde getirmektedir. Örneğin; benzodiazepinler, unutkanlık, sedasyon ve bağımlılığa yol açarken, buspirone, baş ağrısı ve bulantı gibi hasta uyumunu zorlaştıran yan etkiler göstermektedir. Antidepresanların en sık görülen yan etkileri arasında ise, libido azalması, uykusuzluk, gastro-intestinal şikayetler görülmektedir. Bu durum, yan etkisi olmayan, güvenli bitkisel ilaç arayışlarına yol açmaktadır.

*Achillea millefolium* L. bitkisinin çiçekli toprak üstü kısımlarının, akut ve kronik anksiyete üzerindeki etkinliğini tespit etmek için deney fareleri üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Kurutulup toz edilmiş drog, %90'lık alkolle masere edildikten sonra liyofilize edilmiş ve %5 tween-80 sulu çözeltisiyle %17.4 kuru madde içeren ekstre elde edilmiştir. Uygulamada 30, 100, 300, 600 mg/kg sulu-alkollü bitki ekstresi kullanılmıştır. Hazırlanan ekstreler, deney farelerine oral yoldan, 30-600mg/kg dozda verilmiş ve etkinliği 0.75 mg/kg dozda oral olarak uygulanan benzodiazepin ile karşılaştırılmıştır. Farelerde yapılan labirent testlerinde, akut ve kronik (25 gün)

anksiyetede *Achillea millefolium* L. bitki ekstresinin, benzodiazepin ile yakın etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca bitkinin ekstresinin farelerde lokomotor aktiviteleri olumsuz etkilemediği de görülmüştür.

Bitkinin anksiyolitik etkisinin, içerdiği Apigenin adlı flavonoit türü bileşikten ileri geldiği düşünülmektedir (28).

#### 2.3.4. Diüretik Etki

Diüretik olarak kullanılan ilaçlarda sıklıkla ortaya çıkan yan etkiler, düzenli olarak bu ilaçları kullanan hastalarda; hipokalemi, hiperürisemi, diyabetik hastalarda hiperglisemi gibi istenmeyen sonuçlara sebep olmaktadır. Bu yan etkilerden korunmak amacıyla kullanılabilir, güvenli ve bitkisel ilaçlar ise ilk akla gelen seçeneklerdendir.

*Achillea millefolium* L. bitkisinin diüretik etkinliğini tespit etmek amacıyla yapılan bir çalışmada; bitkinin sulu ekstresi, sulu-alkollü ekstresi ve diklorometan fraksiyonu ile hidroklorotiazit adlı diüretik etkili ilaç, Wistar kobay farelerine oral yoldan verilmiştir.

Bitkinin sulu ekstresi 125, 250 500 mg/ kg dozda, sulu-alkollü ekstresi 100, 300 mg/ kg dozda, diklorometan fraksiyonu 10, 30 mg/kg dozda, hidroklorotiazit ise 10 mg/ kg dozda deney farelerine oral yolla verilmiştir. 8 saat boyunca deney farelerinin idrarları toplanmıştır. Deneyin sonunda bitkinin sulu ekstresi anlamlı bir etki göstermezken sulu-alkollü ekstresi ve diklorometan fraksiyonu, hidroklorotiazit ile benzer etkinliği göstermiş ancak hidroklorotiazite göre daha az miktarda sodyum ve potasyum atılımına sebep olmuştur.

Bu çalışmada etkiden sorumlu bileşiğin flavonoit türevi artemetin olduğu düşünülmektedir (29).

#### 2.3.5. Antitümoral Aktivite

*Achillea millefolium* L. bitkisinin in vitro antiproliferatif (hücre büyümesini engelleyici) etkinliğini tespit etmek için yapılan bir çalışmada; cisplatin ile karşılaştırmalı etkinliği ölçülmüştür.

*Achillea millefolium* L. bitkisinin çiçeklerinin metanol ekstresinden elde edilen Achillinin A; bu çalışmada cisplatin ile karşılaştırılmıştır. Achillinin A; çok sayıda oksijene sahip ganyanolit türevi bir seskiterpen laktonudur. Akciğer adenokarsinom dokusu, iki ayrı küçük hücreli akciğer kanser dokusu, iki ayrı küçük hücreli olmayan akciğer kanser dokusu olmak üzere beş insan kanser hücre kültürü üzerinde çalışılmıştır. Achillinin A için ölçülen IC<sub>50</sub> değeri; adenokarsinom ve bir adet küçük hücreli ve bir adet küçük hücreli olmayan akciğer kanser tipleri için cisplatin göre oldukça etkili bulunurken, cisplatin için ölçülen IC<sub>50</sub> değeri, sadece adenokarsinom kültürü üzerinde Achillinin A' a göre daha etkili bulunmuştur (20).

*Achillea millefolium* L. bitkisinin in vitro antiproliferatif etkinliğini tespit için yapılan başka bir çalışmada; bitkinin çiçeklerinin metanol ekstresinden elde edilen 9 flavonoit kullanılmıştır. Bu flavonoitler; Artemetin, Kastisin (Vitexikarpin), Krizoriol, Jakeidin, Sentaureidin, Apigenin, Kersatagetin 3,3-dimetileter, Luteolin ve 8,8-bi-3-O-metilkersetin dir. Çalışma sonucunda; Kastisin, Sentaureidin ve Kersatagetin 3,3-dimetileter, insan meme kanseri hücre kültürü üzerinde, Kastisin ve Sentaureidin ise

insan prostat kanseri hücre kültürü üzerinde oldukça etkili bulunurken diğer bileşenler etkisiz bulunmuştur (22).

### 2.3.6. Kemoterapi Sonrası Ağız Yaraları Üzerinde Etkinlik

*Achillea millefolium* L. bitkisinin, kemoterapi sonrası ağız yarası görülen hastalarda yapılan çift-kör randomize kontrollü çalışma sonrası elde edilen veriler aşağıdaki gibidir:

56 kemoterapi görmüş ve kemoterapiye bağlı ağız yarası bulunan hastalar, 2 gruba ayrılmış; hem kontrol grubundaki hem de deney grubundaki hastalar, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, diş sağlığı, sigara içme durumu, geçirdiği kanser türü, uygulanan kemoterapi türü ve sayısı, hastalık süresi, ağız yara skoru parametreleri dikkate alınarak grupların eşit özelliklerde olması sağlanmıştır. Uygulanan tedavi süresi 14 gün olarak belirlenmiş, 7. ve 14. günde ağız yara skorları kaydedilmiştir. Hastaların hepsi 20 yaş üstündedir.

Kontrol grubuna; 1 litrede, 1400 mg lidokain, 224 mg dekzametazon, 35 mg sulkralfat içeren difenhidramin solüsyonu gargara olarak uygulanmıştır.

Deney grubuna; 50 litre kaynatılmış su içerisine 10 kg *Achillea millefolium* L. çiçeği ilave edilerek hazırlanan distilat, kontrol grubu için hazırlanan solüsyon ile 1:1 oranında karıştırılarak gargara olarak uygulanmıştır.

Her iki gruptaki hastalara günde 4 defa 15 ml ile 3 dakika gargara yaptırılmıştır.

Başlangıçta ölçülen 'ağız yarası şiddet skoru', WHO kriterlerine göre belirlenmiştir:

Derece 0: Hiç yara yok

Derece 1: Ağrı ve eritem

Derece 2: Eritem ve yara var ancak hasta katı gıdaları çiğneyebilir.

Derece 3: Yara ve yoğun eritem var ve hasta katı gıdaları çiğneyemez.

Derece 4: Stomatit yayılmıştır, tedavisi zorlaşmıştır ve hasta yemek yiyemez.

Çalışmanın başlangıcında, her iki grupta da hastaların %42.9'u 3. derece, %7.1'i 4. derece ağız yara skoruna sahipti. Yine başlangıçta, hastaların tamamının ortalama  $2.39 \pm 0.75$  olan 'ağız yarası şiddet skoru', kontrol grubunda 7. ve 14. günde sırasıyla  $2.75 \pm 0.87$  ve  $2.89 \pm 0.956$  olarak ölçülmüşken deney grubunda ise 7. ve 14. günde sırasıyla  $1.07 \pm 0.85$  ve  $0.32 \pm 0.54$  olarak ölçülmüştür. Deney grubundaki hastaların %71'i 14 gün sonunda tamamen iyileşmiştir (26).

### 2.3.7. Antioksidan Aktivite

*Achillea millefolium* L. bitkisinin antioksidan özelliğinin ölçülmesi için bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada bitkinin antioksidan özelliği ferrik tiyosiyanat yöntemi ve  $H_2O_2$  radikal süpürücü aktivite testleriyle ölçüldükten sonra referans antioksidanlar olarak kullanılan BHA ve  $\alpha$ -tokoferolün antioksidan kapasitesiyle karşılaştırılmıştır (6).

**Ferrik Tiyosiyanat Yöntemi:** Doymamış bir yağ asidi olan linoleik asidin, fosfat tamponu ile oluşturulan emülsiyon ortamında  $40^\circ C$ 'de oksijen ile inkübasyonunda oluşan lipid peroksidin miktarının ölçümüne dayanmaktadır. Ortamda bulunan antioksidan bir maddenin varlığında lipid peroksit ürünü oluşamaz ve hem konsantrasyonu hem absorbansı düşük çıkar. Ortamda oluşan ferrik tiyosiyanat bileşiğinin  $500 \text{ nm}$ 'de absorbansının ölçülmesiyle de kullanılan antioksidan maddenin

lipid peroksidasyonunu ne derecede etkilediği tespit edilmiş olur (32). *Achillea millefolium* L. bitkisinin çiçek, yaprak ve tohum ekstraları hazırlanarak, ferrik tiyosiyanat yöntemiyle antioksidan kapasitesi ölçülmüştür (6).

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Radikal Süpürücü Aktivite Tayini:** Fosfat tamponuyla hazırlanıp pH'ı 7.4 e getirilmiş Hidrojen Peroksit çözeltisine *Achillea millefolium* L. bitkisinin sulu ve alkollü ekstraları ayrı ayrı eklenmiştir. Hidrojen peroksitin ve test çözeltisinin 230 nm'de ölçülen absorbans değerleri ile hidrojen peroksit miktarı tayin edilmiş ve çözeltinin antioksidan kapasitesi tespit edilmiştir (6).

Bitkinin çiçek, yaprak ve tohumlarının sulu ve etanollü ekstralarının kullanıldığı çalışma sonuçları aşağıdaki gibidir:

**Tablo 3. *Achillea millefolium* L. bitkisinin farklı bölümlerinin antioksidan kapasitesi**

Ekstreler	Lipid Peroksidasyon Kapasitesi (%) (100 µg/ml)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Süpürücü Aktivite (%) (100 µg/ml)
Çiçek Ekstresi-su	91.53	18.19
Çiçek Ekstresi-etanol	90.31	40.57
Yaprak Ekstresi-su	91.43	23.63
Yaprak Ekstresi-etanol	90.77	20.07
Tohum Ekstresi-su	92.09	17.75
Tohum Ekstresi-etanol	91.89	40.63
BHA	Test edilmedi	39.26
α-tokoferol	40.49	44.58

Bitkinin çeşitli organlarının antioksidan etkinliğinin ölçüldüğü bir başka çalışmada ise; *Achillea millefolium* L. bitkisinin çiçek, yaprak ve tohumlarının sulu ve etanollü ekstralarının, DPPH, ABTS, süperoksit radikal süpürücü etkinliği ve metal şelasyon aktivitesi ölçülmüştür. En yüksek DPPH radikal süpürücü aktivite; etanollü çiçek ekstresinde (%91.03), en yüksek ABTS radikal süpürücü aktivite; etanollü çiçek ekstresinde (%97.40), en yüksek süperoksit radikal süpürücü aktivite; sulu tohum ekstresinde (%90.67), en yüksek metal şelasyon aktivitesi ise sulu tohum ekstresinde (%65.76) ölçülmüştür (31).

*Achillea millefolium* L. bitkisinin içeriğinde bulunan artemetin adlı flavonoit türü bileşiğin yüksek antioksidan kapasitesi, artemetin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada görülmüştür. Artemetin, özellikle endotel hücreler olmak üzere makrofajlar (monosit, nötrofil, hepatosit), idrar yolu dokuları, periferik ve santral sinir sistemi dokularında üretilen Nitrik Oksit (NO)'in üretimini arttırmış ve artan NO miktarı da hücreleri oksidasyona karşı koruyarak hücre ölümlerini azaltmıştır. Aynı çalışmada, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile oksidasyona uğradığında parçalanarak glutatyonun da oksitlenmesini önleyerek yüksek ve hızlı antioksidan etkinlik gösterdiği görülmüştür (25).

### 2.3.8. Antienflamatuvar Aktivite

*Achillea millefolium* L. bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu ekstreden ayrıştırılan ve bitkinin pektin içeriğindeki arabinoz, galaktoz, ksiloz, ramnoz adlı monosakkaritlerin karışımından oluşan polisakkarit fraksiyonunun (Am-25-d), THP-1 monositleri üzerindeki antienflamatuvar ve immunomodülatör özelliği incelenmiştir. IFN- $\gamma$  (İnterferon- $\gamma$ ) ile işleme tabi tutulup LPS (Lipopolisakkarit) ile uyarılmış THP-1 (İnsan Lösemi Monosit Hücreleri) monosit hücrelerinin, ortamdaki Am-25-d varlığında, ortamda Am-d-25 yokluğuna göre daha çok miktarda IL (İnterlökin) türevleri (IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, IL-12p40, IL-23) ve TNF- $\alpha$  (Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$ ) salgıladığı görülmüştür. Am-d-25 varlığında, THP-1 monositlerinin uyarılması ile salınımı artan sitokin miktarı, Nf- $\kappa\beta$  (Nükleer Faktör kappa-beta)'nın, ERK-kinaz (Ekstraselüler Sinyal Düzenleyici) ve Akt-kinaz (Protein-kinaz) gibi enflamasyon durumunda artış gösteren enflamasyon faktörlerinin salgılanmasının azalmasına neden olmuştur. Bu çalışmadaki bulgular, *Achillea millefolium* L. bitkisinden elde edilen polisakkarit fraksiyonunun, vücut immun sistemini güçlendirip enflamasyona karşı daha güçlü cevap verilmesini hızlandırabileceği ve organizmanın bütününe zarar görmesini engelleyebileceği sonucunu çıkarmıştır (25).

### 2.3.9. Primer Dismenorede Antispazmodik Aktivite

**Primer Dismenore:** Adet döneminde bulunan kadınların yaklaşık %50'sinde görülen, adet öncesi, adet sırası ve adet sonrasında görülen kasık ağrısı ve spazm şeklinde tanımlanan bir rahatsızlıktır (32). Batın alt kadranlarından bacak iç yüzeyine kadar yayılan lokal ve yoğun bir ağrıdır (33).

*Achillea millefolium* L. bitkisi, halk arasında sıklıkla adet ağrılarını ve kanamalarını düzenleyici olarak kullanılmaktadır. Bitkinin bu etkinliğini incelemek amacıyla çift-kör, randomize bir klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya, 19-23 yaş aralığında, bekar, son üç menstrüasyon döneminde düzenli sıklusa sahip, süregelen bir hormonal tedavi almayan, herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olmayan, adet ağrısı için tedavi görmeyen ve adet dönemi ağrı skoru 3'ün üzerinde (10 üzerinden) olan 96 üniversite öğrencisi katılmıştır. Öğrenciler, yaş, adet görme yaşı ve vücut-kütle indeksleri dikkate alınarak 2 gruba ayrılmıştır.

*Achillea millefolium* L. bitkisinin çiçekli kısımları toplanmış, gölgede kurutulup toz edilmiş ve 4 g lık poşet çay hazırlanmıştır. Kontrol grubu için de aynı miktarda ve görünümde nişasta içeren poşet çay hazırlanmıştır. Kullanıcılara; iki adet siklusu döneminde, her adet döneminin ilk üç günü; günde 3 defa, 300 ml sıcak su ile hazırlanmış çay içirilmiştir. 96 katılımcının 91'inden alınan geri bildirimler değerlendirilmiştir. Deney grubundaki öğrencilerde başlangıçta 7.48 olan ağrı skoru, deneyin sonunda 1.87 puan azalırken bu oran kontrol grubunda başlangıçta 7.78 iken deneyin sonunda 0.75 puan azalmıştır. *Achillea millefolium* L. bitkisi, primer dismenore tedavisinde nonsteroid anti-inflamatuvar ve oral kontraseptif tedavisine güvenli ve doğal alternatif olarak değerlendirilebilir (33).

Bitkinin antispazmodik etkinliğinin incelendiği başka bir çalışmada ise bitkinin %70'lik metanol ekstresi 0.3- 10 mg/ kg arasında değişen dozlar ile izole tavşan jejunum preparatlarına uygulanmıştır. Spontan gelişen ve Potasyum ile indüklenen



kasılmaların inhibe edildiği görülmüştür. Antispazmodik aktivitenin, kalsiyum antagonist etkisi nedeniyle ortaya çıktığı ve etkiden flavonoit türevi bileşiklerin sorumlu olduğu görülmüştür (34).

### 2.3.10. Antihelmentik Aktivite

*Achillea millefolium* L. bitkisinin sulu ve etanollü ekstreleri koyunlara IV yoldan verilerek antihelmentik etkinliği, fekal yumurta azalma testi ile incelenmiştir. 2g/kg dozda, 15 gün boyunca uygulanan ekstrelerin, koyunların gastro-intestinal kanalında görülen *Haemonchus contortus* nematodlarının motilitesini inhibe ettiği ve yumurtalarında azalmaya sebep olduğu görülmüştür. Bu oran sulu ekstre için: %94.44 ve etanollü ekstre için: %88.8 olarak kaydedilmiştir. LD50 dozu ise sulu ekstre için: 0.05 mg/ml ve etanollü ekstre için: 0.11 mg/ml olarak tespit edilmiştir (35).

### 2.3.11. Radyoprotektif Aktivite

Kemoterapi ve diğer kaynaklardan dolayı radyasyona maruz kalınma nedeniyle hastaların vücudunda meydana gelen ve hücre ölümlerine, DNA hasarlarına yol açan 'reaktif oksijen türevleri' nden vücudu arındırmak amacıyla kullanılan kimyasal bileşiklerin yan etki ve toksisiteleri yeni ve güvenli ilaç arayışlarına yol açmıştır. Bitkisel kaynaklar bu konuda da oldukça önem kazanmaktadır (radyo). Sıklıkla kemoterapi sonrasında görülen, radyasyona bağlı kserostomi (aşırı ağız kuruluğu) ve renal toksisiteyi azalmaya yönelik ilacın, hipotansiyon, hipokalsemi, bulantı, alerji gibi yan etkileri bulunmaktadır (37).

*Achillea millefolium* L. bitkisinin radyoprotektif etkinliğini tespit etmek amacıyla yapılan in vitro bir çalışmada, bitkinin toprak üstü kısımlarının metanol ekstresi 10, 50, 100 ve 200 mg/ kg dozlarda IR ile (2.5 Gy dozda X-ray) indüklenmiş insan lenfosit hücreleri ile işleme tabi tutulmuştur. Çalışmanın sonucunda 200 mg/ kg dozdaki ekstre insan lenfosit hücrelerini tamamen genotoksik bozulmadan korumuştur. Diğer dozlarda düşük etkinlik ölçülmüştür. Serbest radikal süpürücü aktivite ile ölçülen bu etkide bitkinin içerdiği yüksek antioksidan kapasiteye sahip flavonoitlerin rol oynadığı düşünülmektedir (36).

### 2.3.12. EKG Değerleri Üzerindeki Etkinlik

İn vivo yapılan bir çalışmada, köpeklere IV yolla verilen *Achillea millefolium* L. yaprak ekstresinin EKG değerleri üzerindeki etkinliği ölçülmüştür. *Achillea millefolium* L. yapraklarından hazırlanan sulu etanol (%50) ekstresi, köpeklere sefalik venden 20mg/kg dozunda uygulanmış ve 0.,60. ve 120. dakikalardaki EKG değerleri ölçülmüştür. 120 dakika sonunda yapılan EKG işleminde başlangıçta yapılan EKG ölçümlerine göre; EF (Ejection Fraction; her kalp atışında, kalbin kendine gelen kan pompalama yüzdesi), FS (Fractional Shortenings; kalbin kasılması ve gevşemesi sırasında sol ventrikülde ölçülen kısalma değeri, cm cinsinden), IVSd (Interventricular Septal Thickness at end-Diastole; Diastol Bitiminde Ventriküller Arasındaki Septum Kalınlığı) ve LVFWs (Left Ventricular Free Wall end-Systole; Sistol Bitiminde Sol Ventrikül Duvar Kalınlığı) değerleri artarken; kalp atışı, kan atım hacmi, LVDs (Left Ventricular Diameters in systole; Sistol Durumunda Sol Ventrikül Çapı), LVDd (Left

Ventricular Diameters in diastole; Diastol Durumunda Sol Ventrikül Çapı) değerleri azalmıştır.

Bu çalışma sonucunda ortaya çıkan ejeksiyon fraksiyonundaki artışın, kalp krizi ve kardiyomiyopatiye bağlı semptomların azaltılmasında etkili olacağı ve fraksiyonel kısaltmada görülen %28 lik artışın ise artmış miyokard kasılmasını düzeltebileceği yönündedir.

*Achillea millefolium* L. ekstresinin kalp üzerindeki olumlu etkileri; apigeninin düz kaslar üzerindeki antispazmodik etkisine; apigenin, luteolin, kersetin ve lignanların vazodilatör etkisine bağlıdır (38).

### **2.3.13. Antihipertansif Aktivite**

NO (Nitrik Oksit): Nitrik Oksit Sentetaz enzimi tarafından, L-argininin oksitlenmesiyle, damar endotel hücreleri, makrofajlar (monosit, nötrofil, hepatosit), idrar yolu dokuları, periferik ve santral sinir sistemi dokularında üretilmektedir. Endotel dokulardan salınan NO, damar kas hücrelerinde guanilat siklazı aktive edip hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) konsantrasyonunun artışı sağlayarak damar düz kaslarının gevşemesine neden olur ve kan basıncını düşürerek antihipertansif etki gösterir. Ayrıca kalp, karaciğer, beyin gibi organlarda da lokal dolaşımı düzenler (40).

*Achillea millefolium* L. ve *Artemisia absinthium* bitkilerinde bulunan, artemetin adlı bileşiğin, aort endotel hücrelerinden NO (nitrik oksit) salınımı ve bu salınımın hipertansiyon üzerindeki etkinliği ve endotel hücrelerin oksidasyona karşı korunmasıyla ilgili bir çalışma yapılmıştır. Çalışmada, domuz aort endotel hücre kültürü kullanılmıştır. Artemetin, endotel nitrik oksit sentaz enzimini aktive ederek nitrik oksit üretimini arttırmıştır. Artan NO salınımının damar düz kaslarını gevşetici etkisiyle, artemetin antihipertansif aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Arteriyal kan basıncı üzerindeki olumlu etkisi nedeniyle artemetin, iskemik miyokard hastalıklarında koruyucu ve tedavi edici olarak kullanılabilir (40).

## 2.4. KULLANILIŞ

### 2.4.1. Halk İlacı Olarak Kullanımı

Kuzey yarıkürede, bitkinin yetiştiği hemen her ülkede, halk arasında farklı kullanım alanları bulunmaktadır.

Türkiye’de ise halk arasında, yara iyileştirici ve hemoroid ağrılarını dindirici olarak (1), adet ağrılarının hafifletilmesi ve kanamaların azaltılması amacıyla çay halinde kullanılmaktadır (1, 32).

Almanya ve İtalya’da; gastrointestinal şikayetlerde,

İngiltere ve Kuzey Amerika’da; kanama durdurucu olarak,

İran’da gastro-intestinal şikayetlerde, enflamasyon giderici ve menstrüel ağrılarda antispazmodik (36, 33), yara iyileştirici (36) olarak,

İtalya’da menstrüel kanamaları düzenleyici, sindirim düzenleyici, diş ağrılarını giderici olarak,

Brezilya’da; Ağrı kesici, sakinleştirici, yara iyileştirici ve gastrointestinal şikayetlerde (28) ve böbrek ve kalp hastalıklarının (29) tedavisinde,

### 2.4.2. Droğun Uygulama Şekilleri

Taze yaprakların sıkılmasıyla elde edilen usare bir tülbent ile yaranın ve hemoroid memelerinin üzerine konular ve pansuman günde 2-3 defa değiştirilir (1).

En çok tercih edilen kullanım şekli infüzyondur.

Bazı ülkelerde diş ağrısını kesmek için taze çiçekleri çiğnenerek tüketilir (42).

Sıvı ekstre, tentür, total ekstre ve oturma banyosu da kullanılmaktadır (2).

### 2.4.3. Dozaj

Farklı kaynaklarda benzer kullanım dozları belirtilmiştir. 2 g ince doğranmış drog üzerine kaynamış su eklenip 10 dakika demlenmeye bırakılıp gün içinde 1-2 defa çay olarak kullanılır (3).

Alman Komisyon E Monografına göre ise günlük doz; 4.5 g ince parçalanmış drog, 3 çay kaşığı taze sıkılmış bitki suyu, 3 g çiçek, çay veya diğer galenik preparatlar halinde oral olarak ve 100 g bitki 1: 20 oranında suya eklenerek oturma banyosu şeklinde kullanılır (3).

Dahilen %5 lik infüzyonu günde 2-3 bardak içilir (1).

Sıvı ekstre: günde 3 defa, 2-4 ml (1:1, %25’lik alkolde) (2).

Tentür: günde 3 defa, 2-4 ml (1:5, %45’lik alkolde) (2).

Total ekstre: 50mg/kg/gün kullanılır (2).

Oturma banyosu: 20 l ılık veya sıcak su için 100 g drog, 10-20 dakika süreyle uygulanır (2).

### 2.4.4. Yan Etki ve Toksikite

Oral kullanımında herhangi bir toksisite bildirilmemiştir (16). Bitkinin içerdiği furokumarinlerden dolayı fotosensitivite reaksiyonları görülebilir (43). Diğer Asteraceae bitkilerinde de görülebilen kontakt dermatit için yapılan cilt testlerinde pozitif sonuçlar alınmıştır. Bu alerjik reaksiyondan, bitkinin içerdiği seskiterpen

laktonlar (16) ve  $\alpha$ -peroksi-açhifolit adlı gayanolit türevi (3) bileşik sorumludur. Yan etki görülürse tedavinin kesilmesi tavsiye edilmektedir (3). Asteraceae türlerine karşı hassasiyeti olan kişilerde kullanılmaması tavsiye edilmektedir (2).

1996 yılında tamamlanan 5 yıllık bir çalışmada; 3851 kişiye, %1'i *Achillea millefolium* L. ekstresi olmak üzere Asteraceae bitki ekstrelerinden oluşan bir karışım cilde uygulanmıştır. Uygulamaya katılan kişilerin 3489'undan 5 yılın sonunda bilgi alınmış ve 1 haftalık uygulama sonucunda 124 kişinin cildinde dermatit olduğu görülmüştür (44).

Almanya, Amerika ve Japonya 'Kozmetik Uygulama Klavuzları' na göre *Achillea millefolium* L. en güvenli bitkisel kozmetik katkı maddelerindendir (44).

Kobay farelerinde yapılan bir çalışmada, bitkinin çiçeklerinden yapılan ekstrenin cilt hassasiyetine yol açtığı görülmüştür (44). 1998 yılında yapılan bir çalışmada, kobay farelerine, oral ve ciltaltına yapılan uygulamalarda propilenglikol ve suda ayrı ayrı hazırlanan %2 lik *Achillea millefolium* L. ekstresinin LD50 dozu 1g/kg olarak bildirilmiştir (44).

#### **2.4.5. İlaç Etkileşimleri**

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir (3,16).

#### **2.4.6. Diğer Bitkilerle Karıştırılması**

*Achillea millefolium* L., en çok diğer *Achillea* cinsi bitkilerle karıştırılmaktadır (16). Özellikle, *Achillea biebersteinii*, 'sarı çiçekli civanperçemi' adıyla satılmaktadır. Ayrıca, Kayseri ve çevre illerde *Tanacetum* türlerinin, 'civanperçemi' adıyla satıldığı tespit edilmiştir.

#### **2.4.7. Droğun Saklama Koşulları**

Işık ve nemden korunarak saklanmalıdır.

#### **2.4.8. İstilacı Bitki Olarak *Achillea millefolium* L.**

*Achillea millefolium* L. bitkisinin fazlaca iklim ve toprak ayırt etmeden kolaylıkla pek çok ortamda yetişebilmesi bahçecilikte istenmeyen bitki olarak görülmesine neden olabilmektedir. Toprak altında 9 yıla kadar canlılığını koruyabilen tohumlarından ve toprak altında kalan rizom boğumlarından kolaylıkla üreyebilmektedir. Bu çok şifalı bitkinin tarla ve bahçelerden temizlenebilmesi için öncelikle mekanik yöntem tavsiye edilse de dicamba, clopyralid, chlorsulfuron gibi kimyasallarla mücadele de önerilmiştir. (45).

#### **2.4.9. Tıbbi Olmayan Kullanım Alanları**

*Achillea millefolium* L. bitkisi, tedavi edici özellikleri dışında da halk arasında farklı amaçlarla kullanılmaktadır. Dini törenlerde tütsü olarak, keyif verici olarak enfiye şeklinde, içecek olarak, bira yapımında tarçın veya şerbetçiotu yerine kullanılarak biranın sarhoş edici etkisini arttırmak amacıyla kullanımları bildirilmiştir (16).

Saç durulama suyuna eklendiğinde, sarışınlar için daha parlak ve daha güçlü saçlara sahip olabileceği bildirilmiştir. Şampuana eklendiğinde ise saç dökülmesini önleyebileceği kaynaklarda geçmektedir (16).

Ayrıca sivrisinekler üzerinde larvasit etkisi vardır (16).

2001 yılında Amerika’da yapılan bir çalışmaya göre 65 kozmetik ürün içeriğinde biyolojik katkı maddesi olarak, propilen glikol içerisinde veya propilen glikol-su içerisinde hazırlanmış *Achillea millefolium* L. ekstresi bulunmaktadır (44).

Kozmetik amaçla; şampuan, el ve yüz kremleri, saç kremi, saç toniği, banyo sabunları, deodorant, tüy dökücü kremler, nemlendirici kremler, traş ürünleri, cilt temizleme preparatları, banyo köpüğü gibi ürünlere ilave edilmektedir (44).

#### **2.4.10. Piyasada Bulunan Preparatları**

Avrupa’da Salus, Schafgarbe- Tropfen, Schamill adlı preparatları vardır (2).

Türkiye’de gayazulen içeren Garmastan® pomat ve bitkinin mavi renkli saf uçucu yağını içeren Tisserand Yarrow Essential Oil® bulunmaktadır.

### 3.MATERYAL

#### 3.1.MATERYALLER

Çalışmada kullanılan bitkisel materyallerin çoğu İstanbul'daki aktarlardan olmak üzere, Türkiye'deki farklı şehirlerdeki aktarlardan ve internette satın alınarak temin edilmiş olup ayrıca bir materyal eczaneden, bir materyal drog ithalat ve ihracatçısı bir firmadan bir başka materyal de Selçuk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Araştırma ve Uygulama Çiftliğinden temin edilmiştir.

**Tablo 4. Bitkisel Materyallerin Kaynakları**

Bitki Materyali	Kaynak
1 no.lu materyal	İstanbul, Maltepe-aktar
2 no.lu materyal	İzmir-aktar
3 no.lu materyal	Kayseri-aktar
4 no.lu materyal	İstanbul, Eminönü-aktar
5 no.lu materyal	İstanbul, Eminönü-aktar
6 no.lu materyal	Kayseri-aktar
7 no.lu materyal	İnternet-aktar
8 no.lu materyal	İstanbul, Kadıköy-aktar
9 no.lu materyal	İstanbul, Maltepe-aktar
10 no.lu materyal	Ankara-aktar
11 no.lu materyal	İstanbul, Kadıköy-aktar
12 no.lu materyal	İstanbul, Beşiktaş-aktar
13 no.lu materyal	İnternet-aktar
14 no.lu materyal	İstanbul, Maltepe-eczane
15 no.lu materyal	İstanbul, Eminönü-aktar
16 no.lu materyal	İnternet-aktar
17 no.lu materyal	İnternet-aktar
18 no.lu materyal	İstanbul, Maltepe-aktar
19 no.lu materyal	İstanbul, Eminönü-aktar
20 no.lu materyal	Yalova-aktar
21 no.lu materyal	Drog üretici firma-İzmir
22 no.lu materyal	Selçuk Ü. Ziraat Fak.

### **Avrupa Farmakopesi 7.0 Monograflarına göre Bitkisel Materyallerin Analizi**

Avrupa Farmakopesi 7.0 monografları esas alınarak yapılan incelemelerde kullanılan aletlerin özellikleri ve çözücüler, yapılan analizlere göre sınıflandırılarak aşağıda verilmiştir.

#### **3.1.1. Makroskobik İnceleme**

Binoküler Lup: Stems DV4/DR Carl/Zeiss

#### **3.1.2. Mikroskobik İnceleme**

Mikroskop: Zeiss AxioCamERc 5s

İnceleme Ortamı:

Kloralhidrat Çözeltisi: Kristal haldeki kloralhidratın %50 lik sulu çözeltisidir. Sıcakta etki eder, dokuları berraklaştırır, nişasta tanelerini eritir, kalsiyum oksalat kristallerini ise bozmaz.

Sartur Belirteci: Prof. Dr. Turhan Baytop ve Prof. Dr. Sarım Çelebioğlu'nun geliştirdiği bir belirteçtir. Sartur belirteci, pek çok dokuyu rengine bakarak tayin etmeyi kolaylaştırır.

#### **3.1.3. Yabancı Madde Tayini**

Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre drog, en fazla %5 oranında olacak şekilde 3mm. çapından büyük dal parçaları içerebilir. Bunun dışında drog harici her şey yabancı madde sayılmıştır ve en fazla olabilecek oran %2 dir.

#### **3.1.4. Kurutmada Kayıp**

Tartım Kapları: 45 mm. çapında, 30 ml. hacimli porselen kapsüller

Etüv: 100-105 °C' e ayarlanmış

#### **3.1.5. Toplam Kül Tayini**

Krozeler: Haldenwanger, kapaklı porselen, 30 ml. Hacimli

Kül Fırını: 600 °C

Desikatör

#### **3.1.6. HCl de Çözünmeyen Kül Miktar Tayini**

Kül içermeyen filtre kağıdı

Krozeler: Haldenwanger, kapaklı,30 ml. Hacimli

Solvan: 15 ml. HCl + 15 ml. distile su

#### **3.1.7. Uçucu Yağ Eldesi**

Aletler: Clevenger cihazı

1lt.lik balon

Isıtıcı

Kimyasal: Ksilen

### **3.1.8. Spektrofotometrik Analiz**

Agilent 8453 UV Spektrofotometre

Cam ve quartz küvetler

Blank çözücü: Ksilen

### **3.1.9. HPTLC**

Cihaz: CAMAG LINOMAT 5 HPTLC Sistemi

Tarayıcı: CAMAG TLC SCANNER 3

Yazılım Programı: winCATS

Kromatografi Plakları: Merck 20x10, silikajel kaplı alüminyum plaklar

Azot gazı: HABAŞ, %99,9 yüksek saflıkta

Görüntüleme: UV ışık altında yapılmıştır.

Kimyasallar: Etil asetat, tolüen

Referans standartlar: Cineole CRS, Avrupa Farmakopesi Referans Standardı

Gayazulen CRS, Avrupa Farmakopesi Referans Standardı

(Sigma-Aldrich firmasından temin edildi)



## 3.2. YÖNTEM

### 3.2.1. *Achillea millefolium* L.' e ait Avrupa Farmakopesi 7.0 Monografi

Yarrow- Millefolii herba

#### Tanım

*Achillea millefolium* L. türünün kesilmiş veya bütün haldeki çiçekli dal uçlarıdır.

Kurutulmuş drog en az 2 ml/kg uçucu yağ içerir.

Kurutulmuş drog, kamazulen (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>; M<sub>r</sub> 184.3) üzerinden hesaplanmış en az % 0.02 proazulen türevleri içerir.

#### Özellikleri

**A.** Yapraklar yeşil veya grimsi-yeşil, üst yüzeyi hafif tüylü, alt yüzeyi daha fazla tüylü, lineer loblu, 2-3 pinnat bölünmüş ve ince sivri beyazımsı uçludur. Kapitula, dal ucunda korimbus şeklinde oluşmuştur. Her kapitulum, 3-5 mm çapında ve genellikle 4-5 dilsî çiçek ve 3-20 tüpsü çiçek içerir. İnvolutrum, 3 sıra, imbrikat- lanseolat dizilişli kahverengimsi veya beyazımsı, zarsı kenarlı, tüylü yeşil braketlerle çevrilmiştir. Reseptakulum, hafif konveks ve paleaların çıkış noktasında beyazımsı veya kırmızımsı, 3 loblu, dilsî çiçekler ile radyal, 5 loblu, sarımsı veya açık kahverengimsi tüpsü çiçekler belirir. Tüylü yeşil, kısmen kahverengi veya leylek rengi gövde, uzunlamasına sulkat (oluklu), açık renkli medullaya sahiptir ve 3 mm'e kadar kalınlığa ulaşabilir.

**B.** Toz haline getirilir (355). Toz yeşil veya grimsi yeşildir. Mikroskop altında *kloralhidrat çözeltisi R* ile incelendiğinde gösterdiği karakteristik özellikler şunlardır: Çok nadir görülen kısa saplı ve 3-5 hücreli, 2 sıradan oluşan, birbirleriyle kese benzeri bir zar ile bağlı ve tabanda 4-6 küçük, isodiyametrik hücreler ile kalın duvarlı, 400 µm ila 1000 µm uzunluğunda sıklıkla hafif kıvrımlı terminal hücrelerden oluşan uniserat (tek sıralı) salgı tüylerini taşıyan dal, yaprak ve brakte parçaları; papiller epidermal hücreli dilsî korolla parçaları; kalsiyum oksalat kristal kümelerini içeren, korolla kaynaklı küçük hücreli parankima; odunlaşmış ve çukurlaşmış brakte hücre grupları, 30 µm çapında, 3 tohum gözenekli ve spiny exine (sivri uçlu çıkıntıları 3 µm den büyük olan tektum a sahip polen dış duvarı) (6) yapısındaki küre şeklinde polenler; gövde kaynaklı, spiral veya yıllık kalınlaşan sklerankimatik lif grupları ve küçük damarlar.

**C.** 2 g toz drog alınır (710), üzerine 25 ml *etil asetat R* eklenir, 5 dakika boyunca çalkalanır ve süzülür. Su banyosunda çözücü buharlaşana kadar tutulur ve kalıntı 0.5 ml *toluen R* ile çözündürülür (Solüsyon A). Bu solüsyondan 0.1 ml alınıp 2.5 ml *dimetilaminobenzaldehit R8* solüsyonu eklenir ve su banyosunda 2 dakika ısıtılır. Soğumaya bırakılır. 5 ml *light petroleum R* eklenir ve karışım kuvvetlice çalkalanır. Sıvı tabaka mavi veya yeşilimsi mavi renk verir.

#### **D.** İnce Tabaka Kromatografisi (2.2.27)

Test Çözeltisi. C bendinde hazırlanan Solüsyon A kullanılır.

Referans Çözelti. 10 mg. *cineole R* ve 10 mg. *gayazulen R* 20 ml *toluen* içinde çözündürülür.

Plak: *İTK silika jel plaka R*

Mobil Faz: *etil asetat R, toluen R (5:95, V/V)*

Uygulama: 20 µl lik bantlar halinde

Sürüklenme: 10 cm boyunca

Kurutma: Açık havada

Bulgular: *Anisaldehit R* çözeltisi püskürtülür, 100-105 °C de 5-10 dakika ısıtılır, gün ışığında incelenir.

Sonuçlar: Referans çözeltisine ait kromatogramda elde edilen lekeler; en üstte gayazulene ait kırmızı leke ve orta kısımda ise sineole ait mavi veya grimsi-mavi lekelerdir. Test çözeltisine ait kromatogramda ise; referans çözelti ile ortaya çıkan gayazulene ait lekenin biraz üstünde mor renkli leke olarak görülür; bu lekenin biraz altında kırmızımsı-mor leke; bunların da altında 1-2 tane, birbirinden tam olarak ayrılmamış grimsi-mor veya grimsi lekeler (birkaç saat bekledikten sonra yeşilimsi-griye dönen) ve referans çözelti ile ortaya çıkan sineole ait lekenin biraz üstünde görülen kırmızımsı-mor lekeler. Soluk renkli başka lekeler de bulunabilir.

### Deneyler

**Yabancı Madde (2.8.2):** çapı 3mm den fazla ve en çok %5 oranında gövde parçaları ile en çok %2 oranında diğer yabancı maddeler.

**Kurutmada Kayıp (2.2.32):** 0.500 g toz edilmiş droğun (355) 105 °C lik etüvde 2 saat kurutulmasıyla en fazla %12 kayıp.

**Toplam Kül (2.4.16):** en fazla %10.

**Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Tayini (2.8.1):** En fazla % 2.5.

### Analiz

**Uçucu Yağ.** Bitkisel droglarda uçucu yağ elde edilmesi (2.8.12). 20 g parçalanmış drog, 1000 mL kapasiteli balona alınır ve üzerine 500 mL, 1 birim *su R* ve 9 birim *etilen glikol R* den oluşan distilasyon sıvısı eklenir. Dereceli tüpe 0.2 mL *ksilen R* konulur. 2 saat boyunca 2-3 mL/min hızında distilasyon yapılır.

Distilasyonun sonunda soğutma durdurulur ve buharla sürüklenen mavi renkli bileşenler soğutucunun alt kısmına ulaşana kadar distilasyona devam edilir. Ardından soğutma işlemi hızlıca yeniden başlatılır ki ayırma bölmesinde ısı artışı olmasın. 5 dakika sonra distilasyon durdurulur. 1000 mL lik balon içeriği, 0.4 mL *ksilen R* ve 50 mL *su R* içeren 250 mL hacimli balona aktarılır. 15 dakika boyunca distilasyon yapılır. 10 dakika sonra toplam hacim okunur. Boş değeri belirlemek için dereceli tüpe 0.2 mL *ksilen R* eklenir ve 0.4 mL *ksilen R* ile 50 mL *su R* karışımı ile 15 dakika boyunca distile edilir.

**Proazulenler.** Mümkün olan en az miktarda suyun aktarılmasını sağlamak için, elde edilen mavi uçucu yağ-ksilen karışımı küçük miktarlarda ksilen R yardımıyla 50 mL hacimli balona alınır, cihazın dereceli tüpü de *ksilen R* ile durulanır ve 50 mL hacime aynı çözücü ile tamamlanır. 608 nm de denkleştirme çözeltisi olarak *xylene R* kullanılarak absorbanansı (2.2.25) ölçülür. Proazulenlerin içerikteki yüzdesi, kamazulen üzerinden aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$A \times \frac{2.1}{m}$$

A= test çözeltisinin 608 nm deki absorbansı

m = deneyde kullanılan droğun gram cinsinden ağırlığı

### 3.2.2. Makroskobik Analiz

*Achillea millefolium* L. bitkisine ait örnekler, binoküler lup altında incelendi.

### 3.2.3. Mikroskobik Analiz

355 no.lu elekten geçecek büyüklükte toz edilmiş drog örnekleri, kloralhidrat çözeltisi ve sartur belirteci kullanılarak 10x10 ve 10x40 objektif büyüklüğü altında incelendi. Tüm drog örnekleri polen, salgı tüyü, örtü tüyü, stoma içeren epidermal hücreler, kalsiyum oksalat kristalleri içeren parenkima hücreleri ve sklerenkima hücrelerinin varlığı ve doğruluğu açısından incelendi.

Kloralhidrat Çözeltisi: Kristal haldeki kloralhidratın %50 lik sulu çözeltisidir. Sıcakta etki eder, dokuları berraklaştırır, nişasta tanelerini eritir, kalsiyum oksalat kristallerini ise bozmaz.

Sartur Belirteci: Prof. Dr. Turhan Baytop ve Prof. Dr. Sarım Çelebioğlu'nun 1949 yılında geliştirdiği bir belirteçtir. Sartur belirteci, pek çok dokuyu rengine bakarak tayin etmeyi kolaylaştırır. Bu belirteç *Gazet du Chatelier* belirtecinin kısmen değiştirilmiş şeklidir (3).

Sartur belirteci, bitkide bulunan kalsiyum oksalat kristallerini bozmaz. Bir boyar madde olan Sudan III; yağ, kütin ve süberini turuncu renge boyar. Drogda bulunan yağ damlaları, kütinleşmiş çeperler ve kütikula, preparatta turuncu renge boyanır. Mantar dokusu da süberin içerir ancak çok koyu renkli olması nedeniyle esmer-kırmızı renkte görülür. Laktik asit, ortamın asitliğini sağlar ve dokuların berrak görülmesini sağlar. Anilin, asitli ortamda lignin ile sarı renk verir. Bundan dolayı bütün odunlaşmış çeperleri; odun boruları, sklerenkima lifleri, taş hücreleri, taş mantar hücreleri, idyoblastlar sartur belirteci ile sarı renk alırlar. İyot, nişasta ile reaksiyona girerek nişasta tanelerini mavi-mor renge boyar. Sıcakta etki eder.

### Sartur Belirtecinin Hazırlanışı

Saf laktik asit.....	60 ml
Sudan III ile soğukta doyurulmuş laktik asit.....	45 ml
Saf anilin.....	2 g
İyot .....	0.20 g
Potasyum iyodür .....	1 g
Etanol 96° .....	10 ml
Distile su .....	80 ml

Sudan III ile doyurulmuş laktik asit hazırlamak için; 10 ml kadar laktik asit içine bir miktar Sudan III ilave edilir ve çözünmesi sağlanır. Doymuş çözeltide boyanın bir

kısının çözünmeden kalması gerektiğinden, Sudan III' den uygun miktarda ilave edilir. Bu doymuş çözelti, arada çalkalamak suretiyle 2-3 gün oda sıcaklığında bekletilir.

Çözünmeyen fazla boya şişenin dibinde toplanır ve çözelti berraklaşır. Boya cam pamuğundan (veya pamuktan) süzülür ve Sudan III ile doyurulmuş laktik asit hazırlanmış olur.

1 g Potasyum iyodür, 10 ml suda çözülür, buna 10 ml etanol ve 0.20 g iyot ilave edilir, tamamen çözünmesi için çalkalanır.

Bütün bu ön hazırlıklardan sonra 2 g anilin, 60 ml saf laktik asit ile karıştırılır, üzerine 45 ml Sudan III ile doyurulmuş laktik asit ilave edilir, çalkalanır. Bu karışıma iyotlu çözelti ve suyun kalan 50 ml'si ilave edilerek çalkalanır.

### 3.2.4.Yabancı Madde Tayini

Tüm drog örnekleri paket içeriğinin tamamı olmak üzere, Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre yabancı madde açısından incelendi. Ayıklanan yabancı maddeler tartılarak yüzde oranı hesaplandı:

$$\% \text{ yabancı madde} = \frac{B \cdot 100}{A}$$

A= Tartılan materyalin ağırlığı (g)

B= Tartılan materyale ait yabancı madde miktarı (g)

Elde edilen sonuçlar, Avrupa Farmakopesi 7.0'da belirtilen maksimum %5 ve %2 yabancı madde olabilme oranına uygunluk açısından değerlendirildi.

### 3.2.5. Kurutmada Kayıp

Tartım kabı olarak kullanılan porselen kapsüller, sabit ağırlığa gelmesi için, yıkanıp kurutulduktan sonra 100-105 °C lik etüvde 2 saat tutuldu ve desikatöre alınıp soğuyana kadar bekletildi. Darası alınan tartım kaplarına her materyalden 1'er g tartılarak eklendi ve sabit ağırlığa gelmesi için, 100-105 °C lik etüvde 2 saat bekletildikten sonra soğuyana kadar desikatörde tutuldu. Tartım kapları soğuduktan sonra tekrar tartılıp aradaki fark yüzde olarak hesaplandı:

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

$$\% \text{ kurutmada kayıp} = \frac{D \cdot 100}{B}$$

A= Porselen kapsülün darası

B= Tartılan droğun ağırlığı

C= Kurutma sonrası drog içeren porselen kapsülün ağırlığı

D= Kurutma işleminden sonra oluşan kütleli kayıp

Elde edilen sonuçlar, Avrupa Farmakopesi 7.0'da belirtilen maksimum %12 lik kayıp değerine uygunluk açısından değerlendirildi.

### 3.2.6. Toplam Kül Tayini

Krozeler, 30 dakika boyunca kül fırınında 600 °C de tutulduktan sonra soğumaları için desikatöre alındı. Soğutulmuş sabit ağırlığa getirilen krozelerin tartılarak darası alındı. Tüm civan perçemi materyallerinden 1,0 g tartılarak krozelere konuldu ve 600

°C sıcaklıktaki kül fırınında tamamen kül oluncaya kadar yakıldı. Yakma işlemi tamamlanan krozeler, desikatörde sabit ağırlığa gelmesi için soğumaya bırakıldı. Tamamen soğuyan ve sabit ağırlığa gelen krozeler tekrar tartıldı. Tartım işleminde krozelerin darası çıkartıldıktan sonra kalan miktar yüzde olarak hesaplandı:

$$D = C - A$$
$$\% \text{ toplam kül} = \frac{D \times 100}{B}$$

A= Porselen kapsülün darası

B= Tartılan droğun ağırlığı

C= Yakma işlemi sonrası soğuyan ve drog içeren porselen kapsülün ağırlığı

D= Yakma işleminden sonra oluşan kütleli kayıp

Elde edilen sonuçlar, Avrupa Farmakopesi 7.0'da belirtilen maksimum %10 oranında olabilen toplam kül miktarına uygunluk açısından değerlendirildi.

### 3.2.7. HCL de Çözünmeyen Kül Miktarı Tayini

Toplam kül tayini aşamasında elde edilen kül içeren krozelerin içine 15 ml distile su ve 15 ml hidroklorik asit eklendi. Saat camı ile üzeri kapatılan krozeler, çeker ocak altında, su banyosunda 10 dakika kaynamaya bırakıldı. Sonrasında soğuyana kadar beklendi. Karışım kül içermeyen filtre kağıdından süzüldü. Filtre kağıdı ve krozeler sıcak distile suyla, asitten arındırmak amacıyla yıkandı. Yıkanan filtre kağıdı, içindeki kül ile birlikte aynı kroze konulup fazla suyun uçması için su banyosunda bekletildi. 600 °C lik kül fırınında 1 saat boyunca içindekilerin yanması için bekletilen krozeler, soğuyup sabit ağırlığa gelmesi için desikatöre alındı. Tartılan krozelerde kalan hidroklorik asitte çözünmeyen kül miktarı, Avrupa Farmakopesi 7.0' da belirtilen en fazla %2 oranına uygunluk açısından değerlendirildi. Hesaplamalarda aşağıdaki formül kullanıldı:

$$\% \text{ HCl' de çözünmeyen kül} = 100 \times \frac{A-B}{C}$$

A= Yakma işlemi sonrası krozenin ağırlığı

B= Krozenin darası

C= Toplam kül tayininde kullanılan drog ağırlığı

### 3.2.8. Uçucu Yağ Analizi

Her materyalden tartılan 20 gram drog, 1000 ml hacimli balona konulup üzerine 500 ml su ilave edilerek ısıtıcıda kaynamaya bırakıldı. Dereceli tüpe 0.5 ml ksilen eklendi. 2 saat boyunca distilasyona devam edildi. 2 saatin sonunda dereceli bölmede biriken uçucu yağ, miktarı da kaydedilerek kapaklı vial şişelere alındı. Her materyalden elde edilen uçucu yağ, miktar ve renk açısından değerlendirildi ve Avrupa Farmakopesi 7.0.' uygun olup olmadığı tespit edildi.

### 3.2.9. Spektroskopik Analiz

Spektroskopik incelemede, UV Spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır.

Test Çözeltisi: Her materyal için, *Achillea millefolium* L. bitkisinden, Avrupa Farmakopesi 7.0' daki 3.2.8. paragrafına uygun şekilde elde edilen uçucu yağ-ksilen

karışımı, *ksilen R* yardımıyla 50 ml lik balon jojeye alınıp 50 ml e *ksilen R* ile tamamlanarak test çözeltisi elde edildi.

Denkleştirme Çözeltisi: *Ksilen R* kullanıldı.

Test çözeltilerinin ve denkleştirme çözeltisinin absorpsiyonları, 608 nm de ölçüldü.

Avrupa Farmakopesi 7.0 da belirtilen formüle göre kamazulen üzerinden proazulen yüzdeleri hesaplandı:

$$\frac{A * 2.1}{m}$$

A= 608 nm de ölçülen absorpsiyon değeri

m= kullanılan droğun gram cinsinden ağırlığı

### 3.2.10. Spektrofotometrik Analiz

Elektromanyetik radyasyon ile madde arasındaki etkileşmeden yararlanılarak gerçekleştirilen spektroskopik yöntemlerden biridir. Elektromanyetik ışık dalgaları, uygun dalga boyu ve ortamda moleküllere verildiğinde moleküllerde, elektronların uyarılması sonucu bazı değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler atomlarda; dış elektronların enerji düzeyi yüksek olan üst yörüngelere geçmesi şeklinde, moleküllerde ise; titreşim, dönme, dış elektronların üst yörüngelere geçmesi, bağların parçalanması ve iyonlaşma olarak sonuçlanır (46). Bir organik molekül tarafından absorplanan ultraviyole ışınlar (UV), o molekülün elektronik enerjisini etkiler ve doymuş bir moleküler orbitaldeki bir elektronun, daha yüksek enerjili orbitale sıçramasına yol açar ve buna transisyon denir. Birden çok atom içeren kompleks moleküllerde, birden fazla transisyon ile birlikte ince absorpsiyon bantlarının birleşmesiyle geniş absorpsiyon bantları oluşur. Moleküllerin absorpladığı ışınlar ile artan enerji seviyesinin hesaplanmasıyla nicel ve nitel ölçümler yapılabilmektedir. Şöyle ki; monokromatörden çıkan monokromatik ışık, ayna ve mercekler yardımıyla paralel iki ışık demeti haline getirilip örnek içinden geçirildikten ve iki farklı fotomultiplikator tüp üzerine gönderilerek yoğunlaştırıldıktan sonra elektrik akımına çevrilir ve spektrum transmittansa karşı dalga boyu olarak kaydedilir (47). Her maddenin kendine uygun dalga boyunda ölçülen absorpsiyon ile miktar tayini (farmakopelerde belirtilen formül ile) yapılır. Ölçümlerde 220-800 nm arasındaki ışık dalga boyu kullanılır (46). Az miktarda analiz materyalinin yeterli olması ve doğruluk derecesinin yüksekliği nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (47). Moleküllerin yapı analizi, miktar tayini ve saflık tayini spektrofotometri ile yapılabilmektedir (46).

### 3.2.11. Kromatografik Analiz

Kromatografik incelemede, Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (YPİTK=HPTLC) kullanılmıştır.

Test Çözeltisi: 2g toz edilmiş drog, 25 ml etil asetat ilave edilip 5 dakika karıştırılıp süzüldü. Su banyosunda kuruyana kadar bekletildikten sonra elde edilen kalıntı, 0.5 ml toluen *R* ile çözüldü (Solüsyon A).

Referans Çözelti: 10 mg sineol *R* ve 10 mg. gayazulen *R*, 20 ml toluen *R* içerisinde çözüldü.

HPTLC cihazında uygulama yapıldıktan sonra, silika tabakalara çeker ocak altında anisaldehit *R* çözeltisi püskürtüldü. Anisaldehit *R* çözeltisi püskürtülen plakalar, 100-105 °C' lik etüvde 5-10 dakika bekletildi ve sırasıyla beyaz ışık altında, 254 nm ve 366 nm UV ışık altında inceleme yapıldı.

### **3.2.12. Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi (YPİTK)**

Kromatografi, Rus botanikçi Mikhail Tsvett (1903) tarafından geliştirilmiştir. Tsvett, bu yöntemi bitki pigmentlerinin (klorofil A, klorofil B ve ksantofil) renkli bileşenlerini ayırmak için kullanmıştır. Tsvett' in kullandığı yöntem, sıvı-adsorpsiyon kolon kromatografisi idi. 1952 yılında gaz-sıvı kromatografisinin keşfi ise kromatografinin gelişiminde çok önemli bir adım olmuştur. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte yıllar içinde çok ilerleyen kromatografik yöntemler, en çok tercih edilen analiz yöntemlerinden olmuştur. (48)

Günümüzde, bitkisel araştırmalarda, farmasötik uygulamalarda, gıda güvenliğinde, çevre analizlerinde, adli incelemeler gibi pek çok alanda yaygın olarak kullanılan analiz yöntemi İTK (İnce Tabaka Kromatografisi), teknolojideki yeniliklerle desteklenerek YPİTK geliştirilmiş ve bu sayede İTK' in standardize edilmesi sağlanmıştır (49).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Makroskobik İnceleme Bulguları

1. Kapitulum: gövdenin sonunda, korimbus durumunda
2. Reseptakulum: hafif konveks, 3-5 mm çapında, 4-6 adet dilsî çiçek ve 3-20 tüpsü çiçek bulundurur.
3. Dilsî çiçekler: 3 loblu, 1.5-2.5 mm uzunluğunda, beyazımsı veya kırmızımsı
4. Tüpsü çiçekler: 5 loblu, sarımsı veya açık kahverengimsi
5. İnvolutkrum: 3 sıra imbrikat lanseolat şeklinde, zarsı kenarlı, kahverengimsi/beyazımsı braketlerle çevrilidir.

6. Gövde: Tüylü yeşil, kısmen kahverengi veya menekşe rengi, uzunlamasına çizgili, en fazla 3 mm kalınlığında ve açık renkli medullaya sahiptir.

Tüm materyaller, yukarıda verilen Avrupa Farmakopesi 7.0'daki botanik özelliklere uygunluk açısından değerlendirildi. Dilsî ve tüpsü çiçeklerin, drogların kuru olması nedeniyle ambalaj içine döküldüğü görülmüş, bu nedenle de incelenen materyallerdeki çiçek sayıları, Avrupa Farmakopesi 7.0' da belirtilenden daha az sayıda gözlemlenmiştir.

1. no.lu materyal poşet çay formunda, çok ince parçalanmış drog içerdiği için makroskobik özelliklerinin tamamı incelenemedi.

3 ve 6 no.lu materyaller, umbella çiçek durumu olduğu için yanlış bitki materyali olarak değerlendirildi.

11 ve 14 no.lu materyal, kaba parçalanmış drog olduğu için yeterli veri elde edilemedi.

21 no.lu materyal, toz edilmiş drog olduğu için makroskobik analizde yeterli veri elde edilemedi.

Makroskobik incelemeler sonucunda; 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 18 ve 21 no.lu drogların Avrupa Farmakopesi 7.0 verilerine uygun olabileceği düşünülmektedir.



Fotoğraf 7. Korimbus çiçek durumu (11)



Fotoğraf 8. Tek çiçek (8)





Fotoğraf 9. Reseptakulum (11)



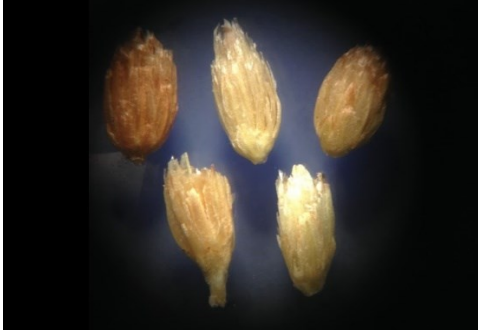
Fotoğraf 10. Brakteler (14)



Fotoğraf 11. Aken tipi meyveler (11)



Fotoğraf 12. Dal örnekleri (21 no., lup altında)



Fotoğraf 13. 14 no. lu materyal, lup altında



Fotoğraf 14. 3 loblu dilsî çiçekler (8)

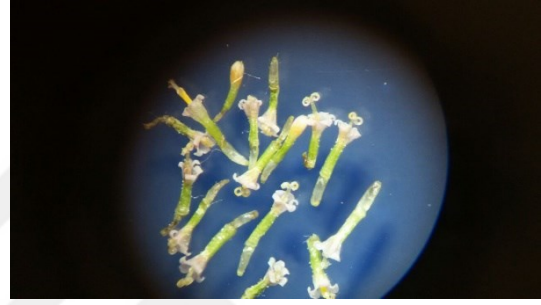
Yeterli materyal temin edilemediği için deneylerin yapılamadığı, NGBB Botanik Bahçesinde kültür olarak yetiştirilen *Achillea millefolium* L. bitkisinin lup altındaki görüntüleri makroskobik incelemeyi desteklemesi amacıyla çalışmaya eklenmiştir:



Fotoğraf 15. Tek çiçek



Fotoğraf 16. Dilsî çiçekler



Fotoğraf 17. Tüpsü çiçekler

Her bir materyal için yapılan ölçüm değerleri ve makroskobik incelemeler, aşağıdaki tablolarda sunulmuştur:

	<b>Materyal-1</b>	<b>Materyal-2</b>	<b>Materyal-3</b>	<b>Materyal-4</b>	<b>Materyal-5</b>	<b>Materyal-6</b>
<b>KAPİTULUM</b>	tespit edilemedi	korimbus çiçek durumu	umbella çiçek durumu	korimbus çiçek durumu	korimbus çiçek durumu	umbella çiçek durumu
<b>RESEPTAKULUM</b>	tespit edilemedi	2.9-3.6 mm çapında, hafif konveks	2.00-2.6 mm çapında	3.25-3.35 mm çapında, düz	2.70-3.35 mm çapında	2.1-2.5 mm çapında, düz
<b>DİLSİ ÇİÇEK</b>	tespit edilemedi	3 loblu, 3-4 adet, sarı	3 loblu, 3-4 adet, sarı	3 loblu, 2-3 adet, sarı	3 loblu, 3-4 adet, sarı	3 loblu, 4-5 adet, sarı
<b>TÜPSÜ ÇİÇEK</b>	tespit edilemedi	5 loblu, 7-8 adet, sarı	5 loblu, 5-6 adet, sarı	5 loblu, 5-6 adet, sarı	5 loblu, 4-5 adet, sarımsı	5 loblu, 6-7 adet, sarı
<b>İNVOLUKRUM</b>	tespit edilemedi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi
<b>GÖVDE, DAL</b>	tespit edilemedi	tüylü yeşil-gri renkli	çok tüylü, grimsi	tüylü, yeşil-gri renkli	tüylü, yeşil-gri renkli	çok tüylü, grimsi

**Tablo 5. Materyallerin Makroskobik Özellikleri-I**

	<b>Materyal-7</b>	<b>Materyal-8</b>	<b>Materyal-9</b>	<b>Materyal-10</b>	<b>Materyal-11</b>	<b>Materyal-12</b>
<b>KAPİTULUM</b>	korimbus çiçek durumu	korimbus çiçek durumu	korimbus çiçek durumu	korimbus çiçek durumu	tespit edilemedi, sadece çiçek durumu var	korimbus çiçek durumu
<b>RESEPTAKULUM</b>	2.55- 3.2 mm çapında, konveks	2.45-3.3 mm çapında, konveks	3.80-4.05 mm çapında	1.5-2.3 mm çapında, hafif konveks	2.25-2.45 mm. çapında, konveks	1.45- 2.1 mm çapında
<b>DİLSİ ÇİÇEK</b>	3 loblu, 3-4 adet, beyaz	3 loblu, 3-4 adet, beyaz	3 loblu, 4-5 adet, sarı	3 loblu, 3-4 adet, beyaz	3 loblu, 3-4 adet, beyaz	3 loblu, 3-4 adet, beyaz
<b>TÜPSÜ ÇİÇEK</b>	5 loblu, 5-6 adet, sarımsı	5 loblu, 5-6 adet, sarımsı	5 loblu, 6-7 adet, sarımsı	5 loblu, 5-6 adet, beyaz	5 loblu, 5-6 adet, beyaz	5 loblu, 5-6 adet, beyaz
<b>İNVLUKRUM</b>	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi
<b>GÖVDE, DAL</b>	tüylü, yeşilimsi-gri	tüylü, yeşilimsi-gri	tüylü, yeşilimsi-gri	tüylü, yeşilimsi	tespit edilemedi (sadece çiçek materyali)	tespit edilemedi(sadece çiçek materyali)

**Tablo 6. Materyallerin Makroskobik Özellikleri -II**

	<b>Materyal-13</b>	<b>Materyal-14</b>	<b>Materyal-15</b>	<b>Materyal-16</b>	<b>Materyal-17</b>	<b>Materyal-18</b>
<b>KAPİTULUM</b>	korimbus çiçek durumu	tespit edilemedi, sadece çiçek durumu var	korimbus çiçek durumu	korimbus çiçek durumu	korimbus çiçek durumu	korimbus çiçek durumu
<b>RESEPTAKULUM</b>	1.5-2.1 mm çapında	2,35-2-55 mm çapında, konveks	3.2-3.4 mm çapında	3.35- 3.55 mm çapında, düz	2.50- 3.05 mm çapında	1.78-2.20 mm çapında
<b>DİLSİ ÇİÇEK</b>	3 loblu, 3-4 adet beyaz	ambalajda tespit edilemedi	3 loblu, 3-4 adet, sarı	3 loblu, 3-4 adet sarı	3 loblu, 3-4 adet, sarı	3 loblu, 3-4 adet, beyazımsı
<b>TÜPSÜ ÇİÇEK</b>	5 loblu, 5-6 adet, beyaz	ambalajda tespit edilemedi	5 loblu, 5-6 adet, sarımsı	5 loblu, 5-6 adet, sarı	5 loblu, 5-6 adet, sarımsı	5 loblu, 5-6 adet, beyazımsı
<b>İNVOUKRUM</b>	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi
<b>GÖVDE, DAL</b>	tüylü, yeşil	tespit edilemedi	tüylü, gri	az tüylü, gri	az tüylü, yeşilimsi-gri	tüylü, yeşilimsi-gri

**Tablo 7. Materyallerin Makroskobik Özellikleri -III**

	<b>Materyal-19</b>	<b>Materyal-20</b>	<b>Materyal-21</b>	<b>Materyal-22</b>
<b>KAPİTULUM</b>	korimbus çiçek durumu	korimbus çiçek durumu	tespit edilemedi, toz drog	korimbus çiçek durumu
<b>RESEPTAKULUM</b>	3.10- 3.3.30 mm çapında	3.45- 3.60 mm çapında	2.40-2.60 mm çapında	2.55-2.90 mm çapında
<b>DİLSİ ÇİÇEK</b>	3 loblu, 3-4 ader, sarı	3 loblu, 3-4 adet, sarı	tespit edilemedi	3 loblu, 3-4 adet, sarımsı
<b>TÜPSÜ ÇİÇEK</b>	5 loblu, 5-6 adet, sarı	5 loblu, 5-6 adet, sarı	tespit edilemedi	5 loblu, 5-6 adet, sarımsı
<b>İNVLUKRUM</b>	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi	tespit edilemedi	3 sıra, imbricat-lanseolat dizilimli, zarsı kenarlı, kahverengimsi
<b>GÖVDE, DAL</b>	az tüylü, grimsi	az tüylü, grimsi	tespit edilemedi	az tüylü, açık yeşilimsi-gri

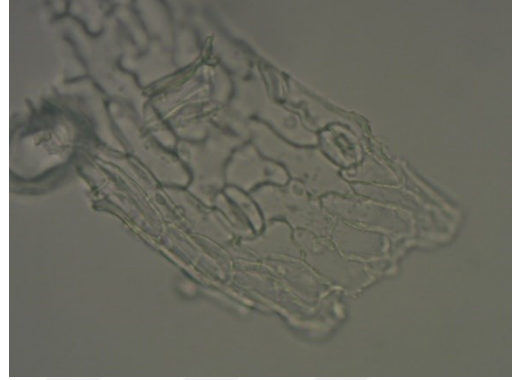
**Tablo 8. Materyallerin Makroskobik Özellikleri -IV**

#### 4.2. Mikroskopik İnceleme Bulguları

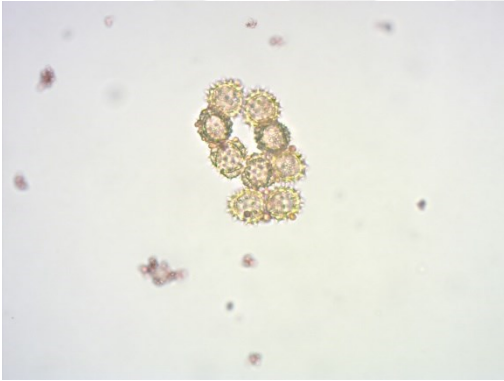
Avrupa Farmakopesi 7.0'daki *Achillea millefolium* L. bitkisine ait mikroskopik incelemede gözlemlenen anatomik yapı örnekleri aşağıdaki gibidir:



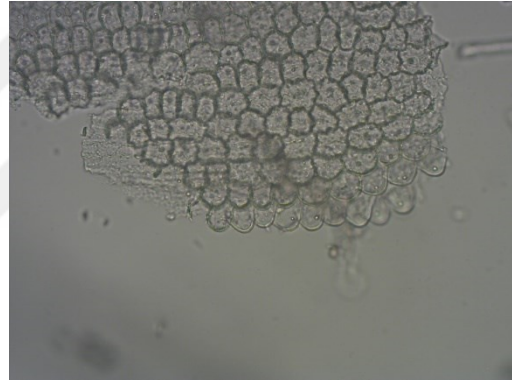
Fotoğraf 18. Örtü tüyü (11)



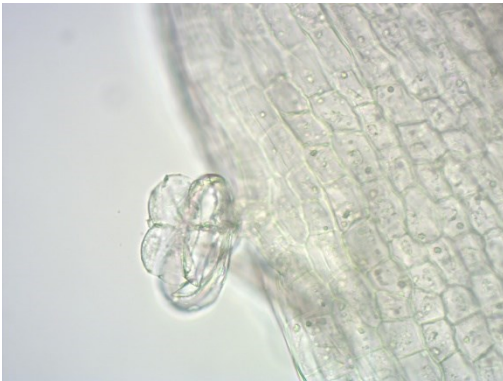
Fotoğraf 19 .Anomositik tipte stoma içeren yaprak epidermisi(21)



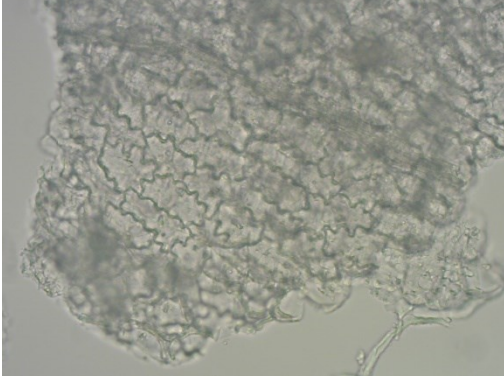
Fotoğraf 20. Polenler (18)



Fotoğraf 21. Papiller epidermal hücre taşıyan dilsî çiçek (14)



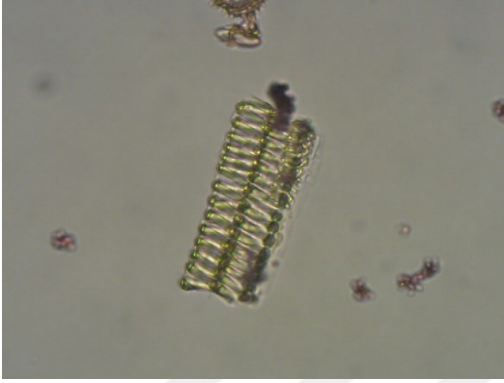
Fotoğraf 22 ve 23. Oksalat kristalleri içeren korolla parenkima hücreleri ve salgı tüyü (4)



Fotoğraf 24. Korolla tp epidermis hücreleri (18)



Fotoğraf 25. LigninleŖmiŖ brakte hücreleri(11)



Fotoğraf 26. Sklerankima lifleri (12)



Fotoğraf 27. Gövde epidermisi (11)



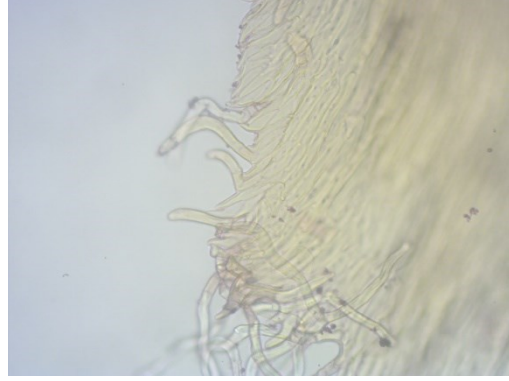
Fotoğraf 28. Aksillar plasentalanma (12)



Mikroskopik inceleme yapılırken Amerikan Bitki Farmakopesinde bulunan ancak Avrupa Farmakopesinde bulunmayan bazı yapılar da incelenmiştir:



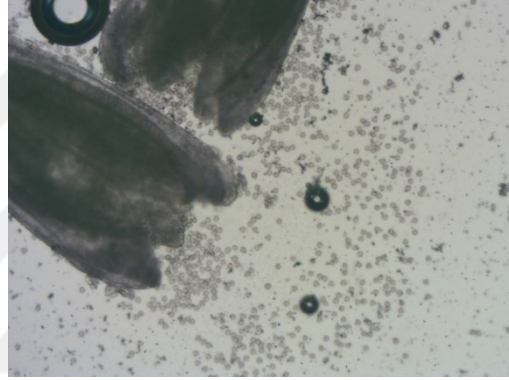
Fotoğraf 29. Coriaceous bristle-like tip of a leaflet



Fotoğraf 30. Fillari yapısının uç kısmı (4)



Fotoğraf 31. Gelişmemiş aken tipi meyve



Fotoğraf 32. Tüpsü çiçek ve polenler

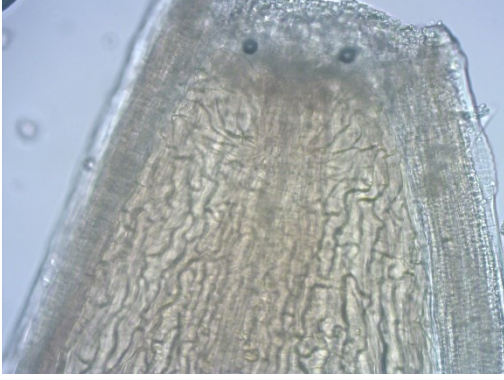


Fotoğraf 33. Papillae of the stigma

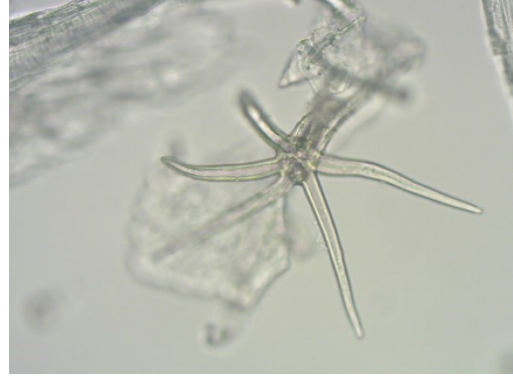


Fotoğraf 34. Salgı tüyü

Mikroskopik inceleme sonucunda, drogların içerisinde bulunan yabancı bitki materyallerine ait bazı mikroskobik görüntüleri de kaydedilmiştir:



Fotoğraf 35. Korolla tüp epidermis



Fotoğraf 36. Örtü tüyü (13)

#### 4.3. Yabancı Madde Tayin Bulguları

Materyaller, Avrupa Farmakopesi 7.0'da belirtilen %2 yabancı madde ve %5 oranında 3 mm'den fazla çapa sahip dal parçaları açısından incelenmiştir. Yabancı madde olarak; yabancı bitki parçaları, taş, ambalaj lastiği, ip görülmüş ve tartım sonuçları aşağıdaki tabloda verilmiştir. Materyallerden 2,5, 9,16 ve 21 no.lu materyallerde hayvansal kalıntılar tespit edilmiş ve drog olarak kullanılamaz bulunmuştur. Materyallerin 4 tanesinde ise yabancı madde oranı %2'den fazla bulunmuştur.



Fotoğraf 37. Yabancı bitki ve lastik (18)



Fotoğraf 38. Yabancı bitki parçaları (7)



Fotoğraf 39. Yabancı bitki parçaları (13)



Fotoğraf 40. Yabancı bitki parçaları (19)



Fotoğraf 41. Yabancı bitki ve ip (17)



Fotoğraf 42. Örümcek ağı, lup altında (5)



Fotoğraf 43. 6 no.lu materyal



Fotoğraf 44. Yabancı bitki parçaları (12)



Fotoğraf 45. Yabancı bitkiler (9)



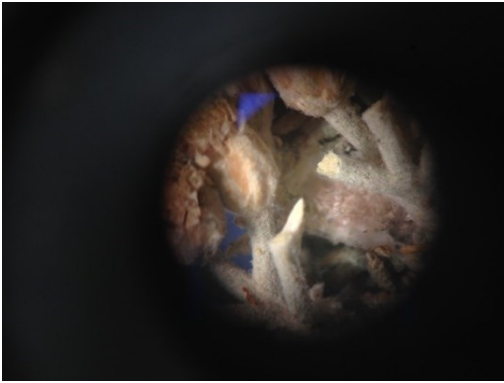
Fotoğraf 46. Lup altında larva kalıntıları (9)



Fotoğraf 47. Fare dışkısı (?), (9)



Fotoğraf 48. Yabancı bitkiler (20)



Fotoğraf 49. Örümcek ağı, lup altında (2)



Fotoğraf 50. Böcek, lup altında (21)



Fotoğraf 51. Yabancı maddeler, lup altında (1)

**Tablo 9. Materyallerdeki yabancı maddelerin yüzde oranları**

Materyal numarası	Yabancı madde	Hayvan ve/veya kalıntıları	%5 den büyük dal parçaları
1	-	-	-
2	-	var	-
3	% 0.008	-	-
4	% 0.273	-	-
5	<b>% 2.551</b>	var	-
6	% 0.3240	-	-
7	% 1.236	-	-
8	% 0.452	-	% 0.093
9	<b>% 3.818</b>	var	-
10	%0.36	-	-
11	%0.49	-	-
12	%0.675	-	-
13	% 0.898	-	-
14	-	-	-
15	-	-	-
16	%0.464	% 5.205	% 0.485
17	% 0.066	-	-
18	% 0.478	-	-
19	<b>% 4.269</b>	-	-
20	<b>% 4.474</b>	-	-
21	-	var	-
22	-	-	-

#### 4.4. Kurutmada Kayıp Bulguları

Materyaller, Avrupa Farmakopesi 7.0’da belirtilen kurutmada kayıp deneyinde belirtilen en fazla %12’lik kayıp açısından incelenmiş ve 20 no.lu materyalde bu oran % 12.32 olarak ölçülmüş, diğer materyaller ise uygun bulunmuştur. İlgili tablo aşağıdaki gibidir:

**Tablo 10. Materyallerdeki Kurutmada Kayıp Yüzde Değerleri**

Materyal numarası	Kurutmada kayıp yüzdesi
1	% 7.84
2	% 7.94
3	% 5.94
4	% 7.74
5	% 9.64
6	% 7.02
7	% 10.67
8	% 8.91
9	% 8.33
10	%9.04
11	% 9.42
12	% 9.76
13	% 10.18
14	% 9.59
15	% 8.04
16	% 8.58
17	% 9.60
18	% 9.09
19	% 8.82
20	<b>% 12.32</b>
21	% 8.38
22	% 11.59

#### 4.5. Toplam Kül Tayini Bulguları

Materyaller Avrupa Farmakopesi 7.0'da belirtilen en fazla %10 luk toplam kül limitleri açısından incelenmiştir. 18 no.lu materyalde, %10.25 olarak hesaplanan toplam kül miktarı dışında diğer materyallerin hepsi limitlere uygun çıkmıştır. Veriler, aşağıdaki tablodadır:

**Tablo 11. Toplam Kül Deneyi Yüzde Sonuçları**

Materyal numarası	% toplam kül değerleri
1	% 6.97
2	% 5.78
3	% 6.36
4	% 6.11
5	% 5.58
6	% 6.67
7	% 7.01
8	% 7.03
9	% 6.67
10	% 6.59
11	% 7.56
12	% 8.37
13	% 9.47
14	% 9.05
15	% 7.02
16	% 7.87
17	% 7.68
18	<b>% 10.25</b>
19	% 6.55
20	% 9.78
21	% 7.62
22	%9.87

#### 4.6. HCl de Çözünmeyen Kül Miktarı Bulguları

Materyaller, Avrupa Farmakopesi 7.0'da belirtilen en fazla %2.5 oranında HCl'de çözünmeyen kül limitine uygunluk açısından incelendi. Materyallerin tamamı limitlere uygun bulunmuştur.

**Tablo 12. HCl' de çözünmeyen kül deneyi yüzde sonuçları**

Materyal numarası	% HCl'de çözünmeyen kül
1	% 1.48
2	% 0.97
3	% 0.62
4	% 0.83
5	% 0.78
6	% 0.94
7	% 0.59
8	% 0.63
9	% 1.21
10	% 0.86
11	% 1.69
12	% 0.69
13	% 1.67
14	% 0.39
15	% 0.67
16	% 0.78
17	% 0.89
18	% 0.78
19	% 0.55
20	% 1.55
21	% 1.29
22	%1.44



#### 4.7. Uçucu Yağ Tayini Bulguları

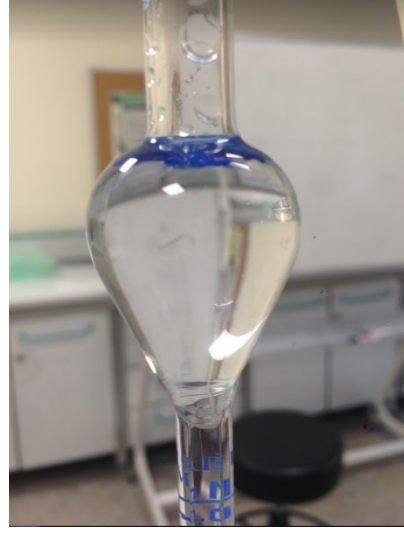
Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre *Achillea millefolium* L. bitkisinin, kuru drog uçucu yağ içeriği en az 2ml/kg olmalıdır. 10,11,14 ve 21 no.lu materyallerdeki uçucu yağın rengi mavi veya mavimsi bulunmuştur. Materyallerden elde edilen uçucu yağ miktarları aşağıdaki tablodaki gibidir:

**Tablo 13. Materyallerden elde edilen uçucu yağ miktarları**

Materyal no.	Uçucu yağ miktarı (ml/20 g kuru drog)	Uçucu yağ miktarı (ml/kg)	Uçucu yağın rengi
1	0.05	2.5	sarımsı
2	0.02	1	sarımsı
3	0.01	0.5	sarımsı
4	0.01	0.5	sarımsı
5	0.03	1.5	sarımsı
6	0.02	1	sarımsı
7	0.02	1	sarımsı
8	0.04	2	sarımsı
9	0.04	2	sarımsı
10	0.05	2.5	mavimsi
11	0.01	0.5	mavimsi
12	0.04	2	sarımsı
13	0.03	1.5	sarımsı
14	0.04	2	mavi
15	0.01	0.5	sarımsı
16	0.01	0.5	sarımsı
17	0.02	1	sarımsı
18	0.03	1.5	sarımsı
19	0.04	2	sarımsı
20	0.02	1	sarımsı
21	0.05	2,5	mavi
22	0.03	1.5	sarımsı



Fotoğraf 52. Uçucu yağ (1)



Fotoğraf 53. Uçucu yağ (21)



Fotoğraf 54. Uçucu yağ (14)

#### 4.8. Spektrofotometrik Bulgular

Avrupa Farmakopesi 7.0' göre, droğun en az % 0.02 oranında proazulen içermesi gerekmektedir. Spektrofotometri ölçümlerine göre, 14 ve 21 no.lu materyaller, Farmakope değerlerine uygunluk göstermektedir.

**Tablo 14. Materyallerin Absorbans Değerleri ve Proazulen Yüzdeleri**

Materyal No.	608 nm deki absorbans değerleri	% proazulen miktarları
1	0.03	0.0032
2	0.03(15 g drog)	0.0042
3	0.02	0.0021
4	0	0
5	0	0
6	0.03	0.0032
7	0.02	0.0021
8	0.001	0.0001
9	0	0
10	0.015	0.0015
11	0	0
12	0	0
13	0.004	0.0004
14	<b>0.21</b>	<b>0.022</b>
15	0.001	0.0001
16	0.001	0.0001
17	0.011	0.0012
18	0.001	0.0001
19	0.001	0.0001
20	0	0
21	<b>0.26</b>	<b>0.0273</b>
22	0	0

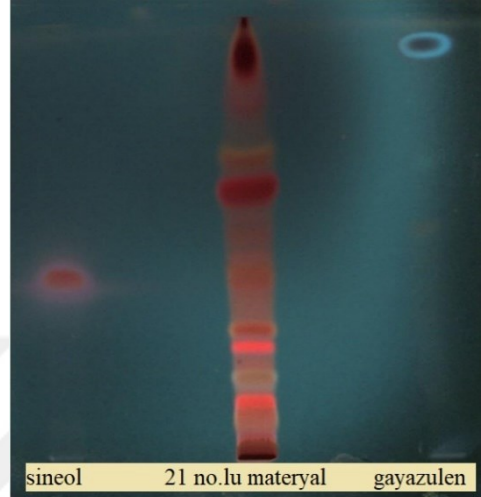
#### 4.9. HPTLC Bulguları

HPTLC deneyinde elde edilen bulgular, referans maddeler olan sineol ve gayazulenin verdiği lekeler ile mavi renkli uçucu yağ elde edilen 21 no.lu materyalin verdiği lekeler ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.



Beyaz ışık altında, anisaldehit püskürtülmüş plak

Fotoğraf 55. HPTLC plağı

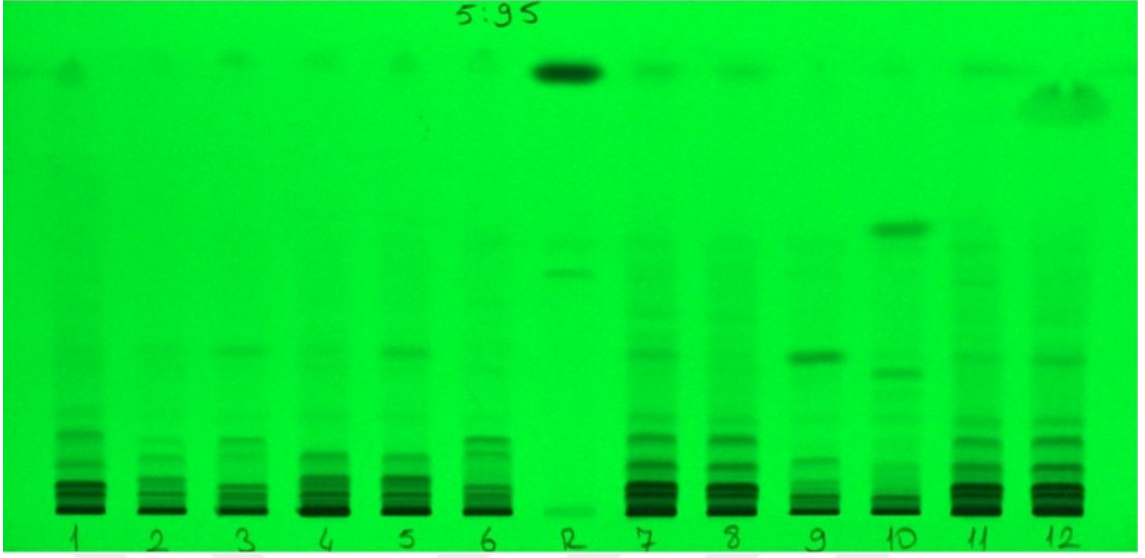


UV 366 nm de, anisaldehit püskürtülmüş plak

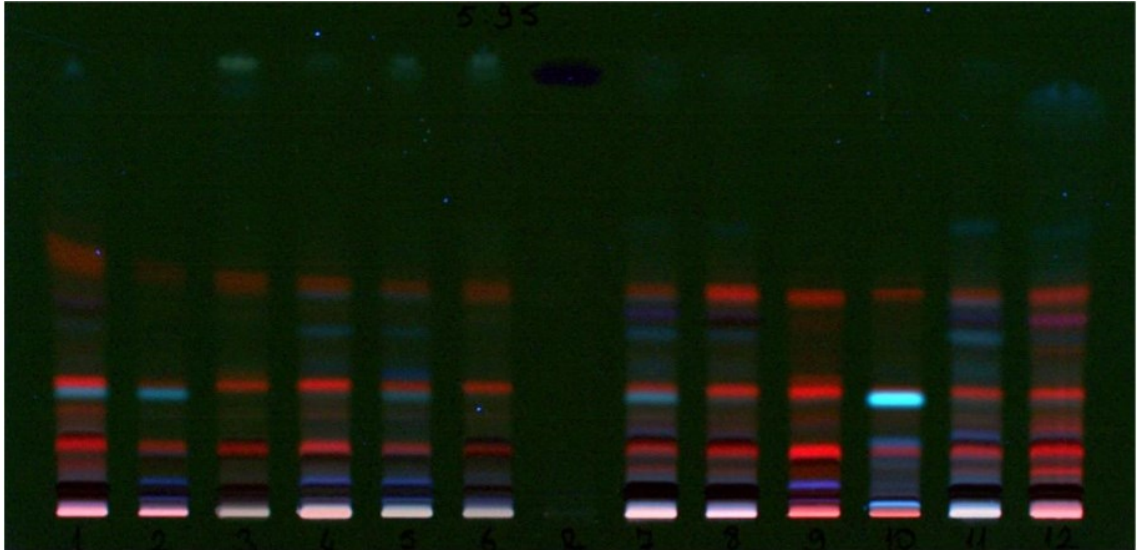
Fotoğraf 56. HPTLC plağı



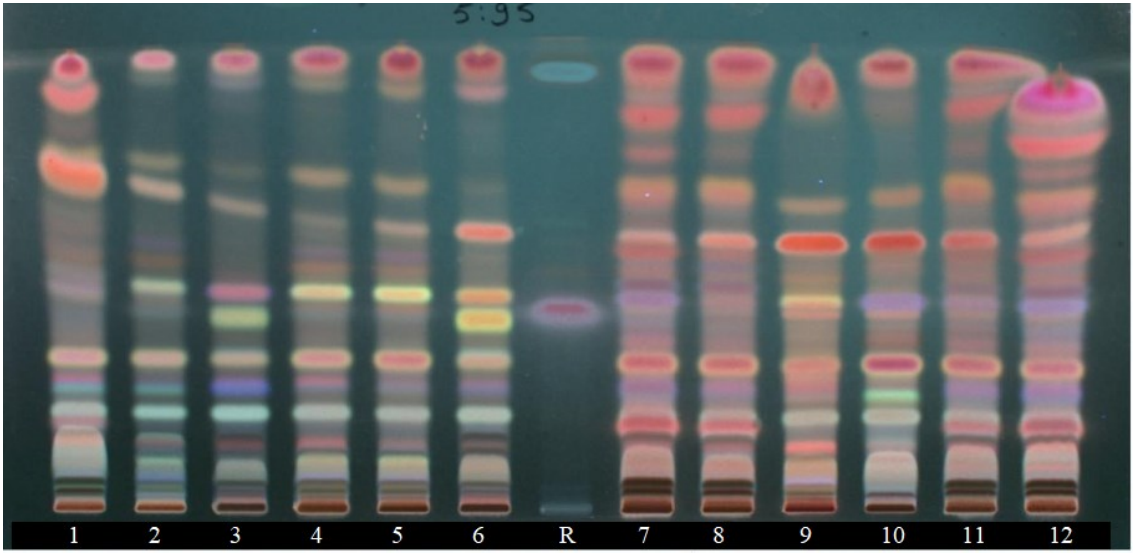
Fotoğraf 57. Uçucu yağ, ilk grup, anisaldehit püskürtülmüş, etüv sonrası, gün ışığı



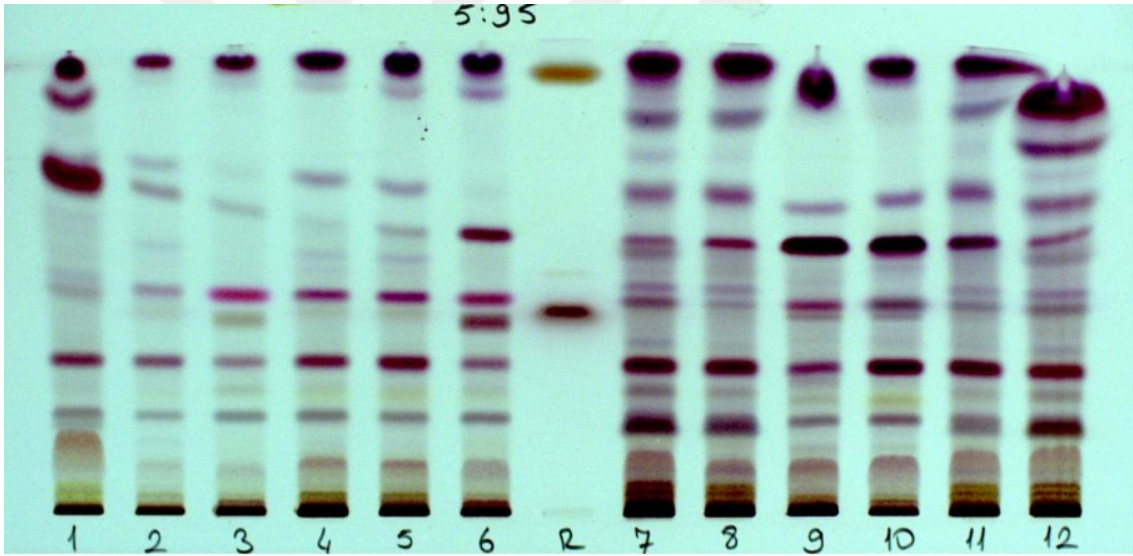
Fotoğraf 58. Uçucu yağ, ilk grup, UV 254 nm, anisaldehit püskürtülmemiş plak görüntüsü



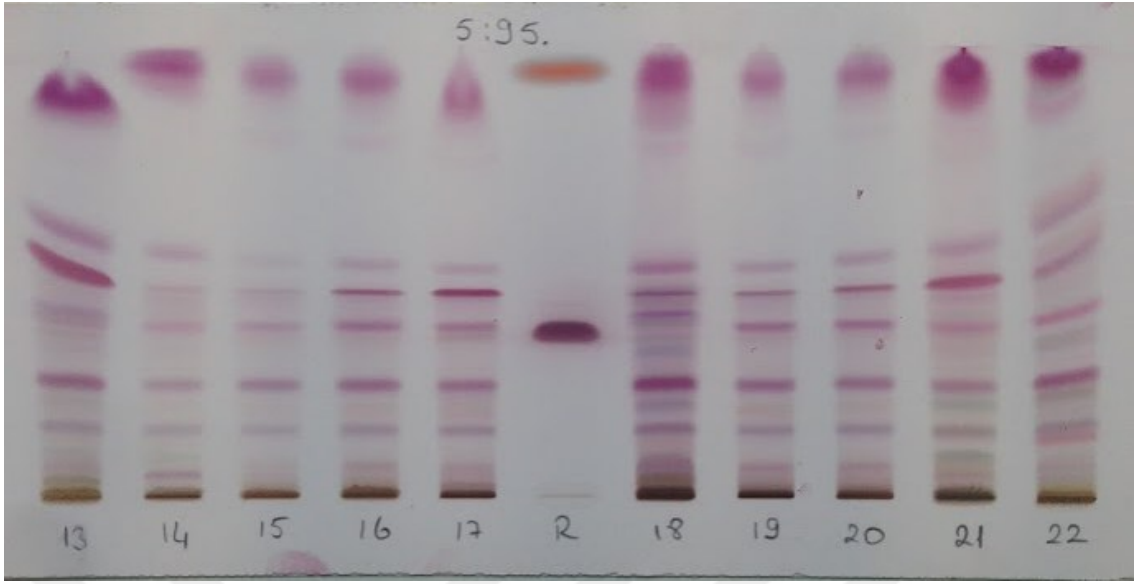
Fotoğraf 59. Uçucu yağ, ilk grup, UV 366 nm, anisaldehit püskürtülmemiş plak görüntüsü



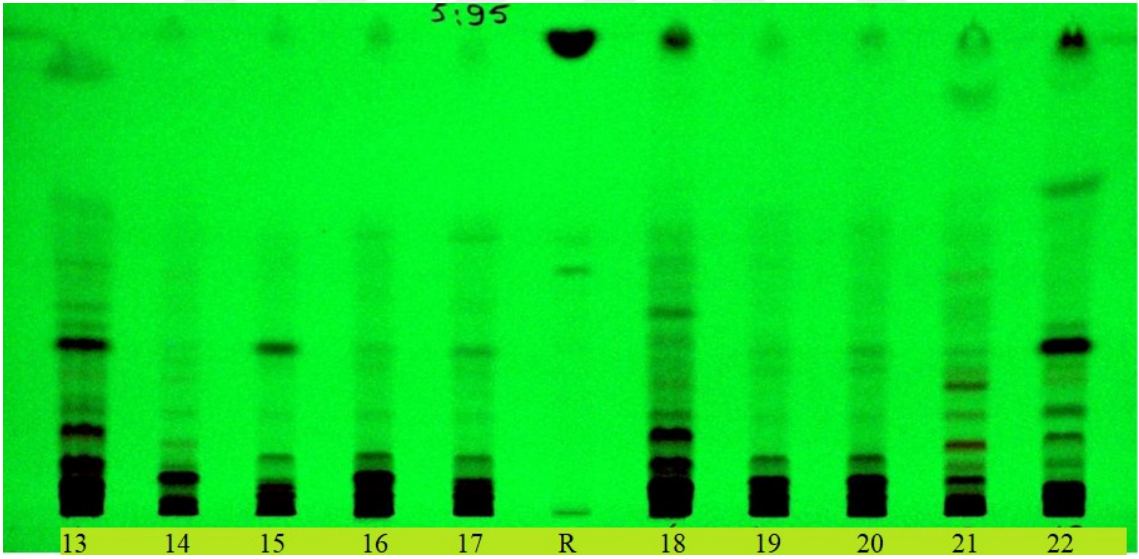
Fotoğraf 60. Uçucu yağ, ilk grup, UV 366 nm, anisaldehit püskürtülmüş plak görüntüsü



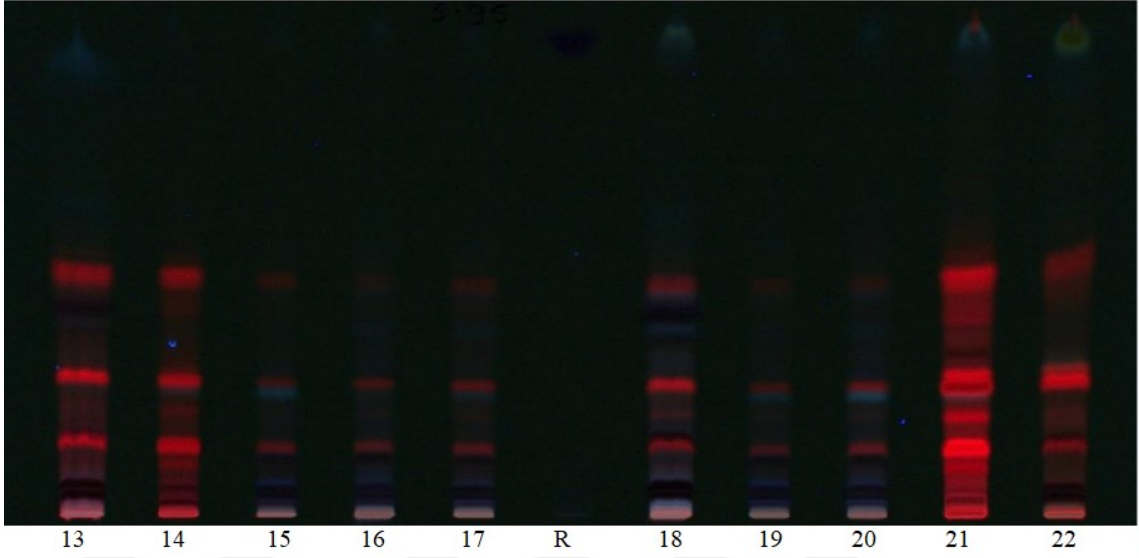
Fotoğraf 61. Uçucu yağ, ilk grup, beyaz ışık altında, anisaldehit püskürtülmüş plak görüntüsü



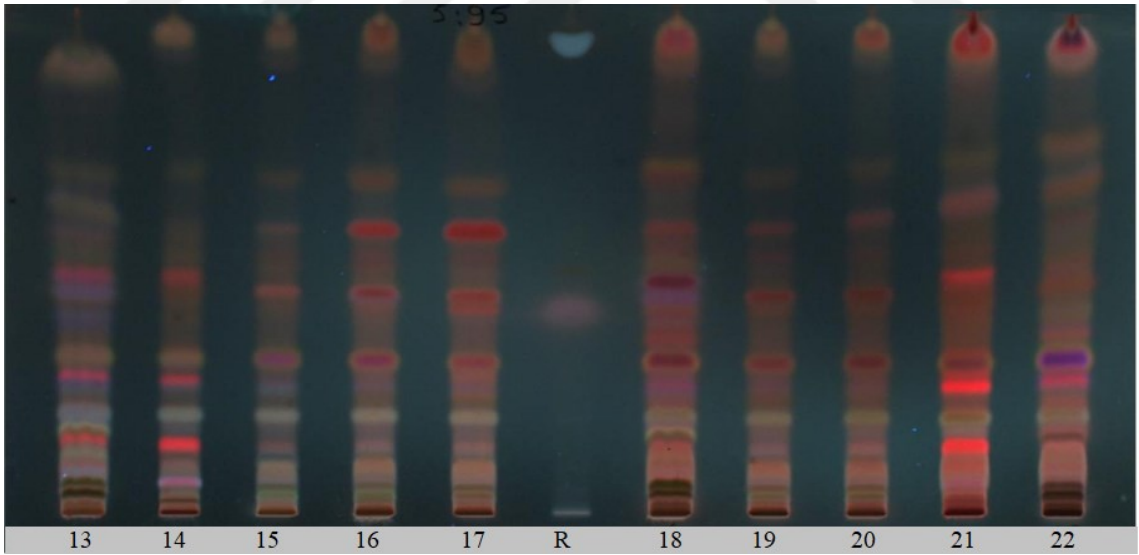
Fotoğraf 62. Uçucu yağ, ikinci grup, anisaldehit püskürtülmüş, etüv sonrası, gün ışığı plak görüntüsü



Fotoğraf 63. Uçucu yağ, ikinci grup, UV 254 nm, anisaldehit püskürtülmemiş plak görüntüsü

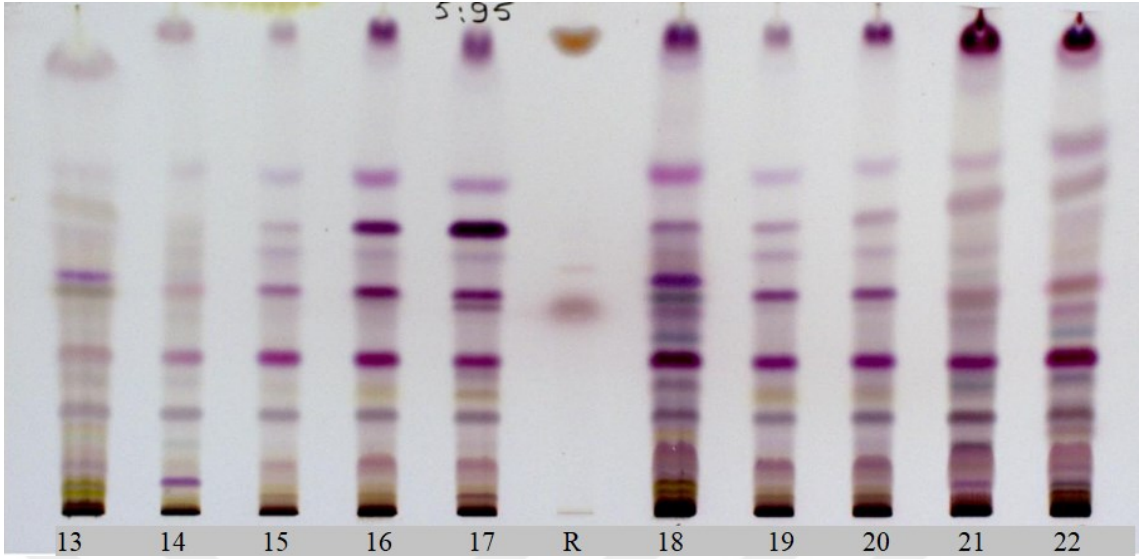


Fotoğraf 64. Uçucu yağ, ikinci grup, UV 366 nm, anisaldehit püskürtülmemiş plak görüntüsü



Fotoğraf 65. Uçucu yağ, ikinci grup, UV 366 nm, anisaldehit püskürtülmüş plak görüntüsü





Fotoğraf 66. Uçucu yağ, ikinci grup, beyaz ışık altında, anisaldehit püskürtülmüş plak görüntüsü

HPTLC plakları incelendiğinde;

İlk grup, anisaldehit püskürtülmüş, etüv sonrası, gün ışığı plağında 3 ve 6 no.lu, 4 ve 5 no.lu, 7 ve 8 no.lu materyallerin,

İlk grup, UV 254 nm, anisaldehit püskürtülmemiş plakta 3 ve 6 no.lu, 4 ve 5 no.lu, 7, 8, 11, 12 no.lu materyallerin,

İlk grup, UV 366 nm, anisaldehit püskürtülmemiş plakta 2 ve 5 no.lu, 3 ve 6 no.lu materyallerin,

İlk grup, UV 366 nm, anisaldehit püskürtülmüş plakta 4 ve 5 no.lu, 7 ve 8 no.lu, 11 ve 12 no. lu materyallerin,

İlk grup, beyaz ışık altında, anisaldehit püskürtülmüş plakta 4 ve 5 no.lu, 7 ve 8 no.lu, 9 ve 10 no.lu, 11 ve 12 no.lu materyallerin birbirine benzediği ancak referans standartlara uymadığı görülmüştür.

İkinci grup, anisaldehit püskürtülmüş, etüv sonrası, gün ışığı plakta 14 ve 15 no.lu, 16,17,19 ve 20 no.lu materyallerin,

İkinci grup, anisaldehit püskürtülmüş, etüv sonrası, gün ışığı plakta 16, 19 ve 20 no.lu materyallerin,

İkinci grup, UV 366 nm, anisaldehit püskürtülmemiş plakta 16 ve 17 no. lu materyallerin,

İkinci grup, beyaz ışık altında, anisaldehit püskürtülmüş plakta 16 ve 17 no.lu, 19 ve 20 no.lu, 21 ve 22 no.lu materyallerin birbirine görülmüştür.

İkinci grup, anisaldehit püskürtülmüş, etüv sonrası, gün ışığı plak görüntüsü incelendiğinde; 14, 18, 21 ve 22 no.lu örneklerin Avrupa Farmakopesi 7.0' da verilen 'gayazulene ait lekenin biraz üstünde mor renkli leke' tanımına uyduğu ve plakadaki tüm örneklerde de sineol e ait leke hizasında iz bıraktığı ve diğer tüm plakalar da

incelendiğinde buradan 14 ve 21 no.lu örneklerin Avrupa Farmakopesi 7.0' a en uygun örnekler olduğu görülmüştür.

#### **4.10. Ambalaj Materyallerinin İncelemesi**

Drog olarak kullanılacak bitkilerin ambalajlarının bitkiyi ısı, nem, ışık ve bulaştan koruyacak şekilde hazırlanmış olması gerekmektedir (3). Bu çalışma için kullanılmak üzere satın alınan materyallerde çok çeşitli ambalaj malzemesinin kullanılmış olması nedeniyle fotoğrafları da eklenmiştir. 22 no.lu materyal, satışa sunulan bir ürün olmadığı için ambalajı bulunmamaktadır. 1, 4, 11, 14 ve 21 no.lu materyallerin ambalajları, drog için kullanılmaya uygun görülmüştür.



**Tablo 15 ve 16. Satın Alınan Materyallerin Ambalaj Fotoğrafları**

Materyal no.	Ambalajın fotoğrafı
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

Materyal no	Ambalajın fotoğrafı
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	

## 5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Türkiye’de tarımı yapılarak üretilen tıbbi bitki sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Civanperçemi kültürü ise genellikle araştırma amaçlı olarak Üniversite veya Botanik Bahçeleri bünyesinde yapılmaktadır. Tarım Bakanlığının her yıl yayınladığı, tıbbi ve aromatik bitkilerin ithalat, ihracat ve üretim listelerinde Civanperçemi ‘Diğer Bitkiler’ başlığı altında verilmekte ve tam olarak ticareti yapılan miktar ile ilgili veri bulunmamaktadır (39).

Çoğunluğu aktarlardan olmak üzere, piyasada ‘Civanperçemi’ adıyla bilinen, 22 materyal satın alınarak, Avrupa Farmakopesi 7.0 monografi referans alınarak tüm deneyler yapılmıştır.

Makroskobik ve mikroskobik analizlerde, ‘Flora of Turkey’ ve Avrupa Farmakopesi 7.0 monograflarına göre *Achillea millefolium* L. tanımına uygun olan materyaller belirlenmiştir. 3 ve 6 no.lu materyal, farklı cins bitki olarak (*Tanacetum* cinsi) kaydedilmiştir. Ayrıca 2, 4, 5, 9, 15, 16, 17, 19, 20 ve 22 no.lu materyallerin, sarı dilsli çiçekleri nedeniyle *Achillea biebersteinii* türü olabileceği düşünülmüştür. *Achillea* türleri birbirine morfolojik olarak çok yakın olduğu için ancak tüm deneyler yapılarak karar verilmiştir. Avrupa Farmakopesi 7.0 ‘da belirtilen ‘mavi renkli uçucu yağ’, sadece 14 ve 21 no.lu materyalde bulunmuştur.

Materyallerin kullanıma uygun drog olabilmesi için önemli bir parametre olan yabancı madde deneyinde ise; 2, 5, 9, 16 ve 21 no.lu materyallerde hayvansal bulaş görülmüş ve drog olarak kullanılmaz bulunmuştur. 5, 9, 19 ve 20 no.lu materyallerde ise Avrupa Farmakopesi’ ne göre olabilecek en fazla %2 lik değerın üstünde yabancı madde bulunmuştur; yabancı bitki parçaları, ambalaj lastiği, taş, vb.

Toplam kül tayini deneyinde 18 no.lu, kurutmada kayıp deneyinde ise 20 no.lu örnek belirtilen sınırların üstünde çıkmıştır.

Ayrıca materyallerde spektrofotometri ve HPTLC deneyleri de yapılmış ve ‘Bulgular’ başlığı altında detayları verilmiştir.

Materyaller temin edilirken aktarların bilgi sahibi olduğu endikasyonun ‘adet düzensizliği ve kanamalarını düzenleyici’ olduğu görülmüştür. Ayrıca, müşteri olarak görüşülen aktarlarda her seferinde, ‘daha iyi etki etmesi için’, civanperçeminin beraberinde ‘Aslanpençesi’, *Alchemilla vulgaris* kullanılması da önerilmiştir.

2016 yılında yayınlanan bir makaleye göre; Henüz Türkiye’de *Achillea millefolium* L. bitkisi hakkında yapılan 3 çalışma vardır ve bu çalışmaların hiçbirinde gayazulen içeren mavi renkli uçucu yağ incelenmemiştir (10). Türkiye’de oldukça yaygın olarak yetişen ve tıbbi açıdan oldukça kıymetli olan *Achillea millefolium* L. türüyle ilgili daha fazla çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

Aşağıdaki tabloda, materyaller üzerinde yapılan deneylerin sonuçları verilmiştir. Buna göre; incelenen 22 materyalden sadece 14 numaralı materyal Avrupa Farmakopesi 7.0’ da belirtilen özellikleri taşımakta ve drog olmaya uygun bulunmuştur.

**Tablo 17. Materyallerin Deney Sonuçlarına Göre Uygunluklarının Değerlendirilmesi**

Deneyler	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
<b>Makroskobik İnceleme</b>	?	-	-	-	-	-	+	+	-	+	?,+	+	+	?,+	-	-	-	+	-	-	?,+	-
<b>Mikroskobik İnceleme</b>	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Yabancı Madde</b>	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+
<b>Kurutmada Kayıp</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
<b>Toplam Kül</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
<b>HCl'de Çözünmeyen Kül</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Uçucu Yağ Deneyi</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
<b>Spektrofotometri</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
<b>HPTLC Deneyi</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-

- + : Farmakope standardına uygun materyal  
 ? : Yeterli inceleme yapılamayan materyal (toz drog)  
 - : Farmakope standardına uymayan materyal  
 ?,+ : Yeterli inceleme yapılamayan ancak muhtemel doğru materyal

## 6. KAYNAKLAR

1. Baytop T., *Türkiye’de Bitkiler İle Tedavi (Geçmişte ve Bugün)*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999. Sayfa: 176-177.
2. Demirezer Ö., Ersöz T., Saraçoğlu İ., Şener B., ed. *FFD Monografıları*. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi; 2011. Sayfa:1-7.
3. N. G. Bisset., M. Wichtl., ed. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. 2. Baskı. Stuttgart: Medpharm GmbH Scientific Publishers; 1994. Sayfa: 342-344.
4. Huo C., Li Y., Zhang M., Wang Y., et al. Cytotoxic Flavonoids From The Flowers Of *Achillea millefolium* L. *Chemistry of Natural Compounds.*, 2013. 48(6).
5. Butler S., *The Iliad, Homer*. Carnegie-Mellon University; 2000. Sayfa:80.
6. Keser S., Çelik S., Türkoğlu S., Yılmaz Ö., Türkoğlu İ., Antioxidant Activity, Total Phenolic and Flavonoid Content of Water and Ethanol Extracts From *Achillea millefolium* L. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. 10(3). sayfa: 385-392
7. Christenhusz M.J.M., Fay M.F., Chase M.W., *Plants of The World*. Chicago: University of Chicago Press; 2017. Sayfa: 602-603.
8. Tanker N., Koyuncu M., Coşkun M., *Farmasötik Botanik*. 5. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2016. Sayfa: 292.
9. Huber-Morath A., Achillea L., *Flora of Turkey and East Aegean Islands*. Vol. 5. (Ed. David PH.) Edinburgh: Edinburgh University Press; 1975. Sayfa: 224-252.
10. Başer, K.H.C., Essential Oils of *Achillea* Species of Turkey. *Natural Volatiles & Essential Oils.*, 2016; 3(1). Sayfa: 1-14.
11. Güner A., Ed., *Resimli Türkiye Florası*, cilt-1., 1. Baskı. İstanbul: Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları., 2014.
12. Kan Y., Kartal M., Arslan S., Altun L., Endes Z., Farklı Dozlarda Uygulanan Organik Gübrenin Oğulotu (*Melissa officinalis* L.)’ nun Verim ve Kalitesi Üzerine Etkisi. Türkiye VI. Tarla Bitkileri Kongresi, Antalya. Araştırma Sunusu 1: 501-504, 2005.
13. Vitkova A., Dagnon S., Konakchiev A., Field-Cultivated Medicinal Plants of *Achillea millefolium* L. group: A Source of Bioactive Compounds. *Genetics and Plant Physiology*, 2017, Volume 7(1-2), sayfa: 22-33.
14. M.M. Nadim., A.A. Malik., Javad A., Bakshi S.K., The Essential Oil Composition of *Achillea millefolium* L. Cultivated Under Tropical Condition in India. *World Journal of Agricultural Sciences*, 2011, Volume 7(5), sayfa:561-565.
15. Dias M.I., Barros L., Duenas M., et al. Chemical Composition of Wild and Commercial *Achillea millefolium* L. and Bioactivity of The Methanolic Extract, Infusion and Decoction. *Food Chemistry*, 2013, 141, sayfa: 4152-4160.
16. Chandler R.F., Hooper S.N., Harvey M.J., Ethnobotany and Phytochemistry of Yarrow, *Achillea millefolium* L., Compositae. *Economic Botany*, 1982, 36(2). Sayfa: 203-223.
17. Candan F., Ünlü M., Tepe B., et al., Antioxidant and Antimicrobial Activity of The Essential Oil and Methanol Extracts of *Achillea millefolium* subsp. millefolium Afan. (Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 2003, 87, Sayfa: 215-220.

18. Judzentiene A., Atypical Chemical Profiles of Wild Yarrow (*Achillea millefolium* L.) Essential Oils., Records of Natural Products, 2016, 10 (2), sayfa: 362-368.
19. Si X., Zhang M., Shi Q., Kiyota H., Chemical Constituents of The Plants in The Genus *Achillea*., Chemistry & Biodiversity, 2006, sayı: 3, sayfa: 1163-1180.
20. Yong L., Zhang M., Cong B., et al., Achillinin A. a Cytotoxic Guaianolide From The Flower of Yarrow, *Achillea millefolium* L., Bioscience, Biotechnology, Biochemistry, 2011, 75(8), sayfa: 1554-1556.
21. Benetis R., Radusene J., Jaktas V., Janulis G., Puodziuniene G., Milasius A., Quantitive HPLC Determination Of Phenolic Compounds in Yarrow., Pharmaceutical Chemistry Journal, 2008, sayı: 42 (3), sayfa: 51-54.
22. Huo C., Yong L., Zhang M., et al., Cytotoxic Flavonoids From The Flowers of *Achillea millefolium*., Chemistry of Natural Compounds, 2013, sayı: 48 (6), sayfa: 958-962.
23. Tanker M., Tanker N., Farmakognozi, Cilt-2., Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları; 1990.
24. Zhang C., Ni Z., Wang J., Qing X., et al., Two New Eudesmanolides From The Flowers of *Achillea millefolium*. Helvetica Chimica Acta, 2015, sayı: 98, sayfa:973-977.
25. Freysdottir J., Logadottir O., Omarsdottir S., Vikingsson A., Hardardottir I., A Polysaccharide Fraction From *Achillea millefolium* Increases Cytokine Secretion and Reduces Activation of Akt, ERK and NF- $\kappa$  B in THP-1 Monocytes. Carbohydrate Polymers, 2016, sayı: 143, sayfa: 131-138.
26. Miranzadeh S., Adib-Hajbaghery M., Soleymanpoor L., Ehsani M., Effect of Adding The Herb *Achillea millefolium* on Mouthwash on Chemotherapy Induced Oral Mucositis in Cancer Patients: A Double- blind Randomized Controlled Trial. European Journal of Oncology Nursing, 2015, sayı: 19, sayfa: 207-213.
27. Potrich F. B., Allemann A., Silva L. M., et al., Antiulserogenic Activity of Hydroalcoholic Extract of *Achillea millefolium* L.: Involvement of the Antioxidant System, 2010, sayı: 130, sayfa: 85-92
28. Baretta I. P., Felizardo R.A., Bimbato V.F., et al., Anxiolytic- like effects of acute and chronic treatment with *Achillea millefolium* L. Extract. Journal of Ethnopharmacology, 2012, sayı: 140, sayfa: 46-54.
29. Souza P., Crestani S., Silva R. C, et all., Involvement of Bradykinin and Prostaglandins in the Diuretic Effects of *Achillea millefolium* L. (Asteraceae). Journal of Ethnopharmacology, 2013, sayı: 149, sayfa: 157-161.
30. Yavaşer R., Doğal ve Sentetik Antioksidan Bileşiklerin Antioksidan Kapasitelerinin Karşılaştırılması. Aydın. Adnan Menderes Üniversitesi, 2011.
31. Keser S., Çelik S., Türkoğlu S., Yılmaz O., Türkoğlu I., Determination of Antioxidant Capacities of Ethanol and Water Extracts of *Achillea millefolium* L. (Yarrow). Asian Journal of Chemistry, 2011, sayı: 23, sayfa: 3172-3176.
32. Yeşilada E., *İyileştiren Bitkiler*. 2. Baskı. İstanbul; Hayykitap; 2012. Sayfa: 268-269.
33. Jenabi E., Fereidoony B., Effect of *Achillea millefolium* on Relief of Primary Dysmenorrhea: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology, 2015, sayı: 28, sayfa: 402-404

34. Yaeesh S., Jamal Q., Khan A., Gilani A. H., Studies on Hepatoprotective, Antispasmodic and Calcium Antagonist Activities of the Aqueous-methanol Extract of *Achillea millefolium* Phytotherapy Research, 2006, sayı: 20, sayfa:546-551.
35. Tariq K. A., Chishti M. Z., Ahmad F., Shawl A.S., Anthelmintic Efficacy of *Achillea millefolium* Against Gastrointestinal Nematodes of Shepp: in vitro and in vivo Studies. Journal of Helminthol, 2008, sayı: 18, sayfa: 1-7.
36. Shahani S., Rostamnezhad M., Ghaffari V.,et al., Radioprotective Effect of *Achillea millefolium* L. Against Genotoxicity Induced by Ionizing Radiation in Human Normal Lymphocytes. Dose-Response: An International Journal, 2015, sayfa: 1-5.
37. Etyol 500 mg 1 Flakon, Er-Kim İlaç, Prospektüs
38. Yadegari M., Khamesipour F., Talebiyan R., Katsande S., Echocardiography Findings After Intravenous Injection of *Achillea millefolium* (Yarrow) Extract in The Dog. Malays. Appl. Biology, 2015, sayı: 44(2), sayfa: 85-91.
39. Kırıcı S., Türkiye’de Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Genel Durumu. Türkiye Tohumcular Birliği Dergisi, 2015, sayı: 4, sayfa: 4-11.
40. Grossini E., Marotta P., Farruggio S.,et al., Effects of Artemetin on Nitric Oxid Release and Protection Against Peroxidative Injuries in Porcine Coronary Artery Endothelial Cells. Phytotherapy Research, 2015, sayı: 29, sayfa: 1339-1348.
41. Cas L. D., Pugni F., Fico G., Tradition of use on Medicinal Species in Valfurva (Sondrio, Italy). Journal of Ethnopharmacology, 2015, sayı: 163, sayfa. 113-134.
42. İmre Z., *Toksikoloji*. İstanbul; Doyuran Matbaası; 1988. Sayfa: 61.
43. Fiume M. Z., Final Report on the Safety Assesment of Yarrow (*Achillea millefolium*) Extract. International Journal of Toxicology, 2001, sayı: 20, sayfa: 79-84.
44. gardeningknowhow.com/how to stop yarrow weeds in the garden
45. Tulus M.R., İmre S., *Eczacılık Öğrencilerine Analitik Kimya*. İstanbul; Emek Matbaacılık; 1998.
46. Ergenç N., Gürsoy A., Ateş Ö., *İlaçların Tanınması ve Kalitatif Tayini*. 4. Baskı, İstanbul; Gençlik Basımevi; 1989
47. [www.chromatographytoday.com](http://www.chromatographytoday.com)
48. Türkmen Z., Mercan S., Cengiz S., Eroin, Morfin, Kokain ve MDMA’nın Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi ile Eşzamanlı Tayini. Journal of Forensic Medicine, 2008, sayı: 22 (1), sayfa: 13-24.



## 7. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Kübra	Soyadı	Aşıkuzunoğlu Kılıç
Doğum Yeri	İstanbul	Doğum Tarihi	01/08/1975
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	35338830036
E-mail	gayeczanesi@hotmail.com	Tel	0905336645676

### Öğrenim Durumu

Derece	Alan	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora			
Yüksek Lisans			
Lisans	Eczacılık	İstanbul Üniversitesi	1996
Lise	Matematik	Erenköy Kız Lisei	1992

#Başarılmış birden fazla sınav varsa(KPDS, ÜDS, TOEFL; EELTS vs), tüm sonuçlar yazılmalıdır

Bildiği Yabancı Dilleri	Yabancı Dil Sınav Notu (#)
İngilizce	

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Eczacı	Gaye Eczanesi	1989-

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Office	İyi

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

### Bilimsel Çalışmaları

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler


### Diğer dergilerde yayınlanan makaleler


Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler