

EMEL
YILMAZ

FITOTERAPİ

YÜKSEK LİSANS

2018

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

**PIYASADAKİ ALIÇ ÖRNEKLERİNİN
AVRUPA FARMAKOPESİNDE *CRA-
TAEGUS MONOGYNA*
MONOGRAFİNA UYGUNLUĞUNUN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS

Dyt. Emel YILMAZ

İstanbul-2018

T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİTOTERAPİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**PİYASADAKİ ALIÇ ÖRNEKLERİNİN
AVRUPA FARMAKOPESİNDE
CRATAEGUS MONOGYNA
MONOGRAFINA UYGUNLUĞUNUN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS

Dyt. Emel YILMAZ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA

İSTANBUL

Aralık-2018

TEZ ONAYI FORMU

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü




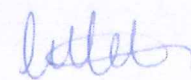
Program : Yüksek Lisans Fitoterapi

Tez Başlığı : 'Piyasadaki alıç örneklerinin Avrupa Farmakopesinde *Crataegus monogyna* monografına uygunluğunun araştırılması'

Tez Sahibi : Emel Yılmaz


Sınav Tarihi : 18.12.2018

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

	Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu)	İmza
Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Erdem Yeşilada (Yeditepe Üniversitesi)	
Tez danışmanı:	Prof. Dr. Erdem Yeşilada (Yeditepe Üniversitesi)	
Üye:	Dr. Öğr. Üyesi Etil Güzelmeriç (Yeditepe Üniversitesi)	
Üye:	Dr. Hilal Bardakçı Altan (Acıbadem Üniversitesi)	
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 21/12/2018 tarih ve 2018/23-114 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Bayram YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ÖZET

YILMAZ, E. (2018). 'Piyasadaki alıç örneklerinin Avrupa Farmakopesinde *Crataegus monogyna* monografına uygunluğunun araştırılması'. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fitoterapi, TÜRKİYE, Master Tezi, İstanbul.

'*Crataegus monogyna* folium cum flore' (Alıç yaprak ve çiçekleri) bitkisinin farmakope analizi ve fitoterapideki kullanılışı'.

Crataegus türleri (Rosaceae), içerdikleri özellikle hiperozit nedeniyle, tarih boyunca geleneksel tıp alanında çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmıştır. Piyasada alıç yaprakları ve çiçekleri gibi ürünler satılmaktadır. Bu çalışma, aktar ve baharatçılarda 'alıç' adı altında satılan, 10 adet alıç (yaprakları ve çiçekleri) örnekleri Avrupa Farmakopesi 7.0 esas alınarak araştırılmasını içerir.

Bu çalışmada *Crataegus monogyna* yaprakların ve çiçeklerin botanik özellikleri, kimyasal yapısı, biyolojik aktivitesi ve kullanılışı ile ilgili bilimsel çalışmalar literatürden derlenmiştir. Buna ek olarak İstanbul bölgesindeki 10 aktardan temin edilen örneklerin Avrupa Farmakopesi (7.0)'da bulunan mikroskobik, makroskobik özellikleri, kurutmada kayıp, bütün kül miktarı, ince tabaka kromatografisi, yabancı madde analizi ve spektrofotometri tetkikleri ile farmakopeye uygun olup olmadığı araştırılmıştır. Deneysel çalışmamız sonucunda, Avrupa Farmakopesinin belirlediği özellikler ise sadece bir numunede sağlanabilmiştir. Yani bitkinin uygunluğu ancak bitki tüm analizlerden geçer ise uygun görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Alıç, *Crataegus monogyna*, Avrupa Farmakopesi, Hawthorn, hiperozit, kalite kontrolü, monograf

SUMMARY

YILMAZ, E. (2018). Research of suitability of Hawthorn samples on the herbal market according to the *Crataegus monogyna* monograph of European Pharmacopoeia. Yeditepe University, Institute of Health Science, Department of Phytotherapy, MSc thesis, İstanbul.

“The use of *Crataegus monogyna* folium cum flore (Hawthorn) in phytotherapy and pharmacopoeial analysis”.

Crataegus species (Rosaceae), have been used historically for the treatment of various disorders in traditional medicine mainly due to its hyperoside they content. Products are sold under the name of hawthorn leaves and flowers on the market. This study aims to investigate the quality of 10 hawthorn samples purchased from herbal stores and sold as ‘Hawthorn’ according to the criteria defined in the European Pharmacopoeia 7.0.

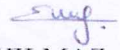
In this study, scientific studies on the botanical characteristics, chemical structure, biological activity and use of *Crataegus monogyna* leaves and flowers have been compiled from the literature. In addition, herbal drug samples were obtained from 10 herbalists in the Region of Istanbul and investigated for their suitability for the quality parameters described in the European Pharmacopoeia 7.0 by microscopic, macroscopic features, lost in drying, total ash content, thin layer chromatography, foreign matter analysis and spectrophotometry tests. As a result of our experimental work, only one sample was found to be approvable to the criteria set by the European Pharmacopoeia.

Keywords: hawthorn, European Pharmacopoeia, *Crataegus monogyna*, monograph, hyperoside

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.

Tarih: 18.12.2018

İmza: 

Emel YILMAZ

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu master programına beni teşvik eden ve aklıma bu fikri sokan değerli manevi abim Dr. Ümit AKTAŞ'a, tezimi hazırlama sürecimde bana destek olan ve beni yönlendiren değerli hocam Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA'ya teşekkür ediyorum. Kendisi her zaman benim için bir idol olacaktır.

Yüksek lisans eğitimim sürecinde değerli bilgilerini bizimle paylaşan ve bizi en iyi şekilde bilgilendirmeye çalışan hocalarım Prof. Dr. Hasan KIRMIZİBEKMEZ, Dr. Öğr. Üyesi Engin CELEP ve Prof. Dr. Ekrem SEZİK'e teşekkürlerimi borç bilirim.

Tezin başından sonuna kadar bana destek ve yardımcı olan Mehmet Ali OÇKUN'a ayrıca çok teşekkür ediyorum.

Aynı zamanda aileme ve yakın arkadaşlarıma bu süreçte beni destekledikleri için teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	
ONAY	I
ÖZET	II
SUMMARY	III
İNTİHAL	IV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	X
RESİMLER LİSTESİ	XI
ŞEKİLLER LİSTESİ	XIII
TABLolar LİSTESİ	XIV
KAYNAKLAR	
EKLER LİSTESİ	
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Botanik Bilgiler	2
2.1.1. <i>Crataegus</i> cinsinin sistematikteki yeri	2
2.1.2. Rosaceae familyasının genel özellikleri	2
2.1.3. <i>C. monogyna</i> cinsinin genel özellikleri	4
2.1.4. <i>C. monogyna</i> türlerine ait tayin anahtarı	9
2.1.5. Avrupa Farmakopesi 7.0'da geçen <i>Crataegus</i> türlerin özellikleri	14
2.1.6. <i>Crataegus monogyna</i> 'nın kayıtlı olduğu farmakopeler	17
2.1.7. <i>C. monogyna</i> türünün yayılışı ve habitatu	17
2.1.8. Tarihçesi	17
2.2. Fitokimyasal Özellikler	18
2.3. Biyoaktivite Çalışmaları	26
2.3.1. Klinik denemeler	26
2.3.2. <i>İn vivo</i> ve <i>in vitro</i> deneyler	28
2.3.3. Enzim çalışmaları	31
2.3.4. Analitik yöntemler	32
2.4. Kullanış	36

2.4.1. Tıbbi kullanımı	36
2.4.2. Endüstriyel kullanımı	37
2.4.3. <i>Crataegus</i> türlerinin geleneksel kullanımı	37
2.4.4. Preparasyonlar	38
2.4.5. Farmasötik formu	38
2.4.6. Yan etkileri ve toksisite	38
2.4.7. Kontraendikasyon	38
2.4.8. Uyarılar	39
2.4.9. Kullanım süresi	39
2.4.10. İlaç etkileşimleri	39
2.4.11. Dozaj ve standardizasyon	41
2.4.12. Araç kullanımı	41
2.4.13. Gebelik ve laktasyon	41
2.4.14. Doz aşımı	41
2.4.15. İstenmeyen etkiler	41
2.4.16. Avrupa Farmakopesi monograf çevirisi	
3. MATERYAL VE YÖNTEM	42
3.1. Bitkisel Materyaller	42
3.2. Yöntem	45
3.2.1. Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre bitkisel materyallerin analizi	45
3.2.1.1. Makroskobik analiz	46
3.2.1.2. Mikroskobik analiz	48
3.2.1.3. İnce tabaka kromatografi analizi (TLC)	49
3.2.1.4. Yabancı madde analizi	51
3.2.1.5. Nem tayini analizi	51
3.2.1.6. Kül tayini analizi	52
3.2.1.7. Hiperozit absorpsiyon ölçümü (Spektrofotometri)	53
4. BULGULAR VE SONUÇLAR	55
4.1. Makroskobik Analizi Sonuçları	55
4.2. Mikroskobik Analizi Sonuçları	57
4.3. TLC Sonuçları	65
4.4. Yabancı Madde Analizi Sonuçları	72
4.5. Nem Tayini Sonuçları	76
4.6. Kül Tayini Sonuçları	78

4.7. Hiperozit Absorpsiyon Ölçümü Sonuçları	80
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	81
6. KAYNAKLAR	85
7. EKLER	
8. CURRICULUM VITAE	90



Crataegus monogyna (Rosaceae) (35).

KISALTMALAR

PA	Proanthocyanidins (Proantosiyanidinler)
Max.	Maksimum
nm	nanometre
GAE	Gallic Acid Equivalents (Galik asit eşdeğerleri)
cAMP	cyclic Adenosine Monophosphate (Siklik Adenosin Monofosfat)
HPLC_DAD-ESI/MS	High Performance Liquid Chromatography_ Diode Array Detection-Electrospray İonization/ Mass Spectrometry (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi_Diyot Dizisi Algılama-Elektrosprey İyonizasyon-Kütle Spektrometrisi)
GC-MS	Gas Chromatography-Mass Spectrometry (Gaz kromatografi-Kütle Spektrometrisi)
CL	Chemiluminescence detection (Cl bulma cihazı)
ORAC	Oxygen Radical Absorbance Capacity (Oksijen Radikal Absorbans Kapasitesi)
DPHH	2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl
LC/MS	Liquid Chromatography/ Mass Spectrometry (Sıvı Kromatografi/ Kütle Spektrometrisi)
LC-DAD-MS	Liquid Chromatography-Diode Array Detection- Mass Spectrometry (Sıvı Kromatografi-Diyot Dizisi Algılama cihazı-Kütle Spektrometrisi)
UHPLC	Ultra High Performance Liquid Chromatography (Ultra Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)
MPLC	Medium Pressure Liquid Chromatography (Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi)
HLFE	Hawthorn Leaf Flavonoids Extract (Alıç yaprağı flavonoid ekstresi)

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. <i>Crataegi fructus</i>	2
Resim 2. <i>Crataegi folium cum flore</i>	4
Resim 3. <i>Crataegi fructus</i>	16
Resim 4. Binoküler lup	46
Resim 5. Mikroskop	48
Resim 6. TLC	49
Resim 7. Yabancı madde	51
Resim 8. Nem Tayini	51
Resim 9. Kül tayini	52
Resim 10. Spektrofotometre	53
Resim 11. Drogların sıvı hali	53
Resim 12. İleti damarları	59
Resim 13. Epidermal hücre ve örtü tüyü	59
Resim 14. Kalsiyum oksalat kristali içeren parenkimatik hücre	60
Resim 15. Kalsiyum oksalat kristali içeren parenkimatik hücre	60
Resim 16. Kollenkima	61
Resim 17. Örtü Tüyü	61
Resim 18. Papilli stigma	62
Resim 19. Polen	62
Resim 20. Prizma kristal	63
Resim 21. Sklarenkimatik hücre	63
Resim 22. Stoma ve epidermal hücre	64
Resim 23. Stoma	64
Resim 24. 254 nm püskürtülmemiş	65
Resim 25. 366 nm püskürtülmemiş	66
Resim 26. 254 nm defenilborik asit aminoetil ester ile püskürtülmüş	67
Resim 27. 366 nm defenilborik asit aminoetil ester ile püskürtülmüş	68
Resim 28. 366 nm defenilborik asit aminoetil ester ile püskürtülmüş	69
Resim 29. beyaz ışık	70

Resim 30. No 2 Drog B	74
Resim 31. No 4 Drog D	74
Resim 32. No 6 Drog F	74
Resim 33. No 7 Drog G	75
Resim 34. No 9 Drog İ	75

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Çift çenekli bitki = Dicotyledoneae	8
Şekil 2. Crataegus türlerine ait yaprak şekilleri	12
Şekil 3. Crataegus monogyna cinsinin üst-alt taban yaprak şekli	13
Şekil 4. Flavonoid formülü	20
Şekil 5. Flavon-3-ols formülü	22
Şekil 6. Prosiyanidin formülü	22
Şekil 7. Flavonlar ve Flavonoller formülleri	23
Şekil 8. Antosiyanidin ve Antosiyanin formülleri	24
Şekil 9. Klorojenik asit formülü	25
Şekil 10. Betulinik asit formülü	25
Şekil 11. Ursolik asit formülü	25
Şekil 12. Oleanolik asit formülü	25

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. <i>Crataegus</i> cinsine ait taksonların sınıflandırması	7
Tablo 2. Türkiye damarlı bitkiler kitabında bulunan <i>Crataegus</i> cinsine ait endemik türler	8
Tablo 3. Bitkisel materyallerin kaynakları	42
Tablo 4. TLC beklenen sonuçlar	50
Tablo 5. Makroskobik analiz sonuçları	55
Tablo 6. Mikroskobik analiz sonuçları	58
Tablo 7. Yabancı madde analizi sonuçları	73
Tablo 8. Nem tayini sonuçları	77
Tablo 9. Kül tayini sonuçları	79
Tablo 10. Spektrofotometrik analiz sonuçları	80
Tablo 11. Genel Sonuç	83

EKLER LİSTESİ

- EK 1. *Crataegus monogyna* monografı
EK 2. *Crataegus* türlerinin Türkiye’de dağılımı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Crataegus cinsi Rosaceae familyasının hibritleşebilen ve yaygın türlerindedir (1). Dünyanın ılıman bölgelerinde Afrika ve Asya'da yetişmektedir. Farklı *Crataegus* türleri dünyanın farklı bölgelerinde bulunmaktadır. Dünyada yaklaşık olarak 300 alıç türü mevcuttur ve bunların 17 tür ve 7 hibrit olmak üzere 24 taksonu Türkiye'de bulunmaktadır (2, 3).

Crataegus; küçük, yaprak döken meyve ağaçları ve çalılı dikenli dallardan oluşmaktadır (2). Çalı veya küçük bir ağaç olarak 5-10 m uzunluğa kadar, bazı ağaçları türler 12 metre yüksekliğe kadar büyüebilmektedir (1). Koyu kırmızı rengindeki meyvesi sonbaharın ortalarında olgunlaşmaktadır (4).

Bitkinin farklı türleri dünyada tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Özellikle kardiyovasküler rahatsızlıklarda halk arasında yaygın olarak başvurulmaktadır. *Crataegus* bitkisinin kalp rahatsızlıkları tedavisindeki yararları: cAMP bağımlı pozitif inotropiyi indükleyerek, periferik ve koroner vazodilatasyona neden olur, iskemik uyarılmış ventriküler aritmiye karşı koruma sağlar, antioksidan özelliklere sahiptir ve ayrıca anti-enflamatuar etki göstermektedir (2).

Bu çalışmada, İstanbul ilinde piyasada satılan alıç bitkisinin yaprak ve çiçek kısımlarının Avrupa Farmakopesi 7.0'daki monografıta yer alan özelliklere uygunluğunun araştırılarak halkın aktarlardan temin ettiği bitkisel droglardaki etken madde varlığı, miktarı, etkinliği ve kalite parametrelerinin ne derece uygun olduğunun ortaya konulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Bu bölümde Rosaceae familyası ve *Crataegus* türlerine ait genel botanik özellikler, yayılışı, kimyasal bileşimi, biyolojik aktivitesi, geleneksel kullanımı, yan etkileri, toksisitesi ve etkileşimleri hakkında bilgiler verilecektir.

2.1. Botanik Bilgiler

2.1.1. *Crataegus* cinsinin sistematikteki yeri (1, 34)

- Bölüm: Spermatophyta
- Alt bölüm: Angiospermae
- Sınıf: Magnoliatae
- Altsınıf: Rosoidae
- Takım: Rosales
- Familya: Rosaceae
- Alt Familya: Maloideae
- Cins: *Crataegus*

2.1.2. Rosaceae familyasının genel özellikleri



Resim 1. *Crataegi fructus* (33).

Rosaceae familyası:

Bitkiler otsu veya odunlu, çalı veya ağaçtır. Çoğu çok yıllık, bazıları tek yıllıktır. Bazı bitkiler dikenlidir; örneğin bunlar yüzey dikenli (*Rosa* ve *Rubus*) veya gövde dikenli (*Prunus* ve *Crataegus*) biçimindedir. Aralarında bazıları tırmanıcı olarak bulunmaktadır. Bazı türleri kışın yaprak döker, bazıları ise kalıcıdır. Alternan dizilmiştir, nadiren karşılıklıdır. Yapraklar tam veya pennattır. Stipula yaprak sapının tabanıyla birleşmiştir. Çiçekler aktinomorf, hermafrodit, nadiren monoiktir. Aynı zamanda büyük ve gösterişlidir. Tozlaşma için çok güzel renklere sahiplerdir. *Rosa* hariç çoğunda karpelleri çevreleyen bir nektaryum halkası bulunmaktadır. Bu halka ya serbest ve dışta (*Rubus*) bulunur ya da filamentlerle saklanmış durumda (*Geum*) bulunur. Yani uzun dilli böcekler için uygundur. Genelde protandri hakimdir ve entemogam bitkilerdir. *Poterium*, bazen rüzgarla tozlaşır, anemogamdır. Bir başcık veya spika meydana getirmiş olan çiçekleri çok indirgenmiştir. Petal ve nektaryum yoktur (22, 24).

Rosaceae çiçekleri perigin veya epigindir ve genelde hipantiyum bulunur. Kaliks beş sepalli ve sepaller alternan şekilde dizilmiştir. Çoğu zaman beş üyeden oluşan bir epikaliks bulunur. Vertisillat şeklinde dizilmiştir ve sepale benzer. Bazen beş lob halindedir. Petal sayısı beştir. Kültür ise üç veya dört katı olabilir. Mavi dışında her renkte görülebilir. Stamenler petal sayısı kadar veya iki, üç, dört katı olabilir. Anterler boyuna yarıyla açılır ve çok sayıda polen dağılır. Karpel çok sayıda ve serbesttir. Prunoideae'da bire indirgenmiştir. Her karpelde anatrop iki ovül bulunmaktadır. Meyve etli veya kuru iken, nuks, drupa ya da folikül tipindedir. Genelde agregat meyve taşırlar. Tohumlarda endosperma yoktur. Besin maddeleri kotiledonlarda toplanmıştır (22, 24).

2.1.3. *C. monogyna* cinsinin genel özellikleri



Resim 2. *Crataegi folium cum flore* (40).

Drog: *Crataegus monogyna*, folium cum flore

Crataegus Rosaceae familyasındandır ve alt grubu ise Maloideae'dır. Hibritleşme yeteneği olan bir gruptur (1, 20). *Crataegus* türleri özellikle *Sorbus*, *Pirus*, *Rubus* ve *Rosa* türleri ile hibritleşmektedir. Bu durum Kuzey Amerika'da belirgindir (20, 29). Hepsinde bazal kromozom 17 mevcuttur. Bazı türler ağaçsı, diğerleri ise 12 metre yüksekliğe kadar büyüebilmektedir (1).

Crataegus, Yunanca 'kratos' kelimesinden gelir ve anlamı sert odun demektir. *Crataegus* ağaç ve çalılar grubunu oluşturur (1). Alıç yaprağı ve çiçeği kurumuş çiçek taşıyan *Crataegus monogyna* dallarından oluşmaktadır (11). Alıç; yaprak dökken ve dikenli ağaçlar veya orman içinde bulunan, baharda bol ve göze çarpan demet çiçekleri bulunan, sonbaharda ise sarı, turuncu veya kırmızıya çalan meyveleri olan, loblu yaprakları ve meyveleri gibi aynı renklere bürünen, düşen yaprakları olan bir bitkidir (3).

Crataegus bitkisi kuzey ılıman bölgelerinde bulunmaktadır ve 300 civarı türü mevcuttur. Bu bitki aynı zamanda çit olarak da kullanılmaktadır (1).

Crataegus monogyna, Rosaceae familyasının yaygın türlerindedir ve Avrupa, Afrika ve Asya'da yetişmektedir (4). *Crataegus* türlerinin çoğunun yaprakları iki yapraklı brakteden oluşmaktadır. Sapları ise dalları karşılar. Yaprakları alternan, basit, 15 mm-5 cm uzunluğunda, tüysüz, geniş ovat veya obovat ve dişli kenarlarında üç ile yedi lob mevcuttur (1, 20, 24).

Çiçekler korimbusler halinde, beş parçalıdır ve epikaliks bulunmamaktadır.

Hipantiyum karpeller ile birleşmiştir ve beş ile onikili kümelerde büyümektedir (1, 20, 24).

Renkleri ise beyazdan pembeye, pembeden kırmızıya dönüktür ve monoiktir. Çiçeklerin kokuları tarafından çekilir ve böcekler tarafından döllenir. Oval sahte meyveleri, alıç bitkisinin meyveleri olarak bilinir. Bunlar ilk görüldüğünde yeşil-kırmızı olurlar, sonradan kırmızıya dönerler ve devamında koyu kırmızı renk alırlar (1). Petaller beyaz veya pembe renkte olup, genellikle kalıcı sepallerden daha uzundur. Stamenler beş ile yirmi-beş kadardır. Karpeller bir ile beş arasındadır. Karpeller en azından tabanda iç kenarlar ile birleşmiştir. Meyve drupamsı, sarı, kırmızı, koyu mor veya siyah renktedir ve genellikle yumuşak ve etlidir. Sert endokarp ise bir ile beş arasındadır (20, 24). Beyaz etli kısımlarında bir veya iki meyve mevcuttur (1).

Bir çalışmada *Crataegus monogyna* bitkisinin yeni dikilen çitlerde sürgün büyümesinde pozisyon etkileri ve kesim zamanları araştırılmıştır. Toplam sürgün uzunluğu kesimde etkilenmiştir. Genel anlamda, dikey ve yatay kesim kombinasyonu uzun boylu, büyük tomurcuk uçlu sürgünler üretmiştir. Kesim zamanı çok önemlidir. Yazın yatay kesim yapıldığında daha az fakat daha uzun sürgünler verirken yazın dikey kesim yapıldığında diken eğimli sürgünler vermektedir. Kışın dikey kesim yapıldığında yaza göre daha uzun sürgünlere neden olmaktadır ve diken eğimlilerin sayısını azaltmaktadır. Çiftlik çitlerinin yönetim türleri farklı büyüme parametreleri tarafından karakterize edilebilmektedir. Manuel kesim çitler çok sayıda kısa sürgünler oluşturup, birim alan başına daha fazla yaşlı odun oluşmaktadır ve budanmayanlar veya kesim yapılmayanlar ise daha büyük yaprak ve daha uzun çitlere sahiptirler. Bununla birlikte kısmen *Gallium aparine* L. istila edilmesinden kaynaklanıyormuş gibi yazlık kırbaç çitleri daha küçük

bir yaprak alanı ile karakterize edilmiştir (5). *Crataegus monogyna* bodur ve odunlar içinde 550 m yüksekliğinde oluşmaktadır ve birçok toprakta en sık görülen çalıdır. Aynı zamanda çalılarda yaygın şekilde dikilmektedir. Bazen çitler alışkanlıktan ötürü sadece üst tarafından kesilir veya kenarlarından kesim yapılır ki böylece yukarıya doğru uzayabilsinler. Çitlerin geleneksel kesim zamanı temmuz ayında saman ve mısır hasatları arasındaki ve sonbaharın başlarında, işin rahat ve çitlerin ulaşılabilir olduğu dönemdir. Üstelik mekanik çit makinalarının gelmesiyle ve yeni bitkilerin, sonbahar ekili yağlı tohumlu kolza gibi, hasat bitiminden sonra çitler genellikle kesilmektedir. Ancak çiftçilere tavsiye edilen çitlerin döşemelerini ocak veya şubat aylarında yapmaları ve böylece vahşi hayatı minimum şekilde rahatsız etmeleridir. Çit kesimlerindeki farklı yöntemlerin çit büyümesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Mevcut bilgi, deneyimden ziyade tecrübe ve gözlem üzerine yapılan araştırmalardan alınmıştır. Burada ilk iki sene büyüme veya yeni dikilen çitlerin mevsim etkileri ve kesim pozisyonu araştırılmıştır (5).

Geleneksel tarıma açık çiftçilik sistemlerinde *Crataegus monogyna* bitkisi her yıl sert budanmış olmakla birlikte hem zirai kimyasallara, hem kök bozulmalarına maruz kalmıştır. *Crataegus monogyna*'nın rahatsızlığa, arsızlığa ve hasar sonrasında tekrar toparlanma kabiliyetine karşı toleransı, onu İngiltere'de hem başarılı, hem tercih edilen bir bitki yapmıştır. Yine de modern çiftçilikte nasıl hayatta kalabileceği bir endişe uyandırmaktadır. Huntingdonshire'da, 1974'teki kötü kaliteli çitler, 1984'te kaybolmuştur. Bu kayboluşun, 'yoğun ekilebilir kültürlerden' dolayı, sürekli sert düzeltme ve olası ara sıra herbisit tedavisi ve yanmaya dayalı olduğu düşünülmektedir. Bazı stok çitlerin çiftliklerde yönetim ve stok hasarından dolayı 'kötü durumda' olduğu gözlemlenmiştir. Diğer yandan yoğun ve verimli çiftliklerde, çitler aktif olarak yönetilmiştir.

Sonuç olarak kesim pozisyonu ve zamanlamanın toplam sürgün büyümesinde hiç bir etkisi olmadığı, fakat bileşenleri etkilediği görülmüştür. Yani bitki başına sürgün büyüme ve sürgün sayısı anlamına gelmektedir (5).

Türkiye damarlı bitkiler kitabında *Crataegus* cinsi 24 takson ile tanımlanmıştır (30).

Tablo 1. *Crataegus* cinsine ait taksonların sınıflandırılması

1. <i>ambigua</i>	13. <i>peshmenii</i>
2. <i>azarolus</i>	14. <i>pseudoheterophylla</i>
3. <i>caucasica</i>	15. <i>rhipidophylla</i>
4. <i>christensenii</i>	16. <i>tanacetifolia</i>
5. <i>heterophylloides</i>	17. <i>turcicus</i>
6. <i>laevigata</i>	18. <i>x bornmuelleri</i>
7. <i>longipes</i>	19. <i>x browicziana</i>
8. <i>meyeri</i>	20. <i>x rubrinervis</i>
9. <i>microphylla</i>	21. <i>x sinaica</i>
10. <i>monogyna</i>	22. <i>x subsphaerica</i>
11. <i>orientalis</i>	23. <i>x yosgatica</i>
12. <i>pentagyna</i>	24. <i>x yaltirikii</i>

Türkiye’de *C. monogyna*’nın *C. monogyna* ssp. *monogyna* ve *C. monogyna* ssp. *azarella* olmak üzere iki alt türü bulunmaktadır (21).

Anadolu’da *Crataegus* cinsine ait 21 takson, 17 tür altında toplanmıştır ve bu taksonların altısı endemiktir (20, 24). Aynı zamanda Türkiye’de yeni *Crataegus* türleri de bulunmuştur (25). Bunlar *Crataegus peshmenii* ve *Crataegus christensenii* türleri, *Crataegus rhipidophylla*’dır. *Kutahyaensis* alttürüdür (37). Dolayısıyla Türkiye damarlı bitkiler kitabında *Crataegus* cinsine ait 10 tane endemik tür mevcuttur (30).

Tablo 2. Türkiye damarlı bitkiler kitabında bulunan *Crataegus* cinsine ait endemik türler (30).

1. <i>christensenii</i>	6. <i>turcicus</i>
2. <i>heterophylloides</i>	7. <i>x bornmuelleri</i>
3. <i>peshmenii</i>	8. <i>x browicziana</i>
4. <i>kutahyaensis</i>	9. <i>x yosgatica</i>
5. <i>tanacetifolia</i>	10. <i>x yaltiriklii</i>

Crataegus kapalı tohumlular ailesinin Magnoliopsida grubuna aittir (Çift çenekli bitkiler = Dicotyledoneae) (34).



Şekil 1. Çift çenekli bir bitki = Dicotyledoneae (34).

2.1.4. *Crataegus monogyna* türlerine ait tayin anahtarı

Crataegus türleri ayırım anahtarı (20, 24):

1. Stiluslar 3-5; meyve 3-5 endokarplı
 2. infloresens gevşek; pedunkul ve pediseller uzun
 3. Yaprak tabanı turunkat veya geniş kuneat;
 1. *pentagyna*
 3. Yaprak tabanı dar kuneat veya kuneat; loplara laminadan dar açılı şekilde ayrılıyor
 2. *davisii*
 2. İnfloresens sık; pedinkul ve pediseller kısa
 4. Yaprak salgı tüylü- testere dişli
 5. Yaprak 1,5- 2,5 (-5 cm) , seyrek villoz, yeşil
 3. *tanacetifolia*
 5. Yaprak 3-5 cm, sık, gri-villoz
 4. *x bornmuelleri*
 4. Yaprak salgı tüysüz
 6. meyve kırmızımsı-turuncu, endokarplar (4)-5; kaliks meyvede geriye dönük
 5. *orientalis*
 6. meyve kırmızı; endokarplar (2-)3-4; kaliks meyvede arada yayılmış
 6. *szovitsii*
 1. stiluslar 1-3; meyve 1-3 endokarplı
 7. stiluslar 2-3; meyve sarı veya turuncu, 2-3 endokarplı
 8. dallar dikensiz; meyve 15-25 mm çapında
 7. *pontica*
 8. dallar dikenli; meyve 12-18 mm çapında
 8. *aronica*
 7. stiluslar 1-2; meyve kırmızıdan mora değişen renklere(veya renk bilinmiyor) 1-2 endokarplı

9. yaprak alttaki loplari hemen hemen orta damarda veya oldukca yakininda parçalanmiş

10. yaprak üst yüzü kalıcı zayıf tüylü, loplari en fazla hafifçe serrat; çiçekler 8-15 mm çapında

16. monogyna subsp.azarella

10. yaprak üst yüzü olgunlukta çıplak, loplari derin serrat; çiçekler yaklaşık 17 mm çapında

14. stevenii

9. yaprak loplari orta damara kadar parçalanmamış

11. stiluslar 2; meyve 2 endokarpli

12. infloresens çıplak; yapraklar çıplak veya orta damarın alt yüzünde biraz tüy mevcut

13. yaprak 3 loplu, tabanı dar kuneat; meyve ovoid-elipsoid, 6-8 mm çapında

9. sinaica

13. yaprak genellikle 5-7 loplu, tabanı geniş kuneat; meyve küremsi 8-12 mm çapında

12. atrosanguinea

12. infloresens ve yapraklar (özellikle alt yüzeyleri tüylü)

14. çiçekli sürgünlere ait dar kuneat; meyve ovoid küremsi

10. meyeri

14. çiçekli sürgünlerde yapraklar geniş kuneat; meyve elipsoid

11. dikmensis

11. stilus 1; meyve 1 endokarpli

15. yapraklar 1-3 cm; meyve dik sepalli

17. microphylla

15. yaprak genellikle 3 cm'den uzun, meyve geriye dönmüş sepalli

16. yaprakların alt yüzü yeşil, en azından alt loplari dış kenar uzunluğunun yaklaşık yarısı boyunca serrat; meyve koyu mor

13. curvisepala

16. yaprak alt yüzü yeşil veya mavimsi-yeşil, şayet yeşilse loplar derin değil veya dişlere benzer, loplar yalnızca tepede serrat; meyve kırmızı, kahverengimsi kırmızı veya rengi bilinmiyor

17. verimli sürgünlerdeki yapraklar genellikle 5 loplu, üst loplar genellikle dar yarıklı

16. monogyna

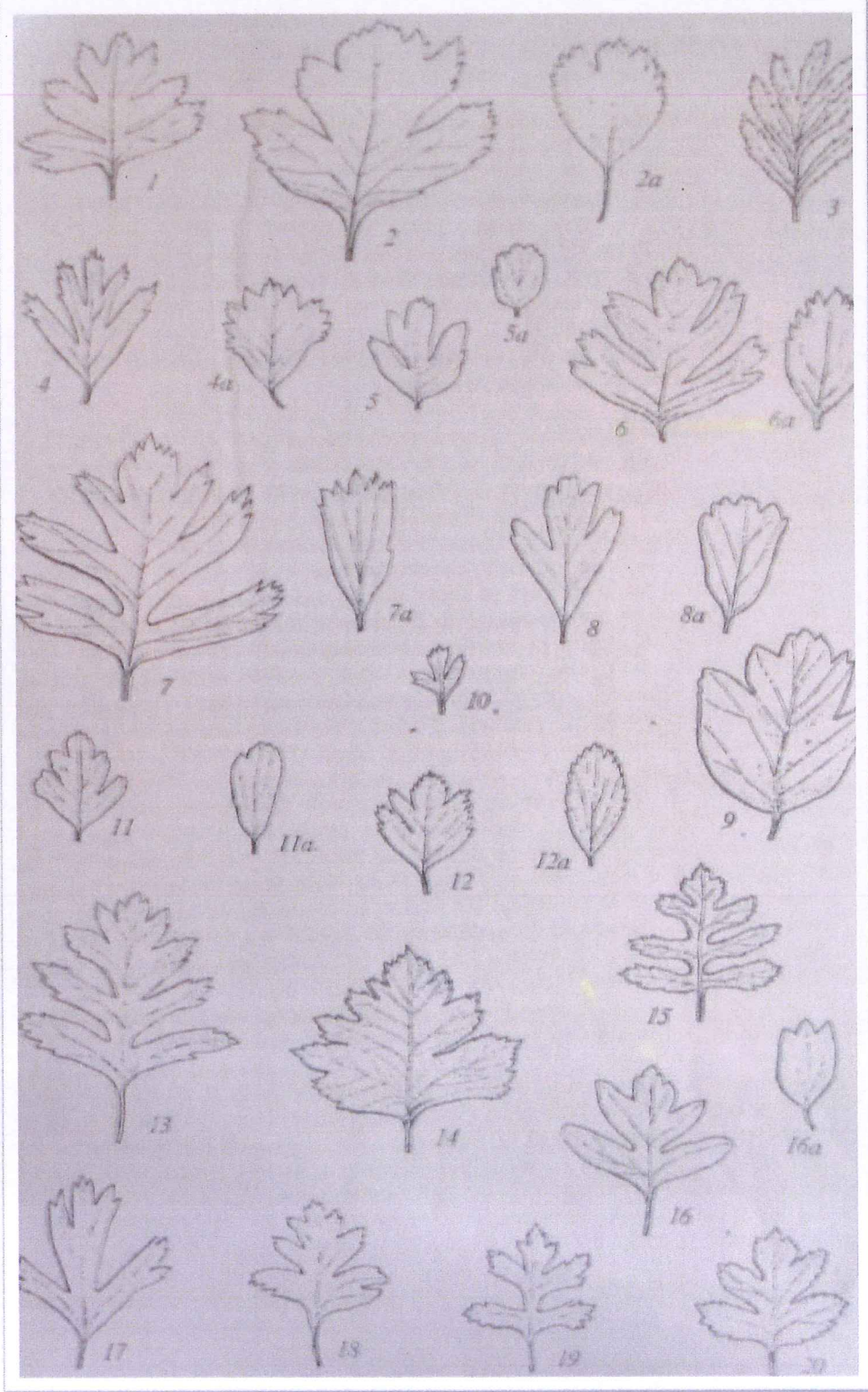
17. verimli sürgünlerdeki yapraklar 3 loplu veya loplar dişlerle yer değiştirmiş

18. yaprak alt yüzü yeşil, hafifçe 3 loplu veya loplar dişlerle yer değiştirmiş

9. sinaica

18. yaprak alt yüzü mavimsi yeşil, 3 derin loplu

15. pseudoheterophylla



Şekil 2. *Crataegus* türlerine ait yaprak şekilleri (20).



Şekil 3. *Crataegus monogyna* cinsinin üst-alt taban yaprak şekli (32, 31).

2.1.5. Avrupa Farmakopesi 7.0' da geçen *Crataegus* türlerin özellikleri

Familya (21):

Rosaceae

Crataegus species diğer lisanlarda şöyle geçmektedir:

Almancada Weisdornn, Fransızcada Aubepine ve İngilizcede Hawthorn.

Kullanılan kısımları:

yaprak ve çiçek = *Crataegi* folium cum flore

Meyveleri = *Crataegi* fructus

Türler (15, 21):

- *Crataegus monogyna*
- *Crataegus laevigata*
- *Crataegus oxyacanthoides* ve bunların hibritleri
- *Crataegus pentagyna*
- *Crataegus nigra*
- *Crataegus azarolus*

Çiçeklenme zamanı: mayıs-haziran ayları: hasat edilerek droğu hazırlanır.

Karakteristik özellikleri: çiçekleri kendine özgü, hafif bir kokuya sahiptir. Yapraklar hafif kinin acılığında ve astrenjandır.

Yayılış:

Rosaceae familyasının *Crataegus* cinsinden yaklaşık 300 yabancı türü içeren dikenli çalılar veya küçük ağaçlardır. Anayurdu kuzey ılıman iklim kuşağıdır. *C. azarolus* Doğu Akdeniz Bölgesi'nde ve *C. nigra* ise Hırvatistan, Slovenya, Macaristan ve Bosna Hersek'te yayılış gösterir. Droğun bir kısmı kültürü yapılarak da temin edilir. Daha çok Doğu ve Güneydoğu Avrupa ülkelerinden ihraç edilmektedir (21). 2-5 m boyunda, orta büyüklükte çalılar veya 10 m'ye kadar uzayan ağaçlar şeklindedir. Dalları kısa olmakla birlikte çok dallanmıştır. Üç loplu olan yaprakların üst yüzü koyu yeşil, alt yüzü ise mavimsi-yeşildir. Yaprak kenarları düzgün olmayan testere dişlidir (21).

C. laevigata'nın yaprağı üçte biri kadar lopludur ve lopların kenarları yaprak sapına kadar dişlidir. Çiçeklerin beyaz renkli ve kısa sürede dökülen petalleri vardır.

Crataegus laevigata'nın dişi organı ise iki üç parçalıdır.

Meyveler koyu kırmızı renklidir. *C. nigra*'nın meyveleri ise parlak ve siyah renklidir.

C. azarolus'un meyveleri bu türlerin meyvelerinden daha büyüktür ve sarıdan kahverengiye kadar dönen renklerde. Tadı ise muşmulayı andırmaktadır (21).

Ülkemizde 21 tür *Crataegus* bulunmaktadır. Bazı türler yetiştiği bölgelere göre süs bitkisi olarak veya dikenli olduklarından dolayı bahçede çit olarak kullanılmaktadır. Bazı türlerinin meyveleri çocuklar tarafından yemiş olarak yenilir. Bundan dolayı bitki 'Yemişen' olarak da adlandırılır. Köy pazarlarında ise sonbahar aylarında ipe dizilmiş olarak satılmaktadır (21).

Türkiye'deki türler (21):

C. monogyna:

10 m'ye kadar büyüyen, dalları dikenli, beyaz çiçekli bir ağaçtır. Meyveleri 6-10 mm çapında, bir ile üç tohumlu, esmer kırmızı veya kırmızı renklidir. Batı ve Güney Anadolu'da yaygın bir bitkidir. *C. monogyna* ve *C. laevigata* Avrupa'nın her yerinde yayılış gösteren türlerdir. *C. monogyna*'nın yaprakları derin lobludur ve yaprak kenarlarının dişleri yaprak sapına kadar ulaşmaz. *C. monogyna*'nın dişi organı (ginekeum) tek parçadır. Meyveler kırmızı renklidir (21). Diğer isimleri: Beyaz Diken (Akdiken), Ekşi Muşmula, Edran, Geviş, Yemişen (21).



Resim 3. *Crataegi fructus* (36).

C. pentagyna:

3-8 m'ye kadar uzayan, dalları dikenli bir ağaçtır. Meyvelerinin siyah veya kırmızımsı siyah renkli ve üç ile beş çekirdekli olması ile *C. monogyna*'dan ayrılır. *C. pentagyna* Balkan Yarımadası'na özgüdür. Kuzey Anadolu bölgesi ormanlarında yetişir.

C. pentagyna'nın dişi organı beş parçalıdır ve meyveler siyah renkten mora kadar değişebilmektedir (21).

C. orientalis:

3-5 m boyunda küçük bir ağaçtır. Yaprakları üç ile yedi loplu ve yatık tüylüdür. Meyve 20 mm kadar çapında, dört beş çekirdekli ve kırmızımsı turuncu renklidir. Bütün Anadolu'da yaygın bir türdür. Meyveleri yemiş olarak tüketilir. Diğer ismi ise Geyikdeni'dir (21).

C. tanacetifolia:

8-10 m boyunda bir ağaçtır. Meyve 20 mm çapında, beş çekirdekli ve sarı renklidir. Bu türün de meyveleri yemiş olarak tüketilir. Özellikle Kuzey Anadolu bölgesinde yaygındır (21).

2.1.6. *Crataegus monogyna*'nın kayıtlı olduğu farmakopeler

Crataegus monogyna'nın kayıtlı olduğu Farmakope ve Monograflar (27, 28): Alman Farmakope, Avrupa Farmakope, Belçika Farmakope, Çin Farmakope, Fransız Farmakope, İngiliz Bitki Farmakope, İsviçre Farmakope, Macar Farmakope, Türk Kodeksi, Escop Monografları ve Komisyon E Monografları'dır.

2.1.7. *C. monogyna* türünün yayılışı ve habitatu

Türkiye alıçın genetik merkezidir ve doğal yetişen alıç türleri geniş bir dağılıma sahiptir. Çit olarak kullanılan bu bitki Avrupa'da yetiştirilir (1). Türkiye, Kuzey Avrupa'ya, Asya'nın ılıman bölgelerine, Kuzey Afrika'ya, Kuzey Amerika'ya, Güney Amerika'ya, Çin ve Hindistan'a dağıtılan türlerin atasıdır (3, 1).

Alıç daha çok dünyanın ılıman bölgelerinde bulunurken, yüksek oranda türleri olduğundan tanınması güç bir bitkidir (3). Farklı *Crataegus* türleri dünyanın farklı bölgelerinde yetişmektedir (3). Dünyada ortalama 300 tür alıç mevcuttur ve bunların 21 türüne ise Türkiye'de rastlanabilmektedir (2, 3, 21). *C. monogyna* Türkiye'nin kuzeydoğusu hariç hemen her yerde yetişmektedir (21). Türkiye'de görüldüğü iller: Tekirdağ, İstanbul, Ankara, İzmir, Aydın, Muğla, Antalya, Samsun, Konya (20, 24).

Dünya çapında böyle zenginlikte bir tür çeşitliliğinin nedeni kuşlar ile diğer hayvanlar ve onların dağıttığı tohumlardır (3).

Yeryüzünde 115 kadar cins, 3200 kadar tür, Anadolu'da ise 35 cins, 250-300 civarı tür yetişmektedir (22, 24).

2.1.8. Tarihçesi

Geçmiş zamanlarda insanların alıçı besin kaynağı olarak kullandıklarına dair kanıtlar bulunmaktadır. 'Hawthorn' ismi Anglosakson 'haegthorn'dan geldiği düşünülmektedir (2). Ondokuzuncu yüzyılda İrlandalı Doktor Green, alıç kardiyovasküler rahatsızlıkların tedavisinde 'mucize çare' olarak adlandırmıştır. 1894'teki ölümünden sonra kızı, onun meşhur tedavisini açığa çıkarmıştır. 1896'da Chicago'dan Dr. Jennings ilk tanınmış makalesini 'kalbin majör çaresi'ni yazdı. 20'nci yüzyılda ise alıç kardiyovasküler ajan olarak tanınmaya başlanmıştır (2).

Bitkinin türleri tıbbi alanda dünya çapında kullanılmaktadır. Genel olarak kardiyovasküler rahatsızlıklarda başvurulmaktadır. *Crataegus* bitkisinin kalp rahatsızlıkları

tedavisindeki yararları: cAMP bağımlı pozitif inotropiyi indükleyerek, periferel ve koroner vazodilatasyona neden olur, iskemik uyarılmış ventriküler aritmiye karşı koruma sağlar, antioksidan özelliklere sahiptir ve anti-enflamatuvar etkiler sergilemektedir (2).

Birçok bitki uzmanı *Crataegus* ekstrelerinin kompleks aktif bileşenlerinden dolayı farklı alanlarda kullanılabilmesine inanmaktadır. Yani bir başka deyişle 'sinerji etkisi' olduğunu düşünmektedirler (2).

Alıç yaprakları, çiçekleri ve meyveleri yüksek oranda oligomerik prosiyanidinler ve flavonoidler içermektedir. Bunlar farmakolojik etkilerinden sorumlu olan bileşenlerdir. En çok araştırılan alıç ekstreleri ise WS 1442 ve LI 132'dir. Alıç ekstresi üzerinde yapılan farmakolojik çalışmaların çoğu *in vitro* ve hayvan deneyleridir. Birkaç *in vivo* deney ise fizyolojik etkiler göstermiştir (6).

2.2. Fitokimyasal Özellikler

Crataegi folium cum flore (Yaprak/ çiçek droğunun) etkin maddeleri (21):

Oligomerik prosiyanidinler:

%1-4 oranındadırlar. İçerdikleri kateşin ve epikateşin monomerleri çoğunlukta olmak üzere flavan-3-ol'lerin: 4,8- tek bağı aynı zamanda 4,8-, 4-6- çift bağı dimerleri ve trimerlerinden heksamerlerine kadar bulunurlar.

Flavonoidler:

% 0,3-2,5 oranındadırlar. Flavonoid profili türlere özgüdür. Avrupa Farmakopesi'ne göre, hiperozit üzerinden hesap edilmiş miktarı % 1,5'dan az olmamalıdır. Ana bileşenler olarak hiperozit ve rutozit başta olmak üzere glikozilflavonlar: Viteksin, viteksin-2''-O-ramnozid, bunun 4''-asetil türevi ve bir dihidroflavonol olan taksifolin başlıcalarıdır.

Hidroksisinnamikasidi türevleri:

Kafeoilkinik asit türevleri başlıcalarıdır.

Nötral polisakkaritler

Triterpenler

Biyojenik aminler

Steroller

Aminopürinler

***Crataegi fructus* (meyve droğunun) etkin maddeleri (21):**

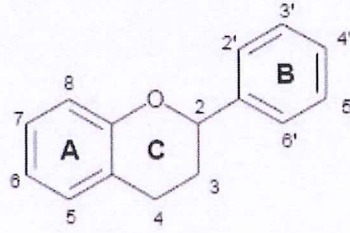
Oligomerik prosiyanidinler:

% 0,4-2,9 oranındadırlar. Avrupa Farmakopesi'ne göre prosiyanidinlerin siyanidinklorit üzerinden hesap edilmiş miktarı % 1'den az olmamalıdır.

Flavonoidler:

% 0,05-0,15 gibi çok düşük oranlardadır. İçeriklerinde çoğunlukla hiperozit olmak üzere glikozilflavonlardan eser miktarda viteksin, aynı zamanda çok küçük miktarlarda viteksin-2''-0-ramnozit bulunur.

- **Flavonoidler**



Flavonoid skeleton

Şekil 4. Flavonoid formülü

Alıç geleneksel bir tıbbi bitkidir ve ilaç olarak kalp atışı, yüksek kan basıncı, göğüs ağrısı, damar sertleşmesinde ve konjestif kalp zayıflığında kullanılmıştır. Alıç veya alıç yaprakları ekstresi farklı flavonoid altgrupları içermektedir. Flavonlar ve flavonollerde bunlara dahildir. Şimdiye kadar 60'dan fazla flavonoid alıç yaprakları ve çiçeklerinden ayrıştırılmış ve teşhis edilmiştir. Bunlar ağırlıklı olarak apigenin türevleri, luteolin, kaempferol, kersetin ve naringindir (7). Bugüne kadar 33 farklı flavonoid netleştirilmiş ve bunlara 20 flavon ve 13 flavonol türevleri dahildir (2).

Flavonoidler:

Alıcın ana bileşenleri flavonoidlerdir; viteksin, viteksin-2''ramnozid, hiperozit, rutin, yaklaşık olarak % 3 oligo-ve polimerik B tipi prosiyanidinler, triterpenler, fenolik asitler, aminler, ksantinler ve polisakkaritler. İşlevsel bakış açısından flavon-C-glikozitler ve oligomerik prosiyanidinler ana aktif bileşenler olarak görülmüştür (11). Polifenolik bileşiklerin bir sınıfı olan flavonoidler bitki dünyasında mevcuttur. Altılı aromatik halkadan iki adet bulunur (A-C), üçlü karbon zincir tarafından her ikisi de bağlanır ve böylece üçüncü halka siklize edilmek için oluşur.

B halkanın üçlü karbon zincir ile bağlantısına bağlı olarak (2, 3 veya 4 ile pozisyonuna bağlı olarak) flavonoidler flavonlara, flavonollere, flavanonlara, flavanlara, antosiyanidinlere, izoflavonlere, neoflavonlere ve kalsitonlara ayrılır. Sayısız farmakolojik özelliklerinden ötürü, antioksidan kapasitesi ve protektif aktivitelerinden dolayı flavonoidler en çok araştırılan sekonder bitki metabolitleridir (4).

Alıç meyve ve yaprakları bol miktarda flavonoid ve prosiyanid içermektedir (3, 11). Bunlar vazokonstriksiyonu engeller ve aktif olarak kan damarlarını genişletir. Yapraklardaki flavonoid türevlerine epikateşin ile kateşin de dahildir (2).

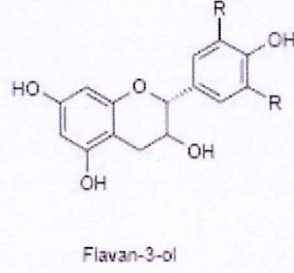
Genel olarak flavonoidler, özellikle flavonoller ve flavonlar, bol miktarda çiçek tomurcuklarında bulunmaktadır (4). Alıç çiçekleri ve yaprakları meyvesinden daha fazla flavonlar içermektedir (13). Sonuç olarak bitkinin farklı kısımlarında, yani çiçekleri, yaprakları, kabuğu, meyveleri ve tohumlarında polifenoller mevcuttur (10).

Yaprakları, çiçekleri ve meyveleri bio-flavonoidlere benzer kompleksler taşımaktadır ve bunların aslında bitkinin kalp hareketlerinden sorumlu olduğu görülmektedir. Alıç bitkisinde bulunan bio-flavonoidlere oligomerik prosiyanidinler, viteksin, kersetin ve hiperozit dahildir (1). Bu bileşenlerin kardiyovasküler sistem üzerindeki hareketi yaprak ve çiçek ekstraktlarının gelişimine sebep olmuş ve böylece Avrupa'da geniş ölçüde kullanılmaya başlanmıştır (1).

Alıç formülasyonu genelde 4-30 mg flavonoid içerek şekilde standardize edilmektedir (hiperozit olarak hesaplanır) veya 30-160 mg prosiyanidin içerecek şekilde standardize edilir (epikateşin olarak hesaplanır) (26).

Alıç bitkisinde, kapiler zone elektroforezi, HPLC ve spektrofotometri analizlerinde yapraklarda yüksek seviyede flavonoidler (rutin, viteksin, viteksin-2''O-ramnozid ve hiperozit) görülmüştür. Çiçeklerin olgunlaşmış meyveler ile kıyaslandığında yüksek seviyede tokoferol taşıdığı, askorbik asit ve iyi bir n-6/n-3 yağ asit oranı gösterdiği görülmüştür. Olgunlaşmamış meyvelerin ise genel olarak en yüksek çoklu doymamış yağ asitleri içerdiği tespit edilmiştir (4).

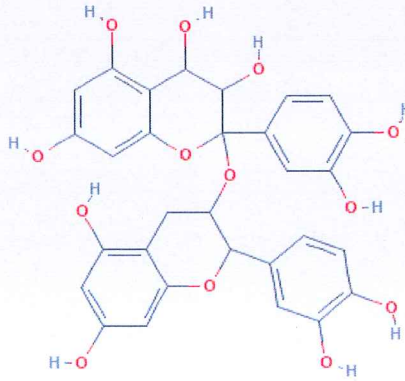
- **Flavan-3-ol'ler**



Şekil 5. Flavon-3-ols formülü

Flavan-3-ol bileşikleri diortohidroksil (kateşol) grubu B-halkasında en çok ortak flavonoidler arasındadır. C-2 ve C-3 kiral merkezleri üzerinde 4 stereoizomer, kateşinler ve epikateşinler mümkündür. Monomer olarak epikateşin bolca bitkide bulunurken kateşin minor bileşen olarak hava bitkilerinde ve hücre süspansiyon kültürlerinde bulunmuştur (4).

- **Prosiyanidinler**



Şekil 6. Prosiyanidin formülü

Kateşinler ve epikateşinler genelde bitkilerde dimer, trimer ve oligomerik yapılar oluşturabilmek için oksidasyon reaksiyonlarına maruz kalırlar. Bunlar ise prosiyani-

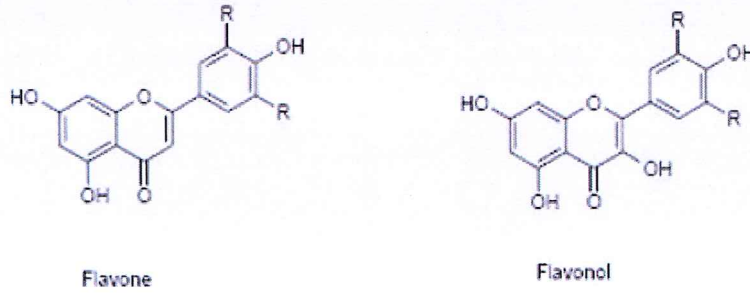
dinlerdir. *Crataegus monogyna*'nın farklı parçalarından izole edilmiş dimerik kateşinler (prosiyanidinler) B2, B4 ve B5'dir. Bitkide epikateşin trimerik ve tetramerik de bulunmuştur (4).

Klinik denemelerde en çok çalışma yapılan alıç ekstreleri WS 1442 ve LI 132'dir. WS 1442 (Crataegutt olarak geçer) bir yaprak ve çiçek ekstresidir ve yüksek oranda prosiyanidinler içermektedir (%18,75'e standardize edilmiş). LI 132 (Faros olarak adlandırılır) yaprakları, çiçekleri ve meyvelerinden hazırlanmış ve % 2,2'ye kadar flavonoidlere standardize edilmiştir (4).

Fitoterapide PA içeren bitkisel ürünler antioksidatif, antimikrobiyal, antiviral, antimitojenik ve yara iyileştirici özellikleri nedeniyle geniş çaplı kullanılmaktadır; PA'nın aynı zamanda vasküler ve kardiyak sistem üzerinde kayda değer olumlu etkileri olduğu belgelenmiştir. Fitoterapide PA içeren en çok kullanılan bitki alıç yaprağı ve çiçeğidir.

Avrupa'da satışlarda en yüksek gelir elde edilen bitki ve tam lisanslı ilaçtır (11). PA'nın aynı zamanda antioksidan, serbest radikal temizlemesi, anti- enflamatuvar etkisi, damar rahatlatan etkisi ve hipolipidemik özellikleri mevcuttur (3).

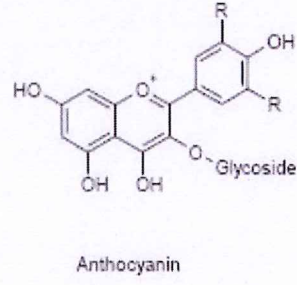
- **Flavonlar ve Flavonoller**



Şekil 7. Flavon ve Flavonol formülleri

Crataegus monogyna bitkisinde B-halkasında bir dizi flavonlar ve flavonoller kateşolik parçaları ile izole edilmiştir. Hiperozit ise çiçeklerin major bileşenlerden biridir (4).

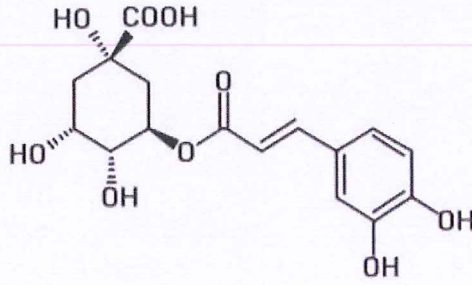
- Antosiyanin ve antosiyanidinler



Şekil 8. Antosiyanidin ve Antosiyanin formülleri

Çiçeklerin ana bileşenleridir ve onlara ayırıcı renklerini verirler (4).

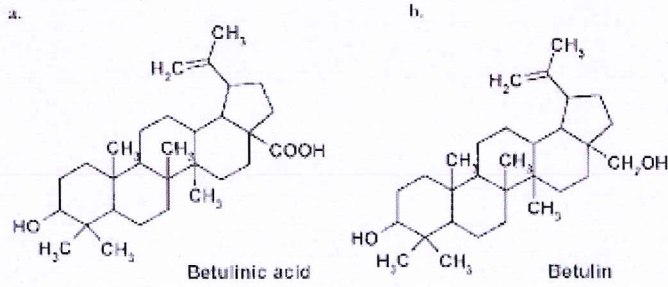
- Klorojenik asit



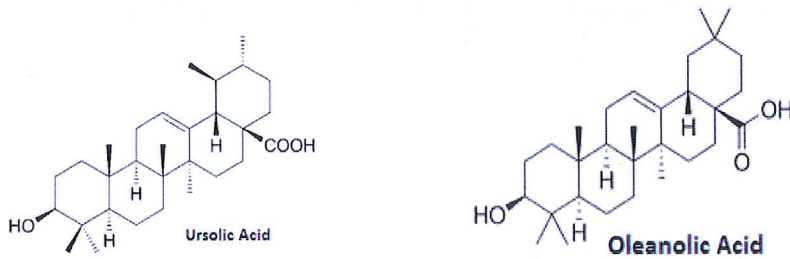
Şekil 9. Klorojenik asit formülü

Klorojenik asit ve onun izomerleri *Crataegus monogyna* çiçeklerinin ve hücre süspansiyon kültürlerinin major bileşenleridir (4). Çiçeklerin bileşikleri üzerine bir araştırma yapılmış ve burada kullanılan HPLC-DAD-ESI/MS analizi başka kafeilkinik asitlerin de bulunduğunu göstermiştir (4).

- Triterpenler



Şekil 10. Betulinik asit ve betulin formülü



Şekil 11. Ursolik asit formülü

Şekil 12. Oleanolik asit formülü

Crataegus monogyna dikotil bir bitki olduğundan dolayı triterpen içerir. Triterpenler ise bir saponindir (33). *Crataegus monogyna*'nın çiçeklerin ekstresinde GC-MS yöntemi kullanılarak betulinik, oleanolik ve ursolik asit bulunmuştur. Bütirospermol, 24-metilen-24-dihidrolanosterol ve sikloartenol basit alifatik alkoller ile birlikte bitkinin hava parçalarından ayrıştırılmıştır (4).

2.3. Biyoaktivite Çalışmaları

2.3.1. Klinik denemeler

- **Kardiyoprotektif aktivite çalışmaları**

Avrupa'da alıcın 1800'lü yılların sonunda kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir. Bugün alıç önemli risk faktörlerini düşürebilme kapasitesi açısından özellikle kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır; örneğin inflamasyon, hipertansiyon ve tromboz. Literatürde alıçın kronik konjestif kalp yetmezliğinde de kullanılabileceği belirtilmektedir (4).

İlk çalışma 1990'lı yıllarda WS 1442 üzerinde yapılmış. Daha yakın tarihte, 2000'li yıllarda SPICE projesi raporu yayınlanmıştır. Bu proje ilk uluslararası, randomize, plasebo kontrollü, çift körlü çalışmadır ve amaç *Crataegus* Special Ekstresi WS 1442'nin etkilerini konjestif kalp yetmezliği ile boğuşan hastaların mortalite ile sonuçlanan durumlarını araştırmaktır. 2008 yılında aynı araştırma çok merkezli çalışmadan elde edilen sonuçları yayınlanmıştır. Sonuçlar WS 1442'nin ilk kalp vakasının ortalama süresi ve kardiyak mortalite düşüşü üzerinde kayda değer etkileri olmadığını göstermiştir. Yine de WS 1442 ile tedavi edilen grubun, ani kardiyak ölümlerini plasebo grubu ile kıyaslandığında % 39,7 oranında düşürdüğü görülmüştür (4).

İki meta analiz sonuçları ve 2008'de yapılan Cochrane sistematik derleme dahil, konvansiyonel tedavide yardımcı olarak kullanıldığında kronik konjestif kalp yetmezliği hastalarında alıç aniden maksimal iş yükü toleransı arttırdığı, egzersiz toleransı artışı, kalp basınç oranını düşürdüğü, yorgunluk semptomlarını ve nefes darlığını düzelttiği görülmüştür. Randomize kontrollü denemelerin süresi 3 ile 16 hafta arası değişmekteydi. Çoğunluğu 6 ile 8 hafta arasındaydı. Randomize kontrollü denemelerde burada alıcın kendine özgü standardizasyon yaprağı ve çiçek ekstresi kullanılmıştır: LI 132 ve WS 1442. Alıç ekstresi WS 1442 yüzde 18,75'e kadar oligomerik prosiyanidinler olarak

standardize edilmiştir. Alıç ekstresi LI 132 yüzde 2,2 flavonoidlere standardize edilmiştir. Sonuçların kronik konjestif kalp yetmezliğinde alıç ekstresinin belirti kontrolünde bir yarar sağladığı ve fizyolojik sonuçlarda belirgin oranda fayda sağladığı ve tedaviye yardımcı olduğu görülmüştür (6).

National Center for Complementary and Alternative Medicine tarafından desteklenen son bir denemede, 6 ay boyunca WS 1442 verilmiş ve 6 dakika yürüme mesafesinde Alıç Ekstresi Randomize Körlü Kronik Kalp Yetmezliğinde belirgin bir etki göstermemiştir. Bir başka uzun süreli kontrollü çalışma, Survival and Prognosis; *Crataegus* Ekstresi WS 1442 araştırmasında, WS 1442 kardiyak ölümlere ve ani ölümlere karşı bir koruyucu olabileceğini göstermiştir (6).

Crataegus koroner arter kan akımını ve kalp kaslarının kasılmalarını iyileştirebilmektedir. Bundan dolayı kardiyovasküler düzensizlikleri için, örneğin aritmi, miyokardiyal enfarktüs, konjestif kalp yetmezliği için kullanılmaktadır (1).

Crataegus ekstreleri yağ plazmaları eliminasyonlarını da önlemektedir; örneğin kolesterol gibi, triasilgliseridler, LDL ve VLDL fraksiyonları (1).

SPICE çalışması (sağkalım ve prognoz: *Crataegus* özüt WS 1442 Kronik kalp yetmezliği) son kapsamlı araştırma parçası olan ve *Crataegus* bitkisi ekstrelerinin uzun vade kullanımda kronik kalp yetmezliği tedavisindeki etkilerini sergilemiştir. 24 ay randomize kontrollü çalışmada 13 Avrupa ülkesi ve 2681 hasta, NYHA 2'nci ve 3'üncü evre kalp yetmezliği hastalarına odaklanılmış ve WS1442 kullanılmıştır. WS 1442 dozu 900 mg/gün standart ilaç tedavisi yanında uygulanmalıdır. Çalışma *Crataegus* ekstresinin WS 1442'nin istatistiksel olarak kardiyak mortalite düşüşünde plasebo grubu ile kıyaslandığında kayda değer bir sonuç vermediğini göstermiştir. Diğer yandan aralarında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olan kohort alt grubu ani bir kardiyak ölüme ciddi bir düşüş olduğunu göstermiştir. Kardiyak ölüme % 39,7 oranındaki düşüş kayda değerdi. Bu çalışmanın sonuçları, bitkinin ekstreleri konvansiyonel ilaç kullanımları ile birlikte uygulandığında ciddi bir risk oluşturmadığını vurgulamıştır (2). Sonuçlar alıç bitkisinin egzersiz performansını kalp yetmezliği hastalarında güvenli bir şekilde iyileştireceği yönündeydi (2).

Randomize plasebo kontrollü 78 NYHA 2'nci sınıf kalp yetmezliği mevcut olan hastaların olduğu denemede, ticari alıç yaprakları ve çiçekleri preparasyonun artan çalışma kapasitesi ve 1-2 ay içinde azalan belirtiler ile sonuçlandığı görülmüştür. Alıç alan grubun çalışma kapasitesi, bisikletli ergometri ile artışı kayda değer olduğu görülmüştür (13). Plasebo grubun artışı ise daha az oranda olmuştur. Alıç alan grupta sistolik kan basıncı 171 mm Hg'den 164 mm Hg'ye düşmüştür. Diastolik kan basıncında ise gözle görülür bir değişiklik görülmemiştir (13).

Alıç bitkisinin farklı parçalarından oluşan ekstreler dünya çapında kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik çalışmaların çoğu yaprakların ve çiçeklerin standardize hidroalkolik ekstreleri ile yürütülmüştür.

4000'den fazla hasta ile yürütülen bu klinik denemeler klinik yararlarından ötürü hafif kronik kalp yetmezliğinin tedavisinde olumlu kanıtlar sağlamıştır. Kardiyotonik etkileri bir yana, farmakolojik araştırmalar alıç ekstrelerinin aynı zamanda kardiyoprotektif ve vasoprotektif özellikleri olduğunu göstermiştir. Yani bu ekstreler profilaktik ve terapötik tedavide endotel disfonksiyon, aterosklerotik, koroner kalp hastalığı veya restenoz (yeniden tıkanmayı önleme) periferik endovasküler tedavisinde çalışabilmekte veya kullanılabilir. Bu derlemede ilgili alıç ekstrelerinin farmakolojik ve klinik verileri özetlenmiştir (14).

Sonuç olarak yapraklardan ve çiçeklerden elde edilen alıç ekstrelerinin, bitkisel ilaç olarak geniş çaplı kardiyak yetmezliği tedavisinde kullanılmaktadır. Ekstrelerinin bir dizi vazokonstriksiyon ve kardiyoyaktif maddeler içerdiği görülmüştür.

2.3.2. *In vivo* ve *in vitro* deneyler

- **Kardiyoprotektif aktivite çalışmaları**

2006 yılında laboratuvar ortamında yapılan çalışmada birçok alıç preparasyonlarının kültürlenmiş neonatal murine kardiyomyosite çalışmasında sınırsız hücreler kullanılarak olumsuz kronotropik etkileri olduğu görülmüştür (4).

Alıç çiçekleri ve meyveleri farmasötikte tıbbi amaçlar için kullanılmaktadır. Kan basıncını düşürmek ve kalbi güçlendirmek için yardım etmektedir. Yaşlılığa bağlı veya nöral düzensizliklerden dolayı düzensiz kalp atışlarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. Ateroskleroz, uykusuzluk, mevsimsel ruh hali değişkenliği ve sinir sistemi düzen-

sizliğinde aynı zamanda kullanılmaktadır. Meyvelerin aynı zamanda laksatif ve diüretik özelliği mevcuttur (3).

Alıç meyvesi kalp üzerinde tonik özelliklere sahiptir. Birkaç çalışma alıcın kardiyovasküler risk faktörlerini düşürdüğünü göstermiştir; örneğin hipertansiyon, hiperkolesterolemi vesaire (4).

- **Anti-aterojenik aktivite çalışmaları**

In vivo çalışmada alıç, reperfüzyon indirici ventriküler fibrilasyonu düşürmüştür. *In vitro* çalışmada ise alıç, kalp nakli olan hastaların koroner arterlerinden alınan izole normal ve aterosklerotik segmentleri üzerinde test edilmiş ve % 14 gevşeme, normal arterial segmentlerde ve % 8 gevşeme aterosklerotik segmentlerde sonuçlanmıştır (13).

İnme sırasında miyokardiyum hasarı serbest radikallerden dolayı oluşabilir ve insan nötrofil elastazın nötrofillerden bırakıldığı düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde oligomerik prosiyanidinlerin koroner kan akımını arttırmada önderlik ettiği görülmüştür. Flavonoidler bileşen parçası olarak araştırılmış ve antioksidan özellikleri nedeniyle laboratuvar ortamında düşük dansite lipoprotein kolesterol oksidasyonunu engellemiştir. Böylece alıç ekstresinin anti-aterojenik özelliklerini açıklamıştır. Flavonoidlerin aynı zamanda platelet toplanma ve yapışmasını engellediği görülmüştür (6).

- **Anti-enflamatuvar aktivite çalışmaları**

Alıç kabuğundan alınan prosiyanidinler ayrıştırılmış ve saflaştırılmıştır.

Kalitatif ve kantitatif kompozisyonu alıç meyve ekstresi ile kıyaslanmıştır. Prosiyanidin stabilizasyonu, antioksidan ve anti-enflamatuvar özellikleri mikrokapsülizasyon önce ve sonrası tahmin edilmiştir. Taşıyıcı tipin etkileri (inulin ve maltodekstrin) ve prosiyanidinlerin taşıyıcı oranı: (1:1,1:3) ve prosiyanidinler içeriğinin depolama sıcaklığın etkisi değerlendirilmiştir (12).

Sonuç ise alıç kabuğundan alınan prosiyanidin içeren mikrokapsüllerin ve prosiyanidin ekstrelerin iyi bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Aynı zamanda güçlü antioksidan ve anti-enflamatuvar özellikleri mevcut olduğu bulunmuştur (12).

Bir başka çalışmada triterpen fraksiyonu heksan ekstresinden ayrıştırılmıştır. Ana bileşik olarak sikloartenol içermektedir ve anti-enflamatuvar aktivitesi için hayvan deneylerinde test edilmiştir. İnflamasyon karragenan tarafından indüklenmiştir. Sıçanlarda oral doz en yüksek dozda verilmiş, arka ayak ödeminde inhibisyon 3 ile 5 saat tedavide % 61,5 ve % 52,5'ti. Aynı triterpen fraksiyonu laboratuvar ortamında kapasitesini doğrulamak için fosfolipaz A2 inhibisyonu test edilmiştir. Sonuçlar zayıf inhibisyon aktivitesi olduğunu göstermiştir. Sonuçlar *Crataegus monogyna* fraksiyonunun hayvan deneylerinde anti-enflamatuvar aktivitesi gösterdiğini belirtmiştir (4).

- **Antioksidan aktivite çalışmaları**

İNME sırasında miyokardiyum hasarı serbest radikallerden dolayı oluşabilir ve insan nötrofil elastazın nötrofillerden bırakıldığı düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde oligomerik prosiyanidinlerin koroner kan akımını arttırmada önderlik ettiği görülmüştür. Flavonoidler bileşen parçası olarak araştırılmış ve antioksidan özellikleri nedeniyle laboratuvar ortamında düşük dansite lipoprotein kolesterol oksidasyonunu engellemiştir (6).

Bir başka çalışmada yaprak, meyve ve şuruptan alınan fenolik ekstrelerin kimyasal bileşimi çalışılmış ve *Crataegus monogyna* ekstrelerin antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Bu ekstrelerin ana bileşikleri hiperozit ve prosiyanidinlerdir. Bunlar *in vitro* ortamda yüksek antioksidan ve antiradikal aktivite göstermişlerdir (4).

- **Nöroprotektif aktivite çalışmaları**

Alıcın beyin iskemi reperfüzyonuna karşı ve davranışı iyileştirmek için koruduğu bilinmektedir. Alıcın meyve eti ve tohum ekstreleri merkezi sinir sisteminde depresyona sebep olmuştur ve hayvan deneylerinde keşifsel davranış ile lokomotor aktivitesini düşürmüştür (4).

- **Antibakteriyel ve antimikrobiyal aktivite çalışmaları**

Alıç ekstresi karragenan ile indüke edilmiş sıçan arka ayak modelinde gastroprotektif aktivite gösterdiği kayıt edilmiştir. Aynı çalışmada alıç ekstresinin antimikrobiyal aktivitesi olduğu ve orta derece bakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Özellikle

gram pozitif bakterilere karşı *Micrococcus flavus*, *Bacillus subtilis* ve *Listeria monocytogenes* fakat *Candida albicans*'a karşı etki göstermemiştir (4).

Bir başka çalışmada yaprak, meyve ve şuruptan alınan fenolik ekstrelerin kimyasal bileşimi çalışılmış ve *Crataegus monogyna* ekstrelerin antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Bu ekstrelerin ana bileşikleri hiperozit ve prosiyanidinlerdir. Bunlar *in vitro* ortamda yüksek antioksidan ve antiradikal aktivite göstermişler. Buna karşılık özellikle gram pozitif bakterilere karşı zayıf antibakteriyel aktivite göstermiştir; *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus faecalis* (4).

2.3.3. Enzim çalışmaları

- **Tip 2 Diabetes Mellitus**

Tip 2 diabetes mellitus ciddi bir sağlık sorunu olduğu için sık sık önemli bir morbidite ve mortalite olarak tanımlanmaktadır. α -glikozidaz inhibisyonları genelde tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılmaktadır. Burada ince bağırsağın fırça sınırında bulunan enzim, α -glikozidaz inhibisyonu tersinir olarak davranmaktadır. Bağırsağın α -glikozidaz inhibisyonu karbonhidratların sindirimini ve absorpsiyonunu geciktirebilir ve sonuç olarak post prandial hiperglisemiye bastırabilmektedir (7).

Sentetik α -glikozidaz inhibisyonları da artık mevcut ve bunlar tam tersi gastro intestinal durumlara neden olmaktadır. Bu nedenden ötürü özellikle Çin'den gelen bitkisel ilaçlar, düşük toksisite alternatifleri tip 2 diyabet tedavisinde uygun olarak araştırılmıştır. Yüzden fazla bitkisel ilaç güçlü etkileri olmasından dolayı rapor edilmiştir (7).

Alıç yaprakların flavonoid ekstreleri fonksiyonları açısından geniş çapta araştırılmıştır. Yağ düzensizliği önleyicisi tedavisinde, kalp zayıflığı tedavisinde, kan basıncı düşürmesinde, biyolojik tahliller veya aletli analizler LC/MS gibi kullanarak uygulanmıştır (7). Burada laboratuvar ortamında alıç yaprakların flavonoid ekstrelerinin α -glikozidaz inhibisyonu aktivitesi araştırılmıştır. Sonra ultrafiltrasyon LC-MS kullanılmış, α -glikozidaz ligandlarını taratılmıştır. Sonuç olarak, 4 tane α -glikozidaz inhibisyon etkileri gösteren bileşenler gözlemlenmiş ve LC-DAD-MS analizi aracılığı ile netleşmiştir. Kimlikleri kersetin-3-O-ramnozil-(1-4)-glikosilramnozit, viteksin-2''-O-glikozit, viteksin-2''-O-ramnozit ve viteksin olduğu onaylanmıştır. 3 tane α -glikozidaz inhibitörleri C-glikosilflavonlar olduğu ve ek olarak C-glikosilflavonlar (viteksin, isoviteksin,

orientin, isooriensiyon) görülmüştür. Bunların prototip bileşenleri, apigenin ve luteolin test edilmiş ve güçlü α -glukozidaz inhibitörleri olduğu gözlemlenmiştir; özellikle C-3' zincirinde hidroksi parçası olanlar (7). Sonuç olarak ultrafiltrasyon LC-DAD-MS yöntemi bize efektif bir tarama için ve anti α -glukozidaz bileşiklerin kompleks numunelerde, örneğin HLFÉ gibi kimliğini belirlemede değerli bir alet olduğunu göstermiştir (7). Bizim sonuçlarımız ve diğerlerinin buldukları, alıç yaprağın tıbbi ilaç olduğu, farklı flavonoid tipleri içerdiği, anti diyabet tip 2 tedavisi için önemli olduğu ve araştırmayı daha ileri sürdürmemiz gerektiğidir (7).

Alıç içerisindeki bileşenlerin yağ düşürücü, antioksidan etkisi, anti enflamatuvar ve ldl oksidasyon inhibisyonu özellikleri ve diyabete karşı koruyucu etkileri mevcuttur. Araştırmalar bu tip flavonoid kullanımların, kersetin ve mirisetin, tip 2 diyabet risk durumlarında advers etkisi olduğunu göstermiştir (7).

2.3.4. Analitik yöntemler

- **Antioksidan aktivite çalışmaları**

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile chemiluminescence detektor yöntemi kombine edilerek farklı tür ve habitatlarda bulunan *Crataegus* yaprakların antioksidan aktivite ve kalitesi değerlendirilmiştir. Kromatografik parmak izi ve *Crataegus* yaprakların aktif profilleri HPLC-DAD-CL ile aynı anda elde edilmiş ve ana antioksidanlar HPLC-DAD-CL ile tespit edilmiştir. Analizler 10 numunenin total antioksidan aktivitelerinin, farklı tür ve habitatlardan olan *Crataegus* yaprakların farklılıklar göstermiş olmasıdır (8). Bitki ektresinin antioksidan aktivitesi ve bitkiden alınan bireysel bileşiği 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil radikal ve temizleme faaliyetleri tarafından ağırlıklı olarak değerlendirilmiştir. Kompleks matrislerdeki (dölyatağındaki) ana oksidanları yetersizlik nedeniyle bitkiden elde edilen her bir bileşiği ön görmek ve tespit etmek hâlâ zordur. Bundan dolayı kromatografik ayırıştırma ile birlikte aktivite belirlenmesi, sorunlar için efektif bir çözüm olabilir.

HPLC düşük injeksiyon analizi ve CL bulma cihazı kompleks matrislerin antioksidan aktivite belirlenmesinde popüler bir yöntemdir (8). Burada *Crataegus* yaprakların kromatografik parmak izi ve aktif karakteristikleri HPLC-DAD-CL tarafından eş zamanlı elde edilmiştir. Tüm aktiviteler farklı tür ve habitatlarda yetişen *Crataegus* yaprakların kalitesini değerlendirmek için benimsenmiştir. Sonuçlar HPLC-DAD-CL'in güçlü ve

anamlı bir alet olarak *Crataegus* yaprakların kapsamlı kalite değerlendirmesi için öne-
rilebileceğini göstermiştir (8).

Bu alışmada HPLC-DAD-CL sistemi, kromatografi ve serbest radikal temizleme faali-
yeti deteksiyonu ikisinin kombinasyonu üzerine kurulmuş ve uygulanmıştır. Amacı ise
farklı tür ve habitatlardan toplanan *Crataegus* yaprakların kalite ve antioksidan aktivite-
sini değerlendirmektir. *Crataegus cuneata*'nın Sieb Et. Zucc. total aktivitesi diğer türle-
re göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. *Crataegus pinnatifida* Bge. var major N. E.
Br. total aktivitesi dominant olmadığı görülmüştür. Shanxi'den gelen *Crataegus pinna-*
tifida Bge. ve Liaoning taşraları gözle görüldür şekilde, total antioksidan aktivitesinde bir
farklılık yoktur. Sonuçlar bize HPLC-DAD-CL'nin kompleks matrislerde antioksidan
aktivite teşhisinde basit, hızlı ve güvenilir bir yöntem olduğunu önermiş ve tıbbi ilaçla-
rın kalite değerlendirmesinde potansiyel bir yaklaşım olduğunu göstermiştir. Her ne
kadar sistem bir dizi biyoaktif değerlendirme için yeterli olmasa da, halen çok çeşitli
bitkisel ilaç ve besinlere uygulanması beklenmektedir (8).

Bir başka çalışma, polifenol bileşim analizinde, alıç yaprakların ekstresi ve ka-
buklarındaki polifenollerin yüzdesini belirlemek ve netleştirmektir. Ekstrelerdeki polife-
nol içeriği analizi için HPLC yöntemi kullanılmıştır. Polifenol kompozisyonu analizi
her iki ekstrede baskın prosiyanidin ve epikateşin olduğunu göstermiştir. Araştırmalar
alıç ekstrelerindeki polifenol bileşiklerin ağırlıklı olarak eritrosit zarının hidrofilik kıs-
mına dahil edildiğini ve ekinozit şekillerini indüklediğini göstermiştir. Laurdan'ın in-
dirgenmiş genelleştirilmiş polizarizasyon değerleri ile delil olarak zarın lipid kutup baş-
larının paketleme sırasını da küçülmüşler. Kullanılan maddeler eritrositlerin osmotik
basıncını arttırmışlar. Böylece osmotik basınçta değerlişimlere daha az duyarlı olmuşlar.
Eritrosit membranının hidrofilik bölümün dışında ekstre bileşiklerin varlığı şekillerin mu-
ayenesiyle ve membranının hidrofilik kısmındaki paketleme ile maddelerin bir nevi bari-
yer oluşturduğu kanıtlandı ve bunun da eritrosit membranının serbest radikallere karşı
koruduğunu göstermiştir. (10). Diğer taraftan membrana bağlı ekstreler membran yapı-
sını bozmamışlar ve böylece herhangi bir yan etkiye sebep olunmamıştır (10).

Bu çalışmanın yapılma sebebi kayda değer yan etkileri olmayan etkili bir antioksidan
özelliği bulunan bitkiydi.

Çalışmada polifenoller ve biyolojik membrandaki lipit faz arasındaki etkileşim eritrositin ozmotik resistansı, şekli ve eritrosit membranının, membran lipitlerin kutup kafaları paketleme sırası araştırılarak belirlenmiştir.

Araştırmalar bize polifenolik bileşikler eritrosit membrana yerleştirmeye ve membran hidrofilik alanda yer alan yapısal değişiklikleri belirlemeye izin vermiştir (10). Araştırmanın amacı alıç yaprakları ve kabuğu ekstralarının polifenolik bileşiklerin yüzde payını ve ekstralarının biyolojik membranın özelliklerine etkisini belirlemek ve netleştirmektir. Aynı zamanda alıç yaprakların ve kabuğu ekstralarının antioksidan aktivitesini ve içeriğini belirleyebilmektir (10).

Mevcut araştırmada alıç yaprakları ve kabuğu ekstralarının antioksidan aktivitesine karşı eritrosit membranı, eritrosit membranından ve linolik asitten ayrıştırılmış lipitler her iki ekstrada yüksek verim göstermiştir. Alınan ağaç kabuğu özünü ile biraz daha yüksek bir aktivite sergilenmiştir (10).

Ekstraların polifenol kompozisyon analizi alıç kabuğu ekstrasının yaprak ekstrasından daha fazla polifenolik bileşikler içerdiğini göstermiştir. Kabuk ekstrasının yüksek antioksidan aktivitesi içerdiği epikateşin, B tipi PA dimer, B tipi PA trimer, prosiyanidin B2 ve prosiyanidin C1'in yüksek oranda bulunmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (10).

Alıç kabuğu ve yaprağı ekstraları etkilerin eritrosit membran üzerinde biyofizik çalışmaları yapılmış ve içerdikleri polifenolik bileşiklerin çoğunlukla membranın hidrofilik alanına yerleşmiş olduğu ve o bölgede değişikliklere yer açtığı görülmüştür. Bu alan fluorimetrik ve mikroskopik çalışmalar tarafından onaylanmıştır. Özler, lipit kutup başlarının paketleme sırasını değiştirir ve ekinositlerin oluşmasına neden olur (10). Bu çalışmada polifenolden zengin bitki ekstralarının doğal ve etkili antioksidanlar olarak uygulanabileceği ve biyolojik membran oksidasyona karşı koruyabileceği görülmüştür (10). Burada vurgulamamız gereken bu değerli bitkinin yaprak ve meyve özütlerinin tıpta çoğunlukla kullanıldığıdır. Kabuk özütü burada her ne kadar daha güçlü bir antioksidan olsa da, genel anlamda pek kullanılmamaktadır. Ekstre aynı zamanda farklı dallarda veya endüstriyel amaçlı önleyici madde olarak kullanılabilir (10).

Bilimsel kanıtlar alıç meyvesinin kuvvetli antioksidan içerdiği ve serbest radikal yok edici özelliği olduğunu göstermiştir. Sebebi ise farklı biyoaktif bileşiklerin varlığıdır. Örneğin; epikateşin, hiperozit ve klorojenik asit. Bu bileşiklerin birçok farmakolojik özellikleri olduğu rapor edilmiştir; nöroprotektif, hepatoprotektif, kardiyoprotektif, nefroprotektif vesaire (4).

Bir başka araştırmada *Crataegus monogyna* numunelerin içindeki polifenolik kompozisyon değişikliğini ve antioksidan kabiliyetini çalışmak ve bu değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir (9). Sonuç ise total polifenol içeriği $117,729 \pm 0,011$ ve $204,286 \pm 0,015$ mg GAE /g ekstre, coğrafi kökene bağlı olmasıdır. Total polifenoller ve antioksidan kabiliyeti arasında ORAC veya DPPH yöntemleri tarafından bir bağlantı bulunamamıştır. Kromatografik analizler düşük oranda polifenoller (23,3-143,26 mg/kg) verdiği gibi sadece flavonoid ve fenollerin miktarı belirlenmiştir. Tüm numuneler antioksidan aktivitesi sergilemiştir (9).

Flavonoidler, fenolik asit içeriği ve antioksidan olasılığı arasında istatistiksel bağlantı ORAC yöntemi ile *Crataegus monogyna* numuneleri için elde edilmiş ve kanıtlanmıştır (9).

• Prosiyanidin içeriği çalışması

Bir çalışmada PA'nın (prosiyanidinler) analitik kantifikasyonu kolorimetrik yöntemleri ile elde edilmiş ve en iyi PA içeriğini göstermiştir fakat oligo- veya polimerizasyon profili hakkında hiçbir bilgi vermemiştir. Yapılan çalışmada amaç oligomerik ve polimerik PA referans standartların tanımlanmış molekül ağırlığı için hazırlayıcı izolasyonu, alıç ekstraların PA modelleri için belirleme ve kantifikasyonu için UHPLC yöntemi geliştirmektir (11). Sonuçlarda *Crataegus spp.* yaprakları ve çiçeklerinden aseton:su ekstresi hazırlanmıştır. Metanol:su çözünür kısmı MPLC RP18 stasyonier fazında fraksiyonlandırılmış ve 3 PA içeren fraksiyonlar ile sonuçlanmıştır: F1 polimerik PA'lar baskınken, F2 oligomerik PA'lar içerirken F3 düşük moleküler PA'lar ile flavonoidler karışımı içerdiği görülmüştür (11). Analitik diol faz üzerinde UV ve flüoresan bulucu ile saflık kontrolü oligomerik PA'ların yokluğunu göstermiş ve saflık derecesi % 98,9 olarak sonuçlanmıştır (11).

Yazılan yöntemler bir yandan oligomerik ve polimerik PA'lar için etkili bir izolasyon sağlarken diğer yandan bitki içindeki PA kümelerin kantifikasyonu için güvenilir

UHPLC yöntemi sağlamaktadır (11). Burada tanıtılan yöntemler bitkinin oligomerik ve polimerik prosiyanidinler, ekstre hazırlıklarında ve ticari ürünlerde geçerli bir kantifikasyon etkinleştirdiği ve bu tarz ürünlerin farmakolojik hazırlıklarda kalite kontrolünde katkı sağlayacağı fakat aynı zamanda besin sınıfı ürünler, prosiyanidinlerin organoleptik özelliklerinden ötürü kayda değer olacağı belirtilmiştir (11).

2.4. Kullanılış

2.4.1. Tıbbi kullanımı

Crataegus anti-enflamatuvar, mide koruyucu, antimikrobiyal ajan ve karaciğer koruyucu ajan olarak görev yapabilmektedir. Aynı zamanda hipotansif ve diüretik etki de gösterebilmektedir.

Bunlarla birlikte *Crataegus* bitkisinin birçok farmakolojik aktivitesi mevcuttur (1);

Antihipertansif	Antihiperlipidemik	Gastroprotektif	Radyoprotektif	Hipoglisemik
Anti-aritmik	Antioksidan	Antimikrobiyal	İmmünostimülan	Hepatoprotektif
Miyokardiyal damar tıkanıklığı	Anti-katarakt	Antiviral	Anksiyete, depresyon	Sitotoksik
Konjestif kalp yetmezliği	Anti-enflamatuvar	Üreme sistemi	Diüretik	...

Bitkinin türleri tüm dünyada tıbbi alanda kullanılmaktadır. Genel olarak kardiyovasküler rahatsızlıklarda başvurulmaktadır (2).

Minimal advers etkilerinden dolayı alıç, *in vitro* biyolojik özellikleri ve *in vivo* farmakolojik aktivitelerinden ötürü terapötik ajan olarak çeşitli insan hastalıkları tedavisinde kullanılabilir olduğu kayda geçmiştir (4).

Sonuç olarak alıç tıbbi bir bitkidir. Hem halk tıbbında kullanılır hem yenilebilir bir bitkidir. Bu yüzden farklı besinlerin yapılışında kullanılmaktadır. Geleneksel tıp ve besinlerde kullanılması bu bitkiyi güvenilir yapmaktadır (4).

2.4.2. Endüstriyel kullanımı

Proantosiyanidinler oligomerik ve polimerik polifenollerin flavan-3-ollerin monomerik yapı taşları gibi grup oluşturmaktadır. Proantosiyanidinler (PA) biyolojik ve farmakolojik özellikleri nedeniyle geniş çaplı kullanılmaktadır. Bu yüzden besin teknolojisinde PA içeren sebzeler ve baharatlar renklendiricilerin ve yağların oksidasyon süreçlerini dengelemek ve tadını düzeltmek için kullanılmaktadır (11).

Alıç bitkisi mutfakta reçel, jöle ve şurup hazırlıklarında kullanılmaktadır (4).

Avrupa ve Çin'de alıç meyvesi genel olarak birçok besinde kullanılır. Örneğin; reçel, jöle, içecek ve şarap. Geleneksel tıpta ise insan hastalıkları için kullanılmaktadır (4).

2.4.3. *Crataegus* türlerinin geleneksel kullanımı

Avrupa'da ortak türler tıbbi amaçlar için kullanılmıştır. Kullanılanlar daha çok *Crataegus monogyna* ve *Crataegus laevigata* türleridir. Çin'de *Crataegus cuneata* ve *Crataegus pinnatifida* en çok tanınan ve kullanılan türler arasındadır. Halk tıbbında ise alıç kalp ve damar rahatsızlıkları, yüksek tansiyon, yüksek yağ oranı ve damar sertliğine karşı ajan olarak tedavilerde kullanılmaktadır (1, 4). Özellikle kalp rahatsızlıklarında etkili olduğu bildirilmiştir. Örneğin; kalp yetmezliği, miyokardiyal yaralanmalar ile yüksek tansiyon, göğüste sıkışma, ritim bozukluğu ve ateroskleroz (damar sertliği). Aynı zamanda kan dolaşım sistemini ve kan staz eliminasyonu iyileştirmek için de kullanılmıştır. Alıç bitkisi gastrointestinal hastalıklarda ve sindirim sistemini uyarmak amaçlı tedavide kullanılmıştır. Dahası alıç, hazımsızlık, epigastrik şişkinlik, abdominal ağrı ve ishal için tedavide uygulanmıştır. Aynı zamanda Avrupa'da genel olarak alıç antispazmotik, kardiyotonik, büzücü ve diüretik ajan olarak kullanılmaktadır (4). Meyvenin dekoksasyonu Buğrular köyünde (Ankara) ve Dağkuzören köyünde (Ankara) iltihap sökücü, kalp rahatsızlıklarında ve romatizma hastalıklarında kullanılmaktadır (39). Yaprakların dekoksasyonu ve *Crataegus aronia*'nın olgunlaşmamış meyveleri ise bazı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Örneğin; kardiyovasküler hastalıklar, kanser, şeker ve cinsel zayıflıkta Arap ilaç sisteminde yer almaktadır. Meksika'da alıç ekstreleri diyabetin tedavisinde kullanılmıştır (1).

Crataegus monogyna yatıştırıcı özelliği nedeniyle halk arasında yaygın şekilde kullanılmaktadır (9).

Alıç geleneksel olarak anksiyete (endişe), astım, hipertansiyon (yüksek tansiyon), dislipidemi (yağ dengesinde bozukluk), hipotansiyon (düşük tansiyon), anjin (yutak yangısı), aritmi (ritm bozukluğu), kalp yetmezliği ve hazımsızlık tedavisinde kullanılmıştır. Kronik konjestif kalp yetmezliğinde alıcın klinik yararları en önemli kanıttır. Diğer geleneksel kullanımlar için sınırlı kanıtlar mevcuttur (6).

2.4.4. Preparasyonlar

Tentür, dekoksasyon ve ufalanmış, toz, kuru ekstre, sıvı ekstre (1).

2.4.5. Farmasötik formu

Tentür, kapsül, tablet, toz, şurup, çay (ufalanmış) (1).

2.4.6. Yan etkileri ve toksisite

Bilimsel kanıtlar alıç bitkisinin toksisitesi olmadığını göstermektedir (4). Toksik etki 6 g/ kg alıç kullanımında meydana gelmiştir (1).

Alıç güvenilir bir bitkidir (4, 13). Çalışmaların çoğunda alıcın iyi tolere edildiği görülmüştür; vertigo ve baş dönmesi en fazla görülen ortak yan etkileridir (6). Terapötik dozajlarda alıç sınırlı advers etkilerine sahiptir. Örneğin; terleme, baş ağrısı, hafif döküntü, çarpıntı, uykusuzluk, ajitasyon, yorgunluk, solunum güçlüğü, burun kanaması ve gastrointestinal advers etkileridir (4, 13, 6). 2 haftadan fazla bir sürede belirtiler hala geçmemiş ise, hekime danışılmalıdır (1).

Sistemik bir derlemede 5577 hasta analizinde, alıcın ters etkilerinin çoğu *hafif ile orta derece* olarak değişmekte olduğu görülmüştür (4).

2.4.7. Kontraendikasyon

Bilinen tek kontraendikasyon *Crataegus* ürünlerine karşı hassasiyet mevcut ise kullanılmamasıdır (6).

Gebelik esnasında kullanımı önerilmemektedir. Gebelikte kullanım veya gençlerde kullanım için bilimsel bir çalışma mevcut değildir. Bu yüzden emziren annelere ve çocuklara kullanımı önerilmemektedir (6).

Genel olarak kullanımı güvenlidir. Hipersensitivite veya alerjik geçmişi olanlar *Crataegus* veya bileşenleri için hassasiyet gösterebilir (1).

2.4.8. Uyarılar

12 yaş altındaki çocuklar için kullanımı uygun değildir (1).

Ayak bileği ve bacaklarda herhangi bir şişlik, kalp çevresinde ağrı ve kollara ilerleyen ağrı, göğüs veya boyun çevresinde veya solunum güçlüğü durumlarında hekime başvurulmalıdır (1).

2.4.9. Kullanım süresi

Alıç zehirli olmamakla birlikte uzun vadeli tedavilerde güvenle kullanılabilir (3). Araştırmalarda alıç 16 haftaya kadar tolerans göstermiştir (1).

2.4.10. İlaç etkileşimleri

Birçok ilaç farklı tip toksisiteye neden olabilmektedir. Bu yüzden ilaç kaynaklı toksisite insanlık için tedavide önemli bir sorun oluşturmaktadır. Siklofosfamid yaygın olarak anti-neoplastik ajan olarak kullanılmaktadır ve olası bir testiküler toksisiteye neden olma özelliği mevcuttur. *Crataegus monogyna* meyve ekstresinin toksisiteyi düşürdüğü görülmüştür. Alıç doksorubisin toksisitesine karşı umut verici sonuçlar göstermiştir. Aynı şekilde üreme toksisitesine, sperm sayısını kurtarma ve motiliteye karşı da keza olumlu sonuçlar göstermiştir. Alıç, fare kemik iliği hücrelerinde siklofosfamid tarafından neden olmuş oksidatif stres ve genotoksisiteyi düşürme olasılığını taşımaktadır (4).

Alıcın vazodilatör ilaçlar ile etkileşime girme olasılığı mümkündür. Hatta hipertansiyon, anjina, kalp yetmezliği ve aritmi için kullanılan ilaçların görevlerini inhibe

etmesi mümkündür. Ek olarak alıç kardiyotonik ve hipotensif etkileri nedeni ile beta-blokkers, digitalis ve bazı hipotansif ajanlar ile etkileşime girebilmektedir (4).

Kalp yetmezliği olan hastaların üçte biri tamamlayıcı ve alternatif ilaç takviyeleri kullanmaktadır. Bunlardan birkaçı aldıkları kalp yetmezliği ilaçları ile olumsuz anlamda, etkileşime girebilmektedir. Alıcın düşük yan etkilerine rağmen, hastaların takviye kullanımlarında, özellikle başka ilaçlar veya takviyeler kullanırken yakından takip edilmelidirler.

Alıç burada, diğer bitkilerin ve takviyelerin kardiyovasküler etkileri mevcut ise bilhassa dikkatli kullanılmalıdır. Örneğin; anti-aritmitik ilaçlar, antihipertansiyon kardiyak glikozitler, vazodilatörler fosfodiesteraz tip 5 inhibitörler ve antihiperlipidemik ajanlar ile teorik etkileşimleri mevcuttur. Digitalis glikozitler ile alıcın dikkate alınacak bir etkileşimi olmasa da yine de kullanımda daha fazla veri mevcut olana kadar dikkat edilmesi önerilmektedir (6).

P- glikoprotein substratları ile etkileşime girebilmektedir. Örneğin; digoxin gibi (1).

Alıcın kardiyak glikozitlerin etkilerini güçlendirdiğine dair yetersiz teorik bilgi mevcuttur fakat etkileşim durumlarına dair herhangi bir kayıt bulunmamaktadır (13).

2.4.11. Dozaj ve standardizasyon

Alıç genellikle flavonoid içeriği ve oligomerik prosiyanidinler sebebiyle ilaç haline getirilmiştir. Günlük doz 160-1800 mg fakat terapötik etkisini arttırmak için yüksek dozlar yani 600-1800 mg günlük iki veya üç doza dağıtılarak verilmesi önerilmektedir. Standardize ztler de aynı zamanda mevcut ve 30 ile 69 mg prosiyanidinler sağlamakta, epikateşin olarak hesaplanmış veya 3,5- 19,8 mg flavonoidler, hiperozit olarak hesaplanmıştır ve ayrı ayrı iki veya üç dozda alınmaktadır. Hasta, alıcın etkilerinden yararlanabilmek için 4 ile 8 haftalık süreci tamamlamış olmalıdır (6). *Crataegus* ekstre dozajları ekstre konsantrasyonlarına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Terapötik doz % 1,8 viteksin-4-ramnozid içermeli ve 100-250 mg günde 3 defa alınmalıdır. Standardize olmuş ekstre % 18 oligomerik prosiyanidin içermektedir ve günde 250-500 mg alınmalıdır (1).

2.4.12. Araç kullanımı

Hiçbir veri bulunmamaktadır (1).

2.4.13. Gebelik-laktasyon

Güvenliği ile ilgili kesin bir bilgi olmadığından önerilmemektedir (1).

2.4.14. Doz aşımı

Hiçbir veri bulunmamaktadır (1).

2.4.15. İstenmeyen etkiler



Bilinmemektedir. Olası durumda hemen hekime başvurulmalıdır (1).

2.4.16. Avrupa farmakopesi monograf evirisi (Ek1)

3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

3.1. Bitkisel Materyaller

Tablo 3: Bitkisel materyallerin kaynakları

Bitki materyali	Fotoğraf
Drog A = Numune 1	
Drog B = Numune 2	

Drog C = Numune 3



Drog D = Numune 4



Drog E = Numune 5



Drog F = Numune 6



Drog G = Numune 7



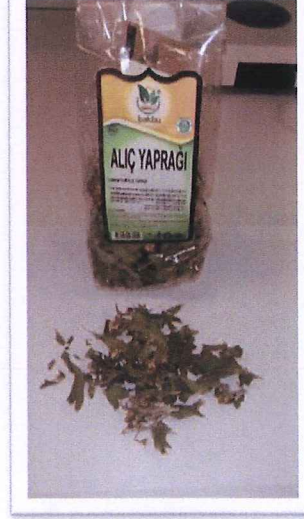
Drog H = Numune 8



Drog İ = Numune 9



Drog J = Numune 10

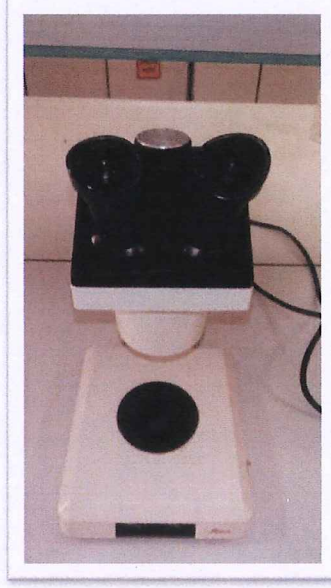


3.2. Yöntem

3.2.1. Avrupa Farmakopesi 7.0'a göre bitkisel materyallerin analizi

Avrupa Farmakopesi 7.0'da yer alan '*Crataegi folium cum flore*' monografisi esas alınarak İstanbul'da bulunan aktar ve baharatçılardan alınan 10 farklı alıç yaprağı ve çiçeği örnekleri farmakope formatında incelenmiştir.

3.2.1.1. Makroskobik analiz



Resim 4. Binoküler lup

C. monogyna: bütün veya parçalanmış, kurutulmuş çiçekli dallar istenilmiştir.

İçeriği: en az % 1,5 total flavonoid içermeli ve hiperozit olarak ifade edilmiştir.

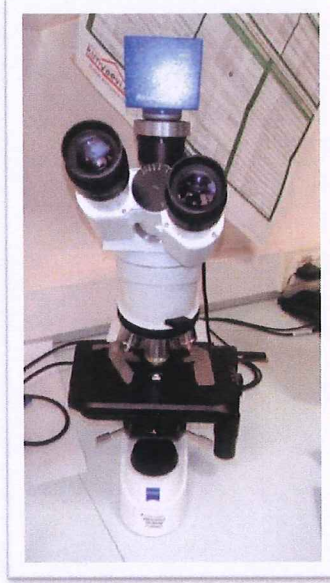
Makroskopide ilk etapta alınan drogların Avrupa Farmakopesinin istediği şekilde olup olmadığı kontrol edilmiştir. Lup ile yaprakları, çiçekleri, dalları ve ovaryum nazikçe ve dikkatlice incelenmiştir. Farmakopede belirtildiği gibi dalların koyu kahve, ağaçsı, 1-2,5 mm çapında, yaprakların alternan saplı, yaprakların küçük genelde stipül tipi yaprakların olması ve sayısız küçük beyaz çiçekler olması istenmiştir. Yaprakların çok veya az derin loblu (girintili çıkıntılı) veya tamamen kenar boşlukları olmalıdır. *C. laevigata* yaprakları pinnat loblu veya pinnatifid üç, beş veya yedi loblu; *C. monogyna* yaprakları ise pinnatisekt üç veya beş akut loblu. Yaprığın iç taraf yüzeyi koyu yeşil veya kahveye yeşil, dış taraf yüzeyi ise açık gri-yeşil ve önemli ölçüde yoğun damarlı ağ göstermelidir. *C. laevigata* yaprakları, *C. monogyna* yaprakları ve *C. pentagyna* yaprakları tüysüz veya dağınık tüyler içermektedir. *C. azarolus* ve *C. nigra* yaprakları yoğun tüylüdür. Çiçekler kahverengi-yeşil borulu kalikslere sahiptir. Bunlar beş serbest, refleks sepallerden oluşmalı, korollada beş serbest sarımsı-beyaz veya kahverengi, yuvarlak veya geniş oval ve kısa tırnaklı petaller ve sayısız stamenler mevcuttur. *Ovaryum* kaliks ile

kaynaşmış ve bir ile beş arası karpeller içermektedir. Her biri uzun ve tek ovül içermektedir; *C. monogyna*'da bir karpel mevcut, *C. laevigata*'da iki veya üç karpel, *C. azarolus*'da iki veya üç karpel, bazen hatta bir tane, *C. pentagyna*'da beş veya nadiren dört karpel bulunmaktadır.

Farmakopenin istediği makroskobik özellikler:

Saplar: koyu kahve, odunsu	Çap: 1-2,5 mm	Saplı yapraklar: alternan-petiolat, stipül tipi	Çiçekler: beyaz çiçekler, korimbus tipi	Lob: 3-5 akut loblu	Yapraklar: serrat
Pinnat yaprak: ----	İç yüzey: koyu yeşil/ kahve yeşil	Dış yüzey: yeşil gri	Yoğun ağımsı: ++	Tüysüz/ Dağınık tüylü: ++	Sepaller: 5 serbest
Kaliks: yeşil kahve	Karpel: 1-5 adet	Ovaryum: kaliks ile kaynaşmış	Stamen: sayısız	Petaller: sarı beyaz/ kahve	Korolla: 5 adet sarı beyaz/ kahve

3.2.1.2. Mikroskobik analiz



Resim 5. Mikroskop

Mikroskopi analizi için ilk etapta kullanacağımız numunenin/drog'un toz haline getirilmesi gerekmektedir. Mikroskop altında ilk önce kloralhidrat solüsyonu kullanılmıştır. Fakat daha iyi görebilmek için renklendirme reaksiyonu Sartur kullanılmıştır. Böylelikle Sartur ile incelemeye devam edilmiştir. Toz halindeki drog lam üstüne az miktarda konulup, kullandığımız solüsyonu yani sarturu damlatıp lamel ile üstü kapatılmıştır. Toz bize şu diagnostik özellikleri göstermelidir: tek hücreli kaplama tüyler, genelde kalın duvarlı ve geniş lümen, neredeyse düz veya hafif kıvrık, sonu çukurlu. Yaprak parçaları epidermis, hücreleri kıvrımlı veya poligonal duvarları ve yapboz şeklinde düzensiz geniş anomositik stomata, çevresinde 4-7 bağlı hücreler; parenkimatik hücreler kalsiyum oksalat kümeler içermeli, genelde 10-20 μm çapında hücreler olmalıdır. Damarlar ile ilişkili ve küçük prizma kristaller taşınmalıdır. Parça petaller yuvarlak poligonal epidermal hücreler göstermelidir. Kalın duvarlı papiloz olmalı. Üst deri dalgalı çizgiler göstermelidir. Parça anterler endotesyum ve kalın kenarlar göstermelidir. Parça saplar kolonkimatik hücreler taşınmalıdır. Çukurlu damarlar (vessels) ve odunlaşmış sklerenkimatik ipler ve dar lümen ile sınırlandırılmış olmalı. Sayısız küresel, eliptik veya üçgen şek-

linde polenler, taneleri 45µm çapında, 3 adet tohum gözenekleri mevcut ve hafif taneli olmalıdır.

3.2.1.3. İnce tabaka kromatografi analizi (TLC)



Resim 6. TLC (İnce tabaka kromatografi) cihazı

Test solüsyon: toz halindeki drog 1,0 g olup üstüne 10 ml metanol ilâve edilip 65° C derece sıcak su içinde ısıtılmıştır. Daha sonra 5 dakika havalandırıcı altında soğumaya bırakılıp filtrelenmiştir.

Referans solüsyon: 1,0 mg klorojenik asit ve 2,5 mg hiperozit tartılıp 10 ml metanol içinde çözülmüştür.

Kullanılan **plaka** silika jel plakadır.

Mobil faz: formik asit-su-metiletilketon-etilasetat (10:10:30:50) tank solüsyonu cam küvet içinde hazırlanmıştır.

Tatbik şırınganın plağa tatbik miktarı: 20 µL

Ölçüm: Plak 10 x 20 cm, tatbikleri plağın alt tarafının yaklaşık 1 cm üstünden ve üstten yaklaşık 1 cm kala plağı tanktan çıkartılmıştır.

Kurutma: 100-105 °C de yapılmıştır.

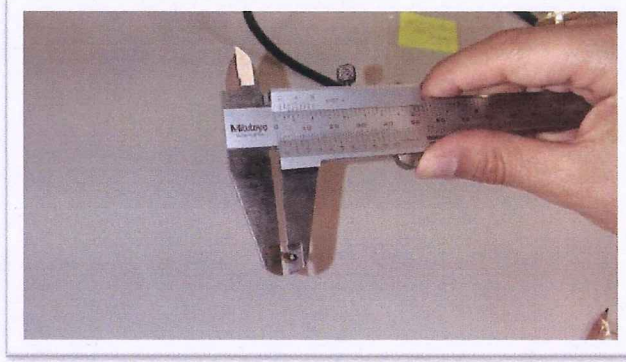
Tayin: İTK plağı 10 g/l solüsyon difenilborik asit aminoetil ester metanol içinde püskürtülmüştür. Daha sonra 50 g/l makrogol 400 solüsyonu metanol içinde püskürtülmüştür. 30 dakika kurumaya bırakılıp ultraviyole ışığı altında 365 nm’de incelenmiştir.

Uygulama: İlk önce test ve referans solüsyonları hazırlanmıştır. Daha sonra cihaz aracılığı ile şırıngayla plaklara tatbik yapılmıştır. Sonra tankta sürüklenmiştir. Sürükledikten sonra UV ışığı altında gözlemlenip, fotoğrafını çektik (püskürtülmemiş halinde) sonra deteksiyon kısmındaki solüsyonlar püskürtülmüş ve 105 derecede 30 saniye bekledikten sonra plak renklenmiştir. Renklenince UV ışığı altında tekrar gözlemlenmiştir ve tekrar fotoğrafı çekilmiştir. Sonunda fotoğraflara bakılıp test solüsyonlarında referans madde olup olmadığını değerlendirilmiştir.

Tablo 4. TLC Beklenen sonuçlar

Plaka üst kısmı	
----- Hiperozit: sarımsı-turuncu bölge Klorojenik asit: açık mavi bölge -----	----- Viteksin: sarımsı-yeşil bölge Hiperozit: sarımsı-turuncu bölge Klorojenik asit: açık mavi bölge Viteksin-ramnozid: sarımsı-yeşil bölge -----
Referans solüsyon	Test solüsyon

3.2.1.4. Yabancı madde analizi



Resim 7. Kumpas

Her bir numuneden 10 g alınmıştır ve en fazla % 8 dal (çapları ise 2,5 mm'den büyük olanlar) ve maksimum % 2 diğer yabancı maddeler, yabancı madde olarak kabul edilmiştir. Ölçümler kumpas ile yapılmıştır.

3.2.1.5. Nem tayini analizi



Resim 8. Nem tayini etüvü

Etüvün içine 10 adet vezin kabı koyulmuştur. Droglar 1 g toz halinde 105° C'de 60 dakika boyunca kurutulmaya bırakılmıştır ki böylece nemi uçsun. Maximum % 10'luk bir kayıp kabul edilmiştir.

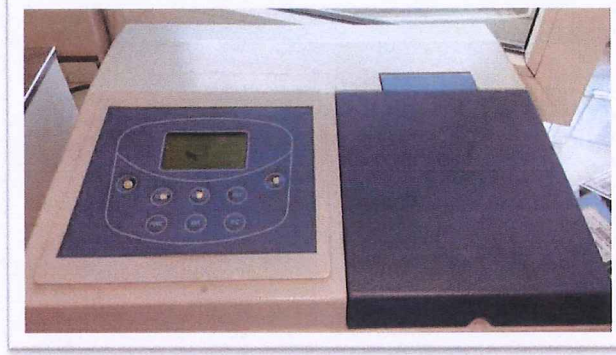
3.2.1.6. Kül tayini analizi



Resim 9. Kül Tayini fırını

30 dakika boyunca boş porselen krozelerin 600°C 'de kül fırında nemini alması beklenmiştir. 1 g drog içeren numuneler hazırlanmıştır. Kül tayini için fırına koymadan önceki krozelerin ağırlıklarından fırına koyulduktan sonraki krozelerin ağırlığı çıkartılmıştır. Çıkan sonuç numunelerin ağırlığına bölünmüştür ve 100 ile çarpılmıştır. Böylelikle kül tayini yapılmıştır. Burada bitkide en fazla %10'luk bir kül kabul edilmiştir.

3.2.1.7. Hiperozit absorpsiyon ölçümü (Spektrofotometri)



Resim 10. Spektrofotometre



Resim 11. Drogların sıvı hali

Stok solüsyon: 200 mL erlenmeyer içine 0,4 g toz drog tartılıp 40 mL etanol ilave edilip 60 mL su ile inceltiştir. 60° C’de 10 dakika boyunca sıcak su banyosunda ısıtıldıktan sonra ara ara çalkalanmıştır. Soğumaya bırakıldıktan sonra filtre kağıdı ile 100 mL erlenmeyer içine filtrelenmiştir. Filtre kağıdını artık drog ile 200 mL erlenmeyere taşınmış ve 40 mL etanol ilave edilip tekrar 60° C’de sıcak su banyosu içinde 10 dakika ısıtılıp ara ara çalkalanmıştır. Soğumaya bırakıldıktan sonra tekrar aynı 100 mL erlenmeyer içine filtrelenmiştir. 200 mL erlenmeyer etanol ile durulanıp, filtrelendikten sonra tekrar aynı 100 mL erlenmeyere transfer edilmiştir. 100 mL’ye kadar etanol ile inceltip filtrelenmiştir.

Test solüsyon: 5 mL stok solüsyondan yuvarlak zeminli şişe içerisine koyulmuş ve azaltılmış basınç altında kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Kalan artık 8 mL metanol ve anhidroz asetik asit karışımından alınıp 25 mL'lik şişe içerisine koyulmuştur. Yuvarlak zeminli şişeyi 3 mL metanol ve anhidroz asetik asit karışımı ile durulayıp aynı 25 mL'lik şişe içerisine alınmıştır. 10 mL borik asit ve anhidroz formik asit içinde oksalik asit bulunan karışımdan ilave edilip 25 mL'ye kadar anhidroz asetik asit ile seyreltilmiştir.

Kör solüsyon: 5 mL stok solüsyon yuvarlak zeminli şişeye konulmuş ve azaltılmış basınç altında kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Kalan artık 8 mL metanol ve anhidroz asetik asit karışımından alınmış ve 25 mL'lik şişe içerisine konulmuştur. Yuvarlak zeminli şişeyi 3 mL metanol ve anhidroz asetik asit karışımı ile durulayıp aynı 25 mL'lik şişe içerisine konulmuştur. 10 mL anhidroz formik asit ilave edilip 25 mL'ye kadar anhidroz asetik asit ile seyreltilmiştir. 30 dakika sonra kör solüsyon ile kıyaslanıp, test solüsyonun 410 nm'de absorbanası ölçülmüştür. Total flavonoidler içeriğinin yüzdesi hesaplanmış, sonuç hiperozit olarak ifade edilmiş ve aşağıdaki formül kullanılmıştır:

$$\frac{A \times 1,235}{m}$$

m

Hiperozit absorbanası 405 nm

A = 410 nm'de absorbanası

M = gram olarak drog ağırlığı

Burada etken madde hiperozit ölçülmüştür.

4. BULGULAR VE SONUÇLAR

4.1. Makroskobik Analiz Sonuçları

Tablo 5. Makroskobik Analiz

Numuneler	Drog A	Drog B	Drog C	Drog D	Drog E
Saplar	koyu kahve	koyu kahve	kahve	kahve	kahve
	odunsu	odunsu	odunsu	odunsu	odunsu
Çap	1,7-1,8 mm	2,5 mm	2,0 mm	2,3 mm	1,7 mm
Saplı yapraklar	mevcut	mevcut	mevcut: stipül tipi	mevcut	mevcut: stipül tipi, alternan yaprak dizilişi
Sarı çiçekler	mevcut	mevcut	korimbus tipi	korimbus tipi	-
Lob	3-5 akut loblu	3 loblu	loblu	3 loblu	3 loblu
Serrat yaprak	tırtıklı, evet	-	kısmen evet	hafif serrat	hafif serrat
Pinnat yaprak	-	evet	pinnatisekt: 3-5 lob	pinnatifid:3 loblu	pinnat: 3 loblu
İç yüzey	koyu yeşil	yeşil/ kahve yeşil	kahve yeşil	kahve yeşil	kahve yeşil
Dış yüzey	yeşil gri	yeşil gri	açık yeşil	açık yeşil	açık yeşil
Yoğun ağımsı	evet	orta ağımsı	evet, damarlı	evet	evet, damarlı
Hafif ağımsı	-	-	-	-	-
Tüy	hafif tüylü (çok az)	tüylü	tüylü	dağınık tüylü	dağınık tüylü
Sepaller	5 serbest	5 serbest	5 serbest	5 serbest	5 serbest
Kaliks	yeşil kahve	yeşil kahve	yeşil	kahve	kahve
Karpel	1 + 5	1	5	2	1
Ovaryum	1: kaliks ile kaynaşık	1: kaliks ile kaynaşık	1: kaliks ile kaynaşık	1: kaliks ile kaynaşık	1: kaliks ile kaynaşık
Stamen	sayılı	sayısız	sayısız	sayısız	-
Çiçekler (petaller)	sarı kahve	kahve	sarı, oval	sarı, hafif tırnaklı	kahve, yuvarlak
Korolla	5 adet sarı-kahve	5 adet kahve	5 adet sarı-kahve	5 adet sarı-kahve	5 adet kahve

Numuneler	Drog F	Drog G	Drog H	Drog İ	Drog J
Saplar	kahve	kahve	kahve	kahve	kahve
	odunsu	odunsu	odunsu	odunsu	odunsu
Çap	1,5 mm	1,3 mm	1,2 mm	1,1 mm	1,5 mm
Saplı yapraklar	mevcut (petiolat)	-	mevcut (petiolat), stipül tipli	-	stipül tipli
Sarı çiçekler	korimbus tipi:beyaz	-	korimbus şekli: beyaz		korimbus: beyaz-sarı
Lob	evet	hafif loblu: 3	loblu: 3	hafif loblu: 3-4	hafif loblu: 5
Serrat yaprak	hafif keskin, evet	hafif serrat	hafif serrat	net değil	hafif serrat
Pinnat yaprak	1/3'den az bir şekilde pinnatifid	1/3'den az bir şekilde pinnatifid	pinnatifid	-	pinnatifid
Alternan yaprak	spiral şeklinde, evet	-	-	-	
İç yüzey	kahve yeşil	koyu yeşil	koyu yeşil	koyu yeşil	koyu yeşil
Dış yüzey	açık yeşil	açık yeşil	yeşil	açık gri-yeşil	açık yeşil
Yoğun ağ	evet	evet, damarlı	görünmüyor	evet, damarlı	evet, damarlı
Hafif ağimsı	-	-	-	-	-
Tüy	aralıklı hafif tüylü	hafif tüylü	yoğun tüylü	hafif tüylü	yoğun tüylü
Sepaller	5 serbest	5 serbest	5 serbest	5 serbest	5 serbest
Kaliks	yeşil kahve	kahve-kırmızı	kahve	kahve-yeşil	koyu kahve-yeşil
Karpel	1	bulunamadı	1	1	1
Ovaryum	1: kaliks ile kaynaşık	1: kaliks ile kaynaşık	1: kaliks ile kaynaşık	1: kaliks ile kaynaşık	1: kaliks ile kaynaşık
Stamen	sayısız	bulunamadı	sayısız	sayısız	sayısız
Çiçekler (petaller)	yuvarlak, geniş ovatlı	bulunamadı	yuvarlak	yuvarlak	yuvarlak, hafif tırnaklı
Korolla	5 adet sarı-beyaz	bulunamadı	5 sarı-beyaz	5 adet sarı-beyaz	5 adet sarı

Yorum:

Temin edilen numunelerin renkleri, çapları ve odunsu görünimleri istenilen kriterlere uymuştur. Saplı yaprakları Drog G ve Drog İ numunelerinde bulunmamaktadır. Sarı çiçekleri Drog E, Drog G ve Drog İ numunelerinde bulunmamıştır. Drog C, Drog D, Drog F, Drog H ve Drog J numunelerinde korimbus tipi çiçekler görülmüştür. Drog H ve Drog F numunelerinde korimbus tipi beyaz çiçekler bulunmuştur. Drog J numunesinde korimbus tipi beyaz-sarı çiçekler görülmüştür. Numunelerin yapraklarının en az 3 loblu olduğu görülmüştür. Drog B serrat yaprak özelliğine sahip değildir. Drog İ numunesinin yaprak özelliğinin net olmadığı görülmüştür. Numuneler arasında Drog İ ve Drog A pinnat yaprak özelliğine sahip değildir. İç taraf yaprak yüzeyi ile dış taraf yaprak yüzeyi renkleri farmakopeye uyumlu bulunmuştur. Yaprak yüzeylerinde ağ görünümü de mevcuttur. Drog D, Drog E ve Drog F numunelerinde dağınık tüy olduğu görülmüştür. *Crataegus monogyna*, *C. laevigata* ve *C. pentagyna* yaprak türlerinde dağınık tüyler veya tüsüz olma özelliği mevcut olduğuna göre bu numunelerin bu türlere ait olduğunu düşünebiliriz. Sepallerin uygunluğu görülmüştür. Kalikse bakıldığında Drog G numunesi kahve kırmızı rengindedir ve bunu koyu kahve olarak varsayabiliriz. Drog G numunesinde karpel bulunamamıştır. Drog A numunesinde altı adet karpel bulunmuştur. Tüm numunelerde ovaryum kaliks ile kaynaşmıştır. Drog A numunesinde sayılı stamen mevcuttur. Drog E ile Drog G numunelerinde hiç stamen bulunamamıştır. Drog G numunesinde petaller ve korolla görülememiştir. Her bir numunede korolla görülmüştür.

4.2. Mikroskopik Analiz Sonuçları

Numunelerde Kloralhidrat ile aranılan özellikler görülmezken Sartur ile aranılan özellikler çok net görülmüştür.

Tablo 6. Mikroskobik analiz

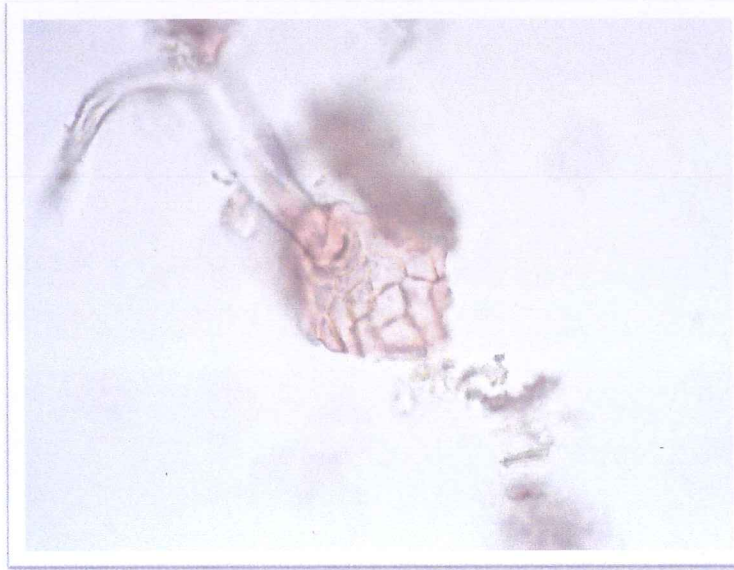
Numuneler	polen	Örtü tüyleri	Parenkimatik hücreler	stoma	papiloz	Polygonal epidermal hücreler	Palizat pa-renkima	endotesyum	Prizma kristalleri	vessel	Sklerenkima hücreleri
Drog A	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Drog B	+	+	+	+	+	bulunamadı	+	+	+	+	-
Drog C	+	+	+	+	bulunamadı	+	+	bulunamadı	+	+	-
Drog D	+	+	+	+	bulunamadı	+	+	+	+	+	+
Drog E	+	+	+	+	bulunamadı	+	+	bulunamadı	+	+	-
Drog F	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Drog G	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Drog H	+	+	+	+	+	bulunamadı	+	+	+	+	-
Drog İ	+	+	bulunamadı	+	+	+	bulunamadı	+	+	+	-
Drog J	+	+	+	+	+	+	+	bulunamadı	+	+	-

Not: Çiçekler az olursa, endotesyum ve papiloz görülmeyebilir veya bulunmayabilir.

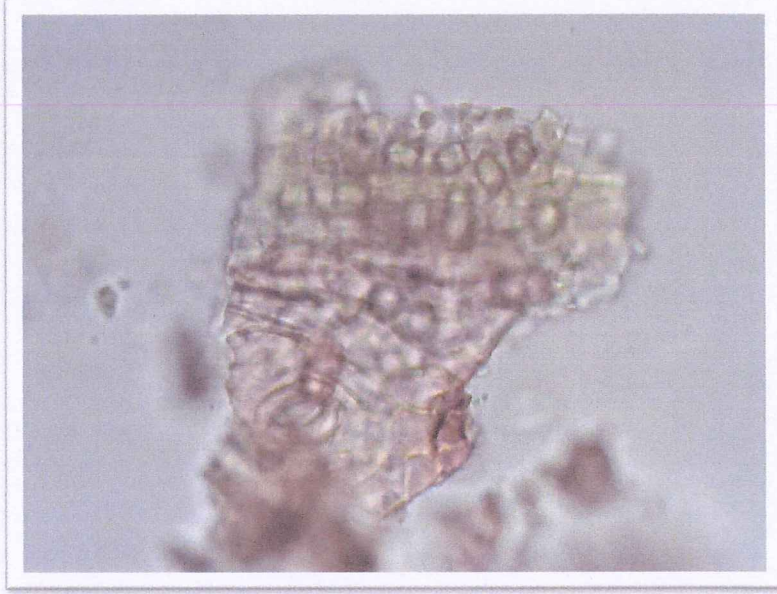
Resimler. Mikroskobik analiz



Resim 12. İleti damarları



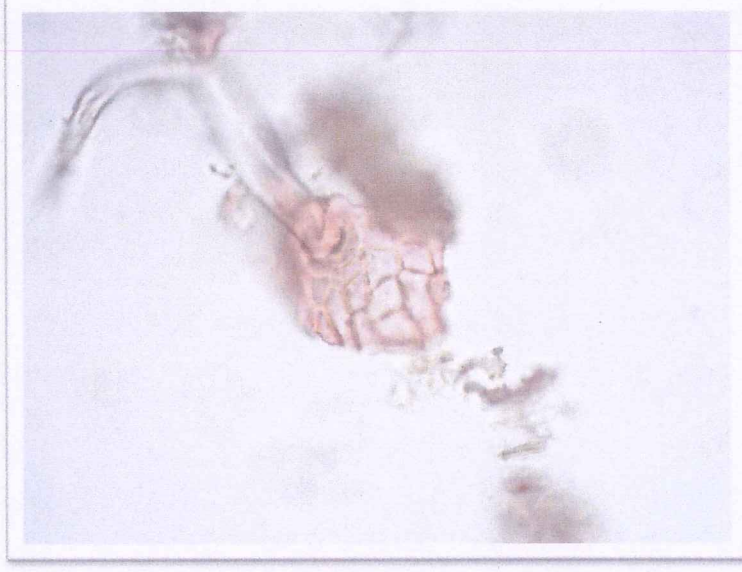
Resim 13. Epidermal hücre ve Örtü tüyü



Resim 14. Kalsiyum oksalat kristali içeren parenkimatik hücre



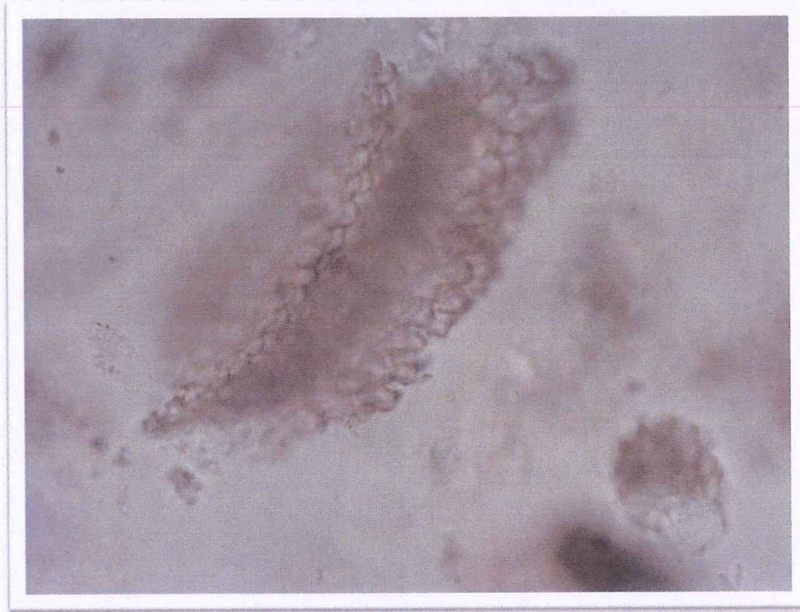
Resim 15. Kalsiyum oksalat kristali içeren parenkimatik hücre



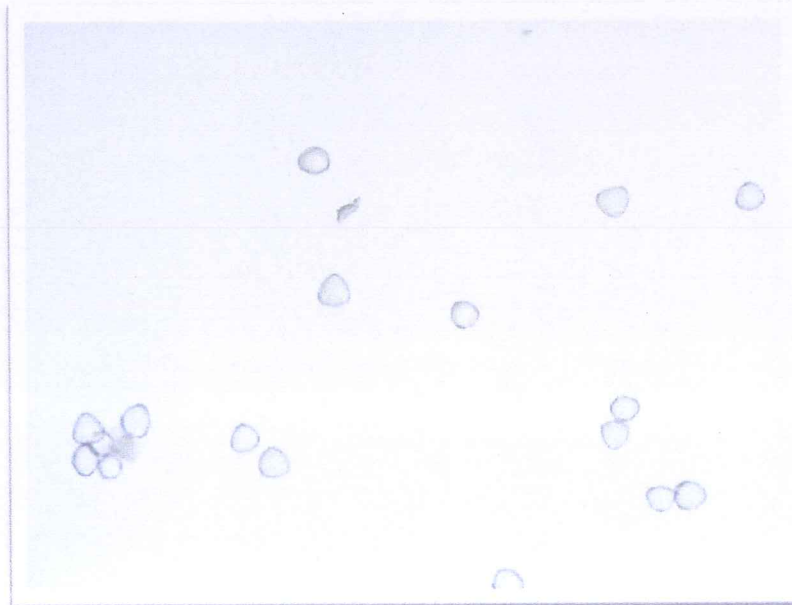
Resim 16. Kollenkima



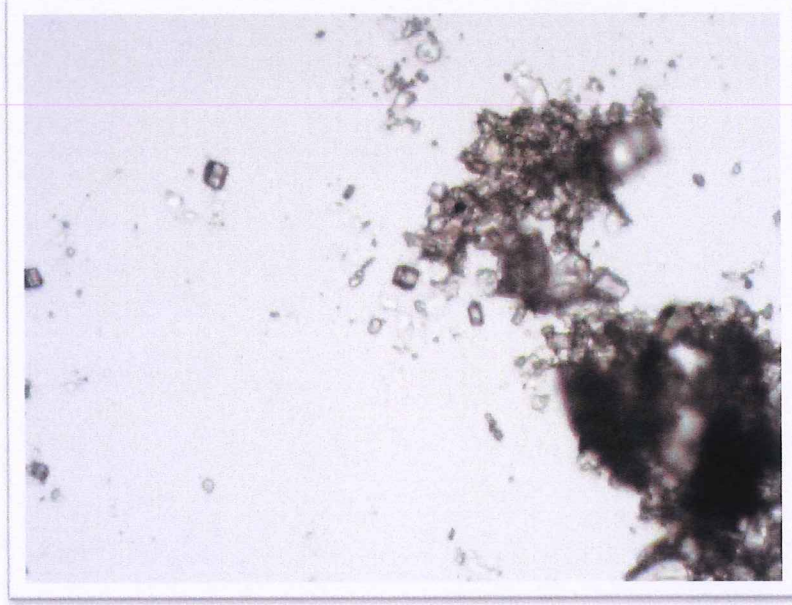
Resim 17. Örtü Tüyü



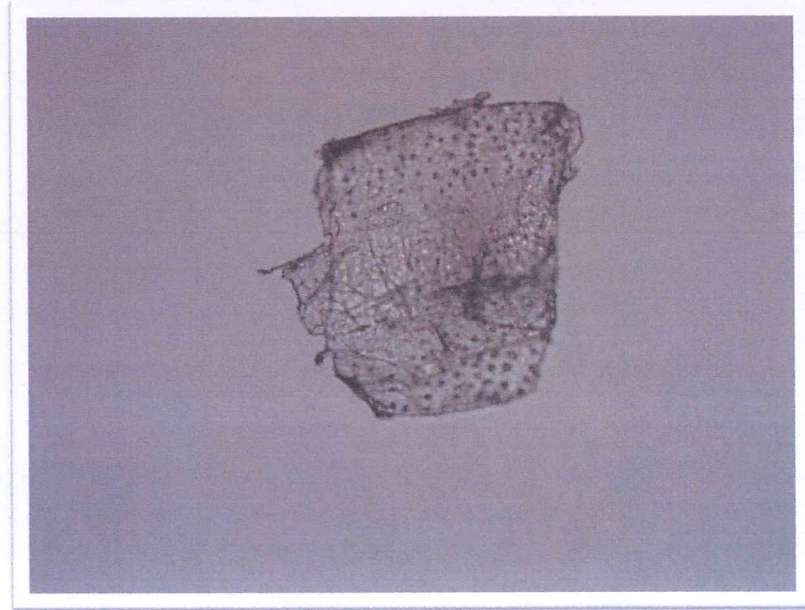
Resim 18. Papilli stigma



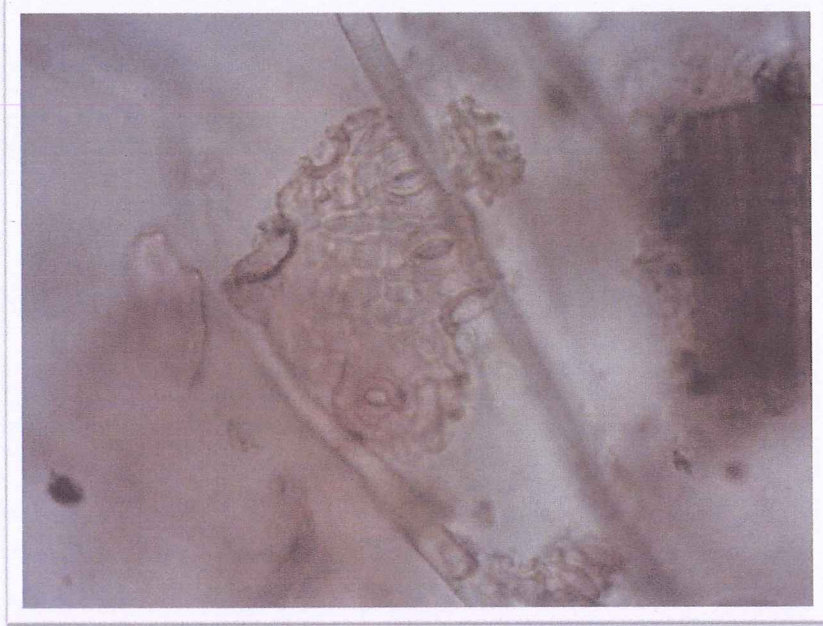
Resim 19. Polen



Resim 20. Prizma kristal



Resim 21. Sklerenkimatik hücre



Resim 22. Stoma ve epidermal hücre



Resim 23. Stoma

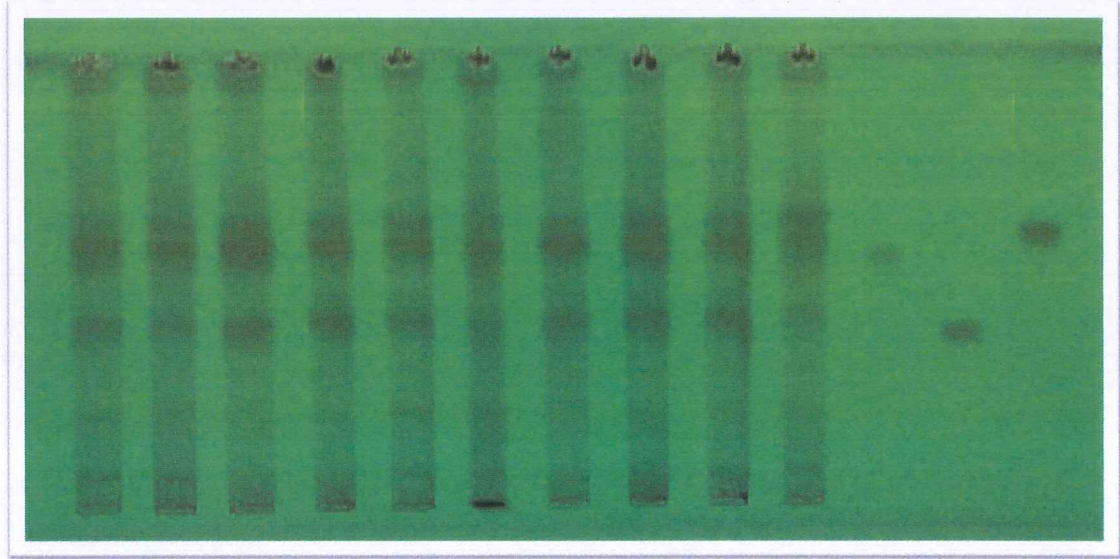
Yorum:

Drog B ve Drog H numunelerinde poligonal epidermal hücreler bulunamamıştır. Drog C, Drog D ve Drog E numunelerinde papiloz bulunamamıştır. Drog J, Drog C ve Drog E numunelerinde endotesyum bulunamamıştır.

Papiloz ve endotesyum çiçeğe aittir. Makroskobik analizde Drog C, Drog D ve Drog J numunelerinde çiçek bulunmuştur. Burada çiçeğin çok az olduğunu düşünebiliriz. Bu yüzden mikroskobik analizde görülmeyebilir. Drog E numunesinde makroskobik analizde çiçek bulunamamıştır. Burada çiçeğin olmadığını düşünebiliriz. Drog İ numunesinde parenkimatik hücreler ve palizat parenkima olmadığı görülmüştür.

4.3. TLC Sonuçları

Resimler. TLC ölçümler



A B C D E F G H I J

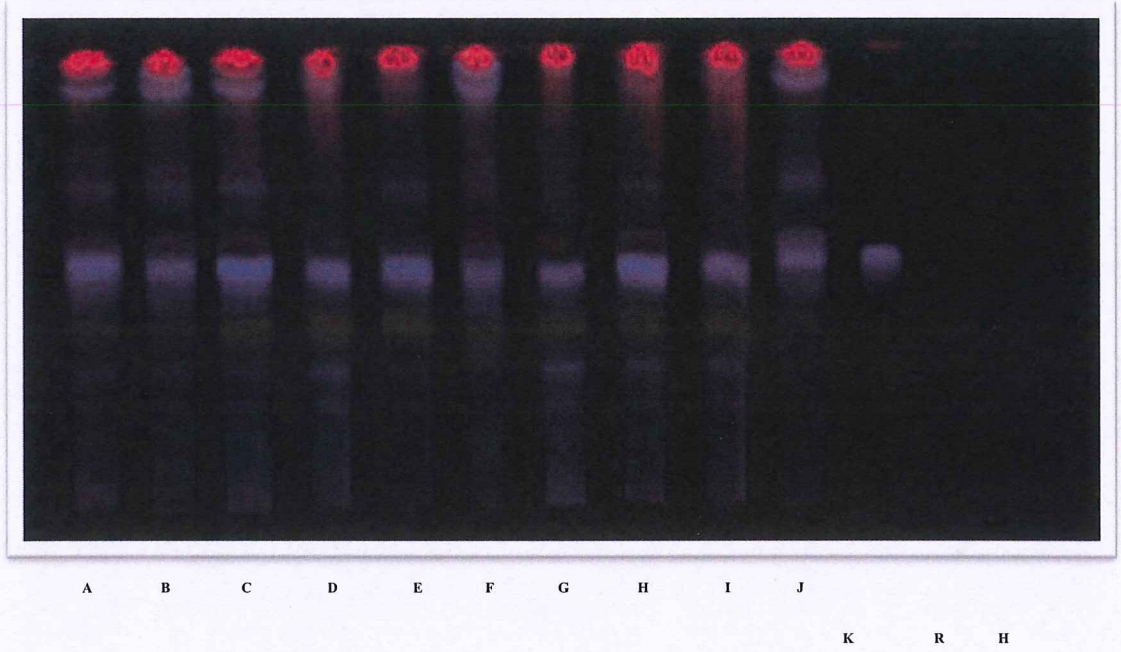
K R H

Resim 24. 254 nm püskürtülmemiş

K: Klorojenik asit

R: Rutin

H: Hiperozit

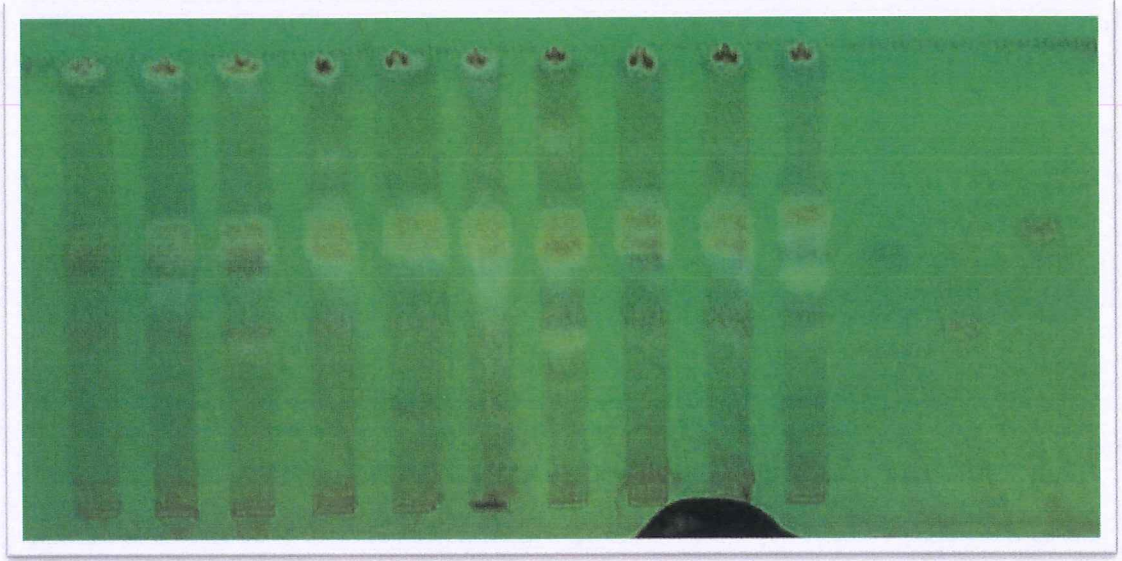


Resim 25. 366 nm püskürtülmemiş

K: Klorojenik asit

R: Rutin

H: Hiperozit



A

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

R

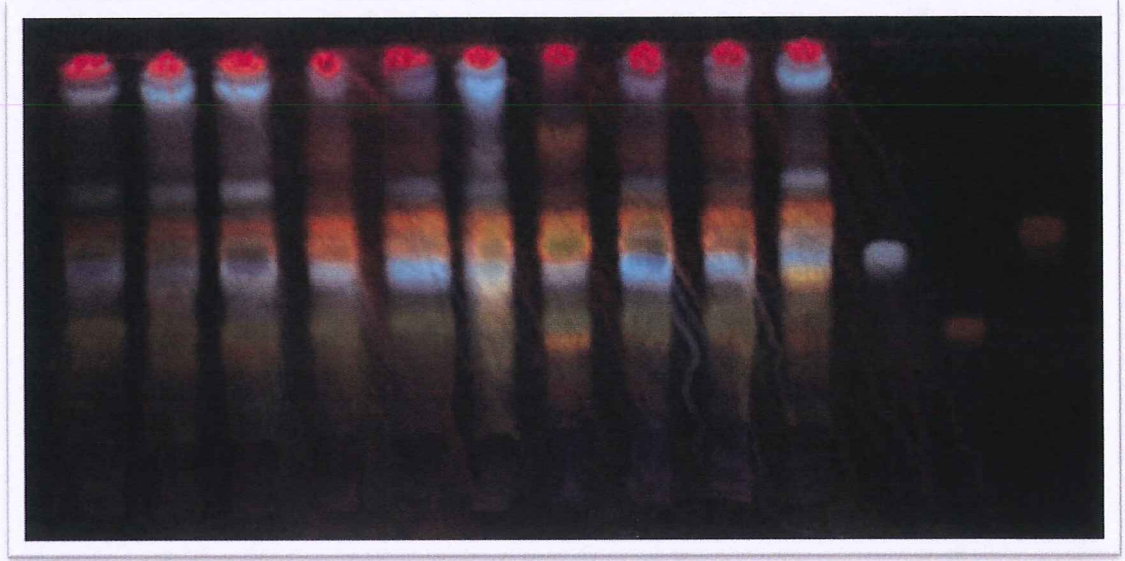
H

Resim 26. 254 nm difenilborik asit aminoetil ester ile püskürtülmüş

K: Klorojenik asit

R: Rutin

H: Hiperozit



A

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

R

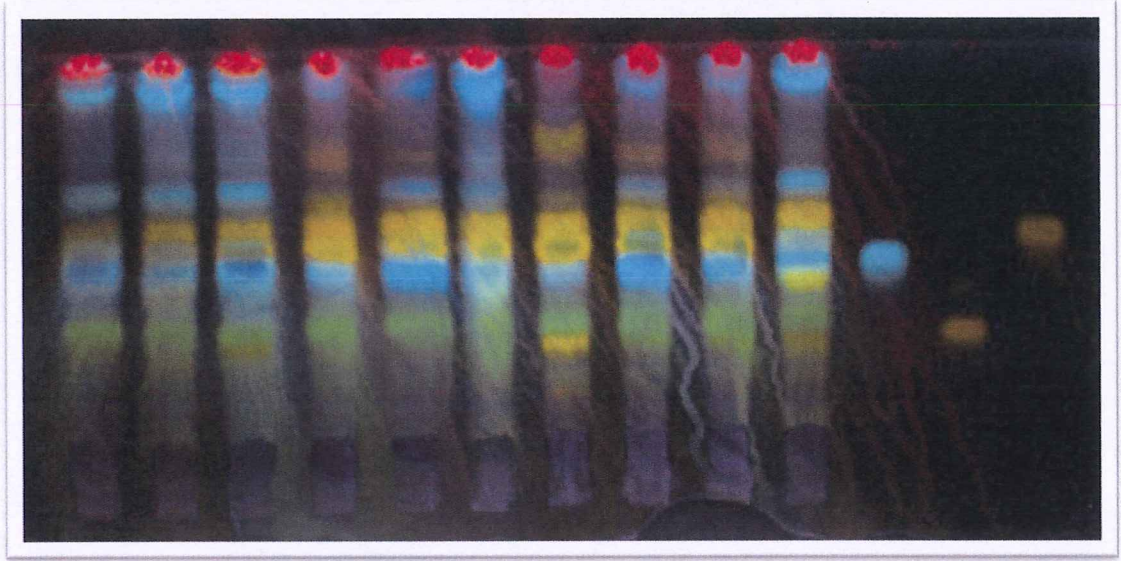
H

Resim 27. 366 nm difenilborik asit aminoetil ester ile püskürtülmüş

K: Klorojenik asit

R: Rutin

H: Hiperozit



A

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

R

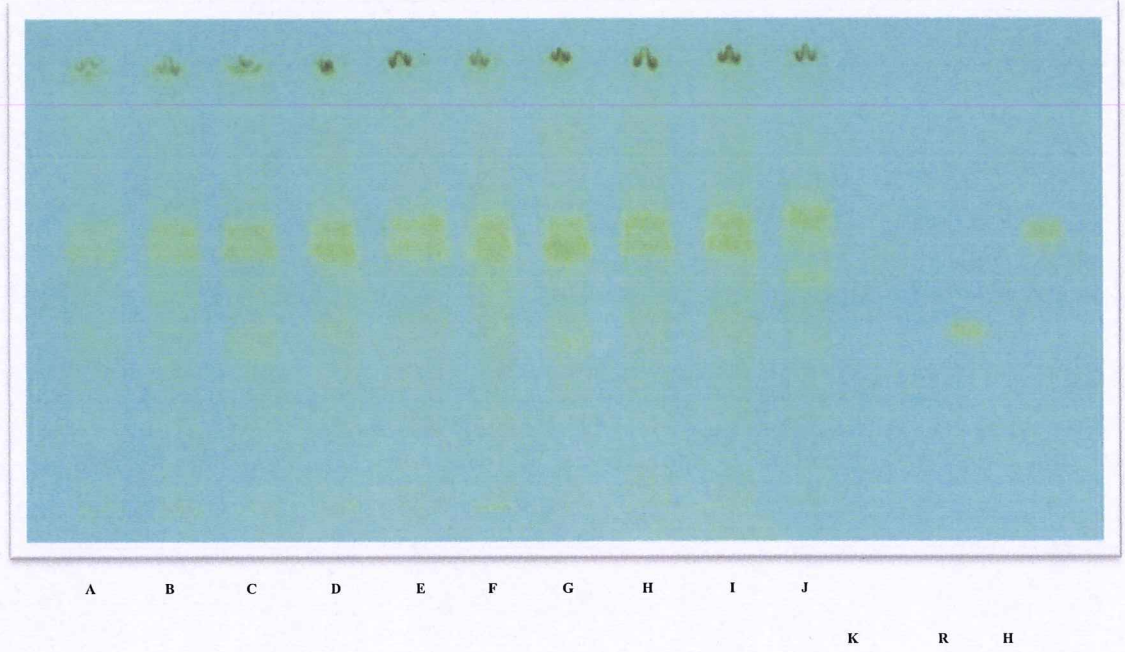
H

Resim 28. 366 nm difenilborik asit aminoetil ester ile püskürtülmüş

K: Klorojenik asit

R: Rutin

H: Hiperozit



Resim 29. beyaz ışık

K: Klorojenik asit

R: Rutin

H: Hiperozit

Yorum:

Numuneler A'dan J'ye kadar gösterilmiştir. K klorojenik asiti, R rutini ve H etken madde hiperoziti göstermektedir. 254 nm'de püskürtülmemiş halinde pek bir şey anlaşılmadığı ortadadır. 366 nm'de püskürtülmemiş halinde sadece kırmızı, mavi ve hafif sarımsı renklerin ön planda olduğu görülmektedir. Püskürtülmemiş halinde açık mavi renginin klorojenik asitin varlığını, sarı-yeşil renklerin (alt kısımda) ise viteksin- ramnozitin varlığını işaret ettiği görülmüştür. Püskürtülmüş 254 nm'de mavi ve sarı-turuncu renkleri göze çarpmaktadır. Mavi rengin klorojenik asitin varlığını, sarı-turuncu renklerin ise etken madde hiperozitin varlığını göstermektedir. Püskürtülmüş 366 nm'de renklerin çok daha belirgin olduğu görülmüştür. Mavi, sarı-yeşil, sarı-turuncu renklerin sırasıyla klorojenik asitin varlığını, viteksin-ramnozit ve hiperozitin varlığını göstermektedir. Tüm numunelerde hiperozit etken maddenin varlığı görülmüştür. Drog A numunesinde çok düşük oranda mevcut olduğu gözlemlenmektedir. Tüm numunelerde klorojenik asit mevcuttur. Drog F ve Drog G numunelerin kıyaslandığında klorojenik asit oranı daha az olduğu görülmüştür.

Drog F numunesinde az olmak üzere tüm numunelerde viteksin-ramnozit maddesinin de var olduğu gözlemlenmiştir. Ek olarak rutin (no 12) maddesine de bakılmıştır. 1, 4, 5 ve 6 numaralı numunelerde (Drog A, Drog D, Drog E ve Drog F) rutin bulunmamıştır. 2, 3, 8 ve 9 numaralı numunelerde (Drog B, Drog C, Drog H ve Drog İ) rutin eser miktarda görülmüştür. 7 ve 10 numaralı numunelerde yani Drog G ve Drog J numunelerinde rutin belirgin bir şekilde var olduğu gözlemlenmiştir.

Rf değerleri: Plak 9,3 cm'e kadar sürüklenmiştir. Tatbikler alttan 1 cm itibariyle yapılmıştır. Hesaplama sonucu çıkan Rf değerleri:

$$\text{Klorojenik asit: } 4,5 / 8,3 = 0,54$$

$$\text{Rutin: } 3 / 8,3 = 0,36$$

$$\text{Hiperozit: } 5 / 8,3 = 0,6$$

4.4. Yabancı Madde Analiz Sonuçları

Yabancı madde analizinde her bir numune için 10 g alınmıştır.

Dal: max. % 8 dal (2,5 mm çapından büyük olan) kabul edilmiştir.

Diğer yabancı madde: max. % 2'lik oran kabul edilmiştir.

Yorum:

Yabancı madde tayininde her bir numuneden 10 g alınmıştır. Dal için max. % 8 (2,5 mm çapından büyük olan) yabancı madde olarak alınmış, diğer yabancı maddeler ise maksimum % 2 oranında olmalıdır.

Drog A ve Drog C droglarında yabancı dal bulunmamıştır. Drog B'de % 15 2,5 mm çapından büyük olan **dallar** bulunmuştur.

Drog İ, Drog G, Drog D ve Drog C droglarında kabul edilebilir değerin üzerinde **diğer yabancı maddeler** bulunmuştur. Drog F, Drog E, Drog B ve Drog A da ise diğer yabancı maddeler bulunmamıştır.

Drog A numunesi temiz çıkmıştır.

Tablo 7. Yabancı madde analizi

Drog J	Drog İ	Drog H	Drog G	Drog F	Drog E	Drog D	Drog C	Drog B	Drog A
10 g	10 g	10 g	10 g	10 g	10 g	10 g	10 g	10 g	10 g
%2,1 dal	% 6,1 dal	% 0,81 dal	% 1,3 dal	% 0,5 dal	% 4,2 dal	% 6 dal	bulunamadi	%15 dal	bulunamadi
% 0,36	%21	% 0,2	% 4,2	bulunamadi	bulunamadi	% 20	% 3,3	bulunamadi	bulunamadi

Resimler. Yabancı madde bulunan numuneler



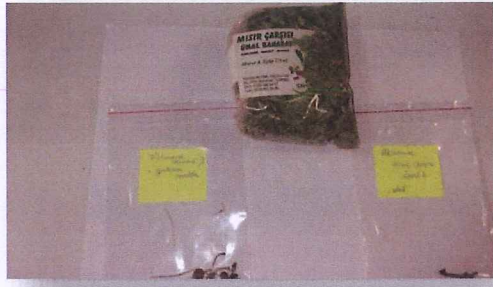
Resim 30. No 2 Drog B



Resim 31. No 4 Drog D



Resim 32. No 6 Drog F



Resim 33. No 7 Drog G



Resim 34. No 9 Drog İ

4.5. Nem Tayini Sonuçları

Etüvün içine 10 adet vezin kabı koyulup sonra nemini alması için 30 ile 60 dakika bekletilmiştir. Nem tayininde, 105° C’de 2 saat boyunca rezine kabı toz drog ile birlikte konulup, nemin gitmesi beklenip sonra 1 g toz drog için **en fazla** % 10 nem kabul edilmiştir.

Yorum:

D,F, H, İ ve J numaralı numunelerde % 10 nem olduğu, yani kabul edilebilir değer ile eşit olduğu görülmüştür.

Tablo 8. Nem tayini analizi

Drog	Drog A (1)	Drog B (2)	Drog C (3)	Drog D (4)	Drog E (5)	Drog F (6)	Drog G (7)	Drog H (8)	Drog İ (9)	Drog J (10)
Boş rezine kabı	45,1635 g	52,4220 g	46,8127 g	40,9498 g	45,7809 g	45,5610 g	43,2589 g	50,3532 g	47,1387 g	46,6502 g
Toz drog	1,0012 g	1,0002 g	1,0022 g	1,0084 g	1,0073 g	1,0000 g	1,0064 g	1,0057 g	1,0048 g	1,0040 g
Kurutma sonrası	46,0792 g	53,3304 g	47,7241 g	41,8612 g	46,6969 g	46,4613 g	44,1754 g	51,2590 g	48,0438 g	47,5497 g
Hesaplama	46,0792 - 45,1635 = 0,9162	53,3304 - 52,4220 = 0,9084	47,7241 - 46,8127 = 0,9114	41,8612 - 40,9498 = 0,9114	46,6969 - 45,7809 = 0,916	46,4613 - 45,5610 = 0,9003	44,1754 - 43,2589 = 0,9165	51,2590 - 50,3532 = 0,9058	48,0438 - 47,1387 = 0,9051	47,5497 - 46,6502 = 0,8995
	1,0012 - 0,9162 = 0,085/1,001 2 = 0,085	1,0002 - 0,9084 = 0,092/1,000 2 = 0,092	1,0022 - 0,9114 = 0,091/1,002 2 = 0,091	1,0084 - 0,9114 = 0,097/1,008 4 = 0,10	1,0073 - 0,916 = 0,091/1,007 3 = 0,090	1,0000 - 0,9003 = 0,099/1,0 = 0,099	1,0064 - 0,9165 = 0,089/1,006 64 = 0,088	1,0057 - 0,9058 = 0,099/1,005 7 = 0,099	1,0048 - 0,9051 = 0,0997/1,00 48 = 0,099	1,0040 - 0,8995 = 0,1045/1,00 40 = 0,1041
% Nem oranı	% 8,5	% 9,2	% 9,1	% 10	% 9	% 10	% 9	% 10	% 10	% 10

4.6. Kül Tayini Sonuçları

Kül tayini için, ilk önce 30 dakika boş porselen krezeler 600° C kül fırınında nemini alması için bekletilmiştir. Sonra her bir porselen krezeye 1 g kadar numune tartılmıştır. Sonra tekrar kül fırınına koyulup yaklaşık 1 saat kadar bekletilmiştir. Biraz soğuduktan sonra dolu porselen krezeler tartılmıştır. Maksimum % 10 kül oranı kabul edilmiştir.

Yorum:

Drog A ve Drog C numunelerinde kabul edilebilir değer üzerinde kül bulunmuştur. Bunların uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

Tablo 9. Kül tayini analizi

Numune	Drog A	Drog B	Drog C	Drog D	Drog E	Drog F	Drog G	Drog H	Drog İ	Drog J
Boş kroze	18,3469 g	18,8014 g	17,5142 g	16,3339 g	17,7813 g	18,1302 g	18,6870 g	16,2967 g	18,6525 g	18,3011 g
+/- 1 g	1,0072 g	1,0025 g	1,0025 g	1,0006 g	1,0073 g	1,0002 g	1,0071 g	1,0087 g	1,0019 g	1,0076 g
Dolu kroze	18,4498 g	18,8839 g	17,6386 g	16,4111 g	17,8771 g	18,2258 g	18,7811 g	16,3902 g	18,7365 g	18,3978 g
Kül tayini	18,4498 g - 18,3469 g g= 0.1029/1.0 072 x 100= % 10,2	18,8839 g - 18,8014 g g= 0.0825/ 1.0025 x 100= % 8	17,6386 g - 17,5142 g g= 0.1244/ 1.0025 x 100= % 12	16,4111 g - 16,3339 g g= 0.0772/ 1.0006 x 100= % 8	17,8771 g - 17,7813 g g= 0.0958/ 1.0073 x 100= % 10	18,2258 g - 18,1302 g g= 0.0956/ 1.0002 x 100= % 10	18,7811 g - 18,6870 g g= 0.0941/ 1.0071 x 100= % 9	16,3902 g - 16,2967 g g= 0.0935/ 1.0087 x 100= % 9	18,7365 g - 18,6525 g g= 0.084/ 1.0019 x 100= % 8	18,3978 g - 18,3011 g g= 0.0967/ 1.0076 x 100= % 10

4.7. Hiperozit absorpsiyon ölçümü sonuçları (Spektrofotometri)

Tablo 10. Spektrofotometrik analiz

Numuneler	Stok hazırlığı için drog +/- 0,4 g olmalı	Absorpsiyon ölçümü	Assay: A x 1,235/m
Drog A	0,3996 g	0,374	% 1,2
Drog B	0,4079 g	0,434	% 1,3
Drog C	0,3993 g	0,588	% 1,8
Drog D	0,3979 g	0,562	% 1,7
Drog E	0,4296 g	0,368	% 1,1
Drog F	0,4027 g	0,157	% 0,5
Drog G	0,4007 g	0,243	% 0,8
Drog H	0,4013 g	0,415	% 1,3
Drog İ	0,4157 g	0,377	% 1,1
Drog J	0,4020 g	0,583	% 1,8

Yorum:

Yapılan çalışmada hiperozit etken maddesi ölçülmüştür. Sonuçlara göre değerlendirdiğimizde en düşük hiperozit oranına sahip Drog F bulunmuştur. Yüksek hiperozit maddesi Drog J, Drog C ve Drog D numunelerinde olduğu görülmüştür

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Drog E, Drog G ve Drog I numunelerinde çiçekler bulunamamıştır. Drog B numunesinde serrat yaprak özelliği görülememiştir fakat pinnat yaprak özelliğine sahiptir. Drog A numunesinde pinnat yaprak özelliği mevcut değildir. Burada serrat yaprak özelliği görülmüştür ve hafif tırtıklıdır. Drog I numunesinde yaprak özelliği net değildir. Drog G numunesinin kaliks rengi kahve kırmızıdır. Bunu koyu kahve olarak kabul edebiliriz. Drog H ve Drog J numuneleri yoğun tüylü olduğundan *C. azarolus* ve *C. nigra* türlerine ait olabileceği düşünülmektedir. Drog B, Drog D, Drog E, Drog F, Drog G, Drog H ve Drog J numuneleri özelliklerinden dolayı *C. laevigata* türüne ait olabileceği düşünülmektedir. Drog C numunesi *C. monogyna* türüne ait olabileceği tahmin edilmektedir. Karpel sayılarına bakıldığında Drog B, Drog E, Drog F, Drog H, Drog I ve Drog J numuneleri *C. azarolus* ve *C. monogyna* türlerine ait olabilecekleri görülmektedir.

Püskürtülmemiş halinde açık mavi renginin klorojenik asitin varlığını, sarımsı-yeşil renklerin (alt kısımda) ise viteksin-ramnozitin varlığını işaret ettiği görülmektedir. Püskürtülmüş 254 nm'de mavi ve sarı-turuncu renkleri göze çarpmaktadır. Mavi rengin klorojenik asitin varlığını, sarı-turuncu renklerin ise etken madde hiperozitin varlığını göstermektedir. Püskürtülmüş 366 nm'de renklerin çok daha belirgin olduğu görülmektedir. Mavi, sarı yeşil, sarı turuncu renklerin sırasıyla klorojenik asitin varlığını, viteksin-ramnozitin ve hiperozitin varlığını göstermektedir. Tüm numunelerde hiperozitin etken maddesi görülmüştür. Drog A numunesinde çok düşük oranda mevcut olduğu gözlemlenmektedir. Tüm numunelerde klorojenik asit mevcuttur.

Drog F numunesinde az olmak üzere, tüm numunelerde viteksin-ramnozitin maddesi bulunmuştur.

Ek olarak rutin (no 12) maddesine de bakılmıştır. Drog D, Drog E, Drog F, Drog H ve Drog I numunelerinde rutin bulunmamaktadır. Drog A, Drog B ve Drog C numunelerinde eser miktarda görülmektedir. Drog G ve Drog J numunelerinde belirgin bir şekilde var olduğunu görebilmekteyiz.

Drog A ve Drog C numunelerinde yabancı dal bulunmamıştır.

Drog B'de % 15'den fazla ve 2,5 mm çapından büyük olan dallar bulunmuştur. Drog İ, Drog G, Drog D ve Drog C numunelerinde kabul edilebilir değerin üzerinde diğer yabancı maddeler bulunmuştur. Drog F, Drog E, Drog B ve Drog A numunelerinde ise diğer yabancı maddeler bulunmamıştır.

Drog A numunesinde hiçbir yabancı madde görülmemiştir.

Drog D, Drog F, Drog H, Drog İ ve Drog J numunelerde % 10 nem olduğu, yani kabul edilebilir değer ile eşit olduğu görülmektedir.

Drog A ve Drog C numunelerinde kabul edilebilir değer üzerinde kül bulunmuştur. Bunların uygun olmadığı sonucuna varılmıştır.

Spektrofotometri analizinde hiperozit etken maddesi ölçülmüştür. Sonuçlara göre değerlendirdiğimizde Drog J tüm analizlerden geçen tek numune olarak görülmüştür. Drog D yabancı madde analizi hariç, hiperozit etken maddesi içeren fakat uygunsuz görülen numunedir.

Tablo 11. Genel Sonuç

Kullanılan renklerin yorumları:



Drogların minimum farklılığı (1-2 fark)



Drogların kabul edilebilir farklılığı (3-4 fark)



Drogların uygunsuzluğu



Drogların uygunluğu

Numuneler	Drog A	Drog B	Drog C	Drog D	Drog E	Drog F	Drog G	Drog H	Drog İ	Drog J
Analizler										
Makroskop	Orange	Blue	Blue	Blue	Blue	Blue	Orange	Blue	Blue	Blue
Mikroskop	Blue	Blue	Orange	Blue	Orange	Blue	Blue	Blue	Orange	Blue
Nem tayini	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Kül tayini	Red	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Tlc	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Yabancı madde	Green	Red	Red	Red	Green	Green	Red	Green	Red	Green
Spektrofotometri	Red	Red	Green	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Green

Yorum:

Sonuç olarak tüm numunelerin analizlerine baktığımızda Avrupa Farmakopesine en uygun numune Drog J numunesi olduğu görülmüştür. Drog J numunesinde çiçek görülmesine rağmen endotesyum bulunamamıştır. Burada bu numunede çiçek miktarının az olduğu sonucuna varılmıştır.

6. KAYNAKLAR

- 1) Dinesh K, Vikrant A, Zulfiqar A, Nisar A, Deo N. The genus *Crataegus*: chemical and pharmacological perspectives. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2011 Sep 9;Aop05712.
- 2) Furey A, Tassell M. Towards a systematic scientific approach in the assessment of efficacy of an herbal preparation: Hawthorn (*Crataegus* spp.). *European Journal of Heart Failure*. 2008.
- 3) Gundogdu M, Ozrenk K, Ercisli S, Kan T, Kodad O, and Hegedus A. Organic acids, sugars, vitamin C content and some pomological characteristics of eleven hawthorn species (*Crataegus* spp.) from Turkey. *Biological Research*. 2014;47(1):2.
- 4) Nabavi S.F, Habtemariam S, Touqeer A, Sureda A, Daglia M, Sobarzo-Sanchez E, and Nabavi S.M. Polyphenolic Composition of *Crataegus monogyna* Jacq.: From Chemistry to Medical Applications. *Nutrients*. 2015 Sep;7(9):7708-7728.
- 5) Bannister N. R. and Watt T. A. Effects of cutting on the Growth of *Crataegus monogyna* (Hawthorn) in Hedges. *Journal of Environmental Management*. 1995;45:395-410.
- 6) Dahmer S, MD, Scott E, MD. Health effects of Hawthorn. *American Family Physician*. 2010 Feb 15;81(4):465-468.
- 7) Huilin L, Fengrui S, Junpeng X, Rong T, Zhiqiang L, and Shuying L. Screening and Structural Characterization of α -Glucosidase Inhibitors from Hawthorn Leaf Flavonoids Extract by Ultrafiltration LC-DAD-MS and SORI-CID FTICR MS. *American Society for Mass Spectrometry*. 2009;1044-0305.

- 8) Xiao-Ping D, Xin-Tang W, Lin-Lin Ch, Jin Q, Tian Xu Bo-Y. Quality and anti-oxidant activity detection of *Crataegus* leaves using on-line high-performance liquid chromatography with diode array detector coupled to chemiluminescence detection. Food chemistry. 2010; 120: 929-933.
- 9) Abuashwashi M. A, Palomino O. M, Gomez-Serranillos M. P. Geographic origin influences the phenolic composition and antioxidant potential of wild *Crataegus monogyna* from Spain. Pharmaceutical Biology. 2016;54(11):2708-2713.
- 10) Wloch A, Kapusta Ī, Bielecki K, Oszmianski J, and Kleszczynska H. Activity of Hawthorn Leaf and Bark Extracts in Relation to Biological Membrane. The Journal of Membrane Biology. 2013 July; 246(7):545-556.
- 11) Hellenbrand N, Sendker J, Lechtenberg M, Petereit F, Hensel A. Isolation and quantification of oligomeric and polymeric procyanidins in leaves and flowers of Hawthorn. Fitoterapia. 2015;104:14-22.
- 12) Wyspianska D, Kucharska AZ, Sokol Letowska A, Kolniak-Ostek. Physicochemical, antioxidant and anti-inflammatory properties and stability of hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq.) procyanidins microcapsules with inulin and maltodextrin. J Sci Food Agric. 2016 May 4;10.1002/jsfa.7787.
- 13) Fugh-Berman A. Herbs and Dietary Supplements in the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. George Washington University School of Medicine, Department of Health Care Sciences. George Washington. Winter 2000;3(1):24-32.
- 14) Koch E, Malek F A. Standardized Extracts from Hawthorn Leaves and Flowers in the Treatment of Cardiovascular Disorders-Preclinical and Clinical Studies. Planta Med. 2011; 77(11):1123-1128.

- 15) European Pharmacopoeia 7.0. 1148-1149.
- 16) European Medicines Agency. European Union herbal monograph on *Crataegus* spp. folium cum flore. United Kingdom 2016;1-7.
- 17) Plants for a future. 2012, 14.09.2018. <http://pfaf.org>
- 18) www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov
- 19) Aslan S. Researchgate. 2014; 15.09.2018.
http://www.researchgate.net/publication/274892998_Crataegus_L_Aliclar
- 20) Browicz K. in Davis, P.H. Flora of Turkey and the East Aegean Islands. Edinburgh University Press, Edinburgh 1972; Vol 4:133-134.
- 21) Zeybek U, Haksel M. Türkiye’de ve dünyada önemli tıbbi bitkiler ve kullanımları. Argefar ve helvacızade Zade sağlık yayınları, İzmir 2010; 6-10.
- 22) Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. Farmasötik botanik. Eczacılık fakültesi yayınları, Ankara üniversitesi, Ankara 1998;78: 252-253.
- 23) Kamal P. Examine.com. 2011; 20.11.2018,
<https://examine.com/supplements/ursolic-acid>
- 24) Ergezen M. K, *Crataegus tanacetifolia* (lam.) Pers üzerinde Farmakognozok araştırmalar. İstanbul, İstanbul Üniversitesi,1999.
- 25) Dönmez A. A. A new species of *Crataegus* (Rosaceae) from Turkey. Hacettepe University, Beytepe, Ankara 06532, Turkey, October 2004.

- 26) Heinrich M, Barnes J, Gibbons S, Williamson E. M. Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy. Churchill Livingstone, Edinburgh, 2004.
- 27) Demirezer Ö. L, Ersöz T, Saraçoğlu İ, Şener B, ed. Tedavide kullanılan bitkiler, "FFD Monografları", 1nci baskı. MN Medikal & Nobel Tıp Kitapevi: Ankara; 2007.
- 28) Demirezer Ö. L, Ersöz T, Saraçoğlu İ, Şener B, ed. FFD monografları 'Tedavide kullanılan bitkiler', 2nci baskı. MN Medikal& Nobel Tıp kitapevi: Ankara; 2011.
- 29) Heywood V.H, Chant S.R.Y. Popular Encyclopedia of Plants. University Press, Cambridge,1982;163.
- 30) Güner A, Aslan S, Ekim T, Vural MT. Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler). Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını. İstanbul, 2012.
- 31) Benning J. Tree Guide. 2018; 15.09.2018. [www.tree-guide.com/ common-hawthorn](http://www.tree-guide.com/common-hawthorn)
- 32) Lehmuskallio E, Lehmuskallio J, Meretniemi T, Lakaniemi J. Naturegate. 2018. 15.09.2018. www.luontoportti.com
- 33) Yaylı N. Uçucu yağlar ve tıbbi kullanımları. İlaç kimyası, Üretimi, Teknolojisi, Standardizasyonu Kongresi, 2013. Antalya, Türkiye.
- 34) Cronquist A. The Evaluation and Classification of Flowering Plants, London, 1968.
- 35) Madish I, Hofmayer S, Fickenscher H, Researchgate. 2018, 20.11.2018, <https://www.researchgate.net/figure/Betulinic-acid-a-and-betulin-b-structural-formula>
- 36) Jockers D. The health benefits of Hawthorn berry. Organic Lifestyle Magazine. 2013;1.15.09.2018. www.organiclifestylemagazine.com

- 37) Dönmez A.A. Taxonomic notes on the genus *Crataegus* (Rosaceae) in Turkey. Ankara, Hacettepe Üniversitesi, Mayıs 2007.
- 38) Yeşilada E, Honda G, Sezik E, Tabata M, Goto K, Ikeshiro Y. Traditional Medicine in Turkey IV: Folk Medicine in the Mediterranean Subdivision. J Ethnopharmacol 1993; 39: 31-38.
- 39) Yeşilada E, Sezik E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T. Traditional Medicine in Turkey IX: Folk Medicine in North-west Anatolia. J Ethnopharmacol 1999; 64:195-210.
- 40) Simpson M. Mail Order Trees. 2007; 15.09.2018, www.mailordertrees.co.uk

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Emel	Soyadı	Yılmaz
Doğum Yeri	Belçika	Doğum tarihi	19.12.1979
Uyruğu	Türk	TC Kimlik No	33817786294
E-mail	emeldiy@yahoo.com	Tel	05394927196

Öğrenim Durumu

Derece	Alan	Mezun olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	-Fitoterapi	-Yeditepe Üniversitesi	-2018
	-Spor ve Beslenme	- Artesis Anvers	-2009
Lisans	Beslenme ve Diyetetik	Erasmus Brüksel	2004-2005
Lise	Yunan-Latince bölümü	O. L. Vrouw Lyceum	1998
Orta	Yunan-Latince bölümü	O. L. Vrouw Lyceum	1995

Bildiği Yabancı Diller	Yabancı Dil Sınav Notu
Flemenkçe	Ana dil gibi
İngilizce	İyi
Fransızca	İyi

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralanmış)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl)
Diyetisyen	Kendi muayenehanem	2014-
Diyetisyen	Emsey hastanesi	2012-2014
Diyetisyen	Diyetyemeği (Dr. Ümit Aktaş)	2011-2012
Diyetisyen	Yalova Uzmanlar hastanesi	2010-2011
Diyetisyen	U.Z.A. Anvers Üniversite hastanesi	2007-2010
Diyetisyen	Brüksel hastanesi	2006-2007
Diyetisyen	Zayıflama merkezleri	2004-2006

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Word	İyi
Excel	Orta
Powerpoint	İyi

Görev aldığı Projeler/ Sertifikalar

İspanyolca: sertifika mevcut
Sağlık üzerine farklı kurumlarda yapılan sunumlar
Eğitimler: Ayurveda, Çocuk beslenmesi, İSO eğitimi, Nutraxin, Koşu teknikleri
Milliyet'te köşe yazarı



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİTOTERAPİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**PİYASADAKİ ALIÇ ÖRNEKLERİNİN
AVRUPA FARMAKOPESİNDE
CRATAEGUS MONOGYNA
MONOGRAFİNA UYGUNLUĞUNUN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS

Hazırlayan: Dyt. Emel YILMAZ

İstanbul-2018

EMEL YILMAZ

FİTOTERAPİ

YÜKSEK LİSANS

2018

long, unicellular, frequently bent, tapering to a point, with smooth, much thickened and lignified walls; parenchymatous receptacle fragments, the outer layer with red colouring matter, some cells of the inner layers containing small cluster crystals of calcium oxalate; occasional fragments including groups of sclereids and vascular strands with associated files of cells containing prisms of calcium oxalate; pericarp fragments consisting of large thick-walled sclereids with numerous pits, some of which are conspicuously branched; a few fragments of the testa having an epidermal layer composed of hexagonal, mucilaginous cells beneath which is a yellowish-brown pigment layer containing numerous elongated prisms of calcium oxalate; thin-walled parenchyma of the endosperm and cotyledons containing aleurone grains and globules of fixed oil.

C. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. To 1.0 g of the powdered drug (355) (2.9.12) add 10 mL of *methanol R* and heat in a water bath at 65 °C for 5 min, shaking frequently. Allow to cool to room temperature and filter. Dilute the filtrate to 10 mL with *methanol R*.

Reference solution. Dissolve 2 mg of *chlorogenic acid R*, 2 mg of *caffeic acid R*, 5 mg of *hyperoside R* and 5 mg of *rutin R* in 20 mL of *methanol R*.

Plate: TLC silica gel plate *R*.

Mobile phase: *anhydrous formic acid R*, *water R*, *methyl ethyl ketone R*, *ethyl acetate R* (10:10:30:50 V/V/V/V).

Application: 30 µL of the test solution and 10 µL of the reference solution, as bands.

Development: over a path of 15 cm.

Drying: at 100-105 °C.

Detection: spray whilst hot with a 10 g/L solution of *diphenylboric acid aminoethyl ester R* in *methanol R*, subsequently spray with a 50 g/L solution of *macrogol 400 R* in *methanol R*; allow to dry in air for 30 min and examine in ultraviolet light at 365 nm.

Results: the chromatogram obtained with the reference solution shows in the lower half, in order of increasing R_f values, a yellowish-brown fluorescent zone (*rutin*), a light blue fluorescent zone (*chlorogenic acid*) and a yellowish-brown fluorescent zone (*hyperoside*); in the upper third appears a light blue fluorescent zone (*caffeic acid*). The chromatogram obtained with the test solution shows 3 zones similar in position and fluorescence to the zones due to *chlorogenic acid*, *hyperoside* and *caffeic acid* in the chromatogram obtained with the reference solution, and 3 weak reddish fluorescent zones, one corresponding to the zone due to *rutin* in the chromatogram obtained with the reference solution and both of the others located above the zone due to *hyperoside*. Below and above the zone due to *caffeic acid* some light blue zones appear.

TESTS

Foreign matter (2.8.2): maximum 5 per cent of deteriorated false fruit and maximum 2 per cent of other foreign matter. It does not contain fruits of other *Crataegus* species (*C. nigra* Waldst. et Kit., *C. pentagyna* Waldst. et Kit. ex Willd. and *C. azarolus* L.) which are characterised by the presence of more than 3 hard stones.

Loss on drying (2.2.32): maximum 12.0 per cent, determined on 1.000 g of the powdered drug (355) (2.9.12) by drying in an oven at 105 °C for 2 h.

Total ash (2.4.16): maximum 5.0 per cent.

ASSAY

To 2.50 g of the powdered drug (355) (2.9.12) add 30 mL of *ethanol (70 per cent V/V) R*. Heat under a reflux condenser for 30 min and filter. Wash the residue with 10.0 mL of *ethanol (70 per cent V/V) R*. Add to the filtrate 15.0 mL of *hydrochloric acid R1* and 10.0 mL of *water R*. Heat under a reflux condenser

for 80 min. Allow to cool, filter and wash the residue with *ethanol (70 per cent V/V) R* until the filtrate is colourless. Dilute the filtrate to 250.0 mL with *ethanol (70 per cent V/V) R*. Evaporate 50.0 mL of this solution in a round-bottomed flask to about 3 mL and transfer to a separating funnel. Rinse the round-bottomed flask sequentially with 10 mL and 5 mL of *water R* and transfer to the separating funnel. Shake the combined solution with 3 quantities, each of 15 mL, of *butanol R*. Combine the organic layers and dilute to 100.0 mL with *butanol R*.

Measure the absorbance (2.2.25) of the solution at 545 nm.

Calculate the percentage content of procyanidins, expressed as cyanidin chloride, using the following expression:

$$\frac{A \times 500}{75 \times m}$$

i.e. taking the specific absorbance of cyanidin chloride to be 75.

A = absorbance at 545 nm,

m = mass of the substance to be examined, in grams.

01/2010:1432

HAWTHORN LEAF AND FLOWER

Crataegi folium cum flore

DEFINITION

Whole or cut, dried flower-bearing branches of *Crataegus monogyna* Jacq. (Lindm.), *C. laevigata* (Poir.) DC. (synonyms: *C. oxyacanthoides* Thuill.; *C. oxyacantha* auct.) or their hybrids or, more rarely, other European *Crataegus* species including *C. pentagyna* Waldst. et Kit. ex Willd., *C. nigra* Waldst. et Kit. and *C. azarolus* L.

Content: minimum 1.5 per cent of total flavonoids, expressed as hyperoside ($C_{21}H_{20}O_{12}$; M_r 464.4) (dried drug).

IDENTIFICATION

A. The stems are dark brown, woody, 1-2.5 mm in diameter, bearing alternate, petiolate leaves with small, often deciduous stipules and corymbs of numerous small white flowers. The leaves are more or less deeply lobed with slightly serrate or almost entire margins; those of *C. laevigata* are pinnately lobed or pinnatifid with 3, 5 or 7 obtuse lobes, those of *C. monogyna* pinnatisect with 3 or 5 acute lobes; the adaxial surface is dark green or brownish-green, the abaxial surface is lighter greyish-green and shows a prominent, dense, reticulate venation. The leaves of *C. laevigata*, *C. monogyna* and *C. pentagyna* are glabrous or bear only isolated trichomes, those of *C. azarolus* and *C. nigra* are densely pubescent. The flowers have a brownish-green tubular calyx composed of 5 free, reflexed sepals, a corolla composed of 5 free, yellowish-white or brownish, rounded or broadly ovate and shortly unguiculate petals and numerous stamens. The ovary is fused to the calyx and consists of 1-5 carpels, each with a long style and containing a single ovule; in *C. monogyna* there is 1 carpel, in *C. laevigata* 2 or 3, in *C. azarolus* 2 or 3, or sometimes only 1, in *C. pentagyna* 5 or, rarely, 4.

B. Reduce to a powder (355) (2.9.12). The powder is yellowish-green. Examine under a microscope using *chloral hydrate solution R*. The powder shows the following diagnostic characters: unicellular covering trichomes, usually with a thick wall and wide lumen, almost straight or slightly curved, pitted at the base; fragments of leaf epidermis with cells which have sinuous or polygonal anticlinal walls and with large anomocytic stomata (2.8.3) surrounded by 4-7 subsidiary cells; parenchymatous cells of the mesophyll containing calcium oxalate clusters, usually measuring 10-20 µm, those associated with the veins containing groups of small prism crystals; fragments of

petals showing rounded polygonal epidermal cells, strongly papillose, with thick walls, the cuticle of which clearly shows wavy striations; fragments of anthers showing endothecium with an arched and regularly thickened margin; fragments of stems containing collenchymatous cells, bordered pitted vessels and groups of lignified sclerenchymatous fibres with narrow lumina; numerous spherical to elliptical or triangular pollen grains up to 45 µm in diameter, with 3 germinal pores and a faintly granular exine.

C. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. To 1.0 g of the powdered drug (355) (2.9.12) add 10 mL of *methanol R* and heat in a water-bath at 65 °C under a reflux condenser for 5 min. Cool and filter.

Reference solution. Dissolve 1.0 mg of *chlorogenic acid R* and 2.5 mg of *hyperoside R* in 10 mL of *methanol R*.

Plate: TLC silica gel plate R.

Mobile phase: *anhydrous formic acid R*, *water R*, *methyl ethyl ketone R*, *ethyl acetate R* (10:10:30:50 V/V/V/V).

Application: 20 µL as bands.

Development: over a path of 15 cm.

Drying: at 100-105 °C.

Detection: spray the still-warm plate with a 10 g/L solution of *diphenylboric acid aminoethyl ester R* in *methanol R*, then spray with a 50 g/L solution of *macrogol 400 R* in *methanol R*; allow to dry in air for about 30 min and examine in ultraviolet light at 365 nm.

Results: see below the sequence of zones present in the chromatograms obtained with the reference solution and the test solution. Furthermore, other fluorescent zones may be present in the chromatogram obtained with the test solution.

Top of the plate	
Hyperoside: a yellowish-orange fluorescent zone	A yellowish-green fluorescent zone (vitexin)
Chlorogenic acid: a light blue fluorescent zone	A yellowish-orange fluorescent zone (hyperoside)
	A light blue fluorescent zone (chlorogenic acid)
	A yellowish-green fluorescent zone (vitexin-2''-rhamnoside)
Reference solution	Test solution

TESTS

Foreign matter (2.8.2): maximum 8 per cent of lignified branches with a diameter greater than 2.5 mm and maximum 2 per cent of other foreign matter.

Loss on drying (2.2.32): maximum 10.0 per cent, determined on 1.000 g of powdered drug (355) (2.9.12) by drying in an oven at 105 °C for 2 h.

Total ash (2.4.16): maximum 10.0 per cent.

ASSAY

Stock solution. Into a 200 mL flask introduce 0.400 g of the powdered drug (250) (2.9.12) and 40 mL of *ethanol (60 per cent V/V) R*. Heat in a water-bath at 60 °C for 10 min, shaking frequently. Allow to cool and filter through a plug of absorbent cotton into a 100 mL volumetric flask. Transfer the absorbent cotton with the drug residue back to the 200 mL flask, add 40 mL of *ethanol (60 per cent V/V) R* and heat again in a water-bath at 60 °C for 10 min, shaking frequently. Allow to cool and filter into the same 100 mL volumetric flask. Rinse the 200 mL flask with a further quantity of *ethanol (60 per cent V/V) R*, filter and transfer to the same 100 mL volumetric flask. Dilute to 100.0 mL with *ethanol (60 per cent V/V) R* and filter.

Test solution. Introduce 5.0 mL of the stock solution into a round-bottomed flask and evaporate to dryness under reduced pressure. Take up the residue with 8 mL of a mixture of 10 volumes of *methanol R* and 100 volumes of *anhydrous acetic acid R* and transfer to a 25 mL volumetric flask. Rinse the round-bottomed flask with 3 mL of a mixture of 10 volumes of *methanol R* and 100 volumes of *anhydrous acetic acid R* and transfer to the same 25 mL volumetric flask. Add 10.0 mL of a solution containing 25.0 g/L of *boric acid R* and 20.0 g/L of *oxalic acid R* in *anhydrous formic acid R* and dilute to 25.0 mL with *anhydrous acetic acid R*.

Compensation liquid. Introduce 5.0 mL of the stock solution into a round-bottomed flask and evaporate to dryness under reduced pressure. Take up the residue with 8 mL of a mixture of 10 volumes of *methanol R* and 100 volumes of *anhydrous acetic acid R* and transfer to a 25 mL volumetric flask. Rinse the round-bottomed flask with 3 mL of a mixture of 10 volumes of *methanol R* and 100 volumes of *anhydrous acetic acid R* and transfer to the same 25 mL volumetric flask. Add 10.0 mL of *anhydrous formic acid R* and dilute to 25.0 mL with *anhydrous acetic acid R*.

After 30 min, measure the absorbance (2.2.25) of the test solution at 410 nm, by comparison with the compensation liquid. Calculate the percentage content of total flavonoids, expressed as hyperoside, using the following expression:

$$\frac{A \times 1.235}{m}$$

i.e. taking the specific absorbance of hyperoside to be 405.

A = absorbance at 410 nm;

m = mass of the drug to be examined, in grams.

01/2010:1865

HAWTHORN LEAF AND FLOWER DRY EXTRACT

Crataegi folii cum flore extractum siccum

DEFINITION

Dry extract produced from *Hawthorn leaf and flower (1432)*.

Content:

- for aqueous extracts: minimum 2.5 per cent of total flavonoids, expressed as hyperoside (C₂₁H₂₀O₁₂; M_r 464.4) (dried extract);
- for hydroalcoholic extracts: minimum 6.0 per cent of total flavonoids, expressed as hyperoside (C₂₁H₂₀O₁₂; M_r 464.4) (dried extract).

PRODUCTION

The extract is produced from the herbal drug by a suitable procedure using either water or a hydroalcoholic solvent at least equivalent in strength to ethanol (45 per cent V/V).

CHARACTERS

Appearance: light brown or greenish-brown powder.

IDENTIFICATION

Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. Suspend 0.2 g of the extract to be examined in 20 mL of *ethanol (70 per cent V/V) R* and filter.

Reference solution. Dissolve 1 mg of *chlorogenic acid R*, 2.5 mg of *hyperoside R* and 2.5 mg of *rutin R* in 10 mL of *methanol R*.

Plate: TLC silica gel plate R.

Mobile phase: *anhydrous formic acid R*, *water R*, *methyl ethyl ketone R*, *ethyl acetate R* (10:10:30:50 V/V/V/V).

Application: 20 µL of the test solution and 10 µL of the reference solution, as bands.

Development: over a path of 15 cm.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 October 2014
EMA/HMPC/159075/2014
Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

European Union herbal monograph on *Crataegus spp.*, folium cum flore

Draft

Discussion in Working Party on European Union monographs and European Union list (MLWP)	March 2014 May 2014 July 2014
Adoption by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) for release for consultation	30 September 2014
End of consultation (deadline for comments). Comments should be provided using this template to hmpc.secretariat@ema.europa.eu	15 January 2015
Rediscussion in Working Party on European Union monographs and European Union list (MLWP)	
Adoption by Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)	

Keywords	Herbal medicinal products; HMPC; European Union herbal monographs; traditional use; <i>Crataegus spp.</i> ; folium cum flore; hawthorn leaf and flower
-----------------	--

BG (bългарски): Глог, лист и цвят CS (čeština): hlohový list s květem DA (dansk): Hvidtjørn blad og blomst DE (Deutsch): Weißdornblätter mit Blüten EL (elliniká): φύλλο και άνθος κραταιγίου EN (English): Hawthorn Leaf and Flower ES (español): Espino blanco, hoja y flor de ET (eesti keel): viirpuulehed koos õitega FI (suomi): orapihlaja, lehti ja kukka FR (français): Aubépine (sommité fleurie d') HU (magyar): Galagonya virágos hajtásvég HR (hrvatska): glogov list sa cvijetom IT (italiano): Biancospino foglia e fiore	LT (lietuvių kalba): Gudobelių lapai su žiedais LV (latviešu valoda): Vilkābeļu lapas ar ziediem MT (malti): Werqa u Fjura taż-Żagħruni/ ta' l-Anżalor NL (nederlands): Meidoorn PL (polski): Kwiatostan głogu PT (português): Pirliteiro, folha e flor RO (română): frunză și floare de păducel SK (slovenčina): Hlohový list s kvetom SL (slovenščina): list in cvet gloga SV (svenska): Hagtorn, blad och blomma IS (íslenska): NO (norsk): Hagtornblad og -blomst
--	--



European Union herbal monograph on *Crataegus spp.*, folium cum flore

1. Name of the medicinal product

To be specified for the individual finished product.

2. Qualitative and quantitative composition^{1,2}

Well-established use	Traditional use
	<p>With regard to the registration application of Article 16d(1) of Directive 2001/83/EC as amended</p> <p><i>Crataegus spp.</i>, folium cum flore (hawthorn leaf and flower)</p> <p>i) Herbal substance</p> <p>Not applicable.</p> <p>ii) Herbal preparations</p> <p>a) Comminuted herbal substance</p> <p>b) Powdered herbal substance</p> <p>c) Dry extract (DER 4-7:1), extraction solvent methanol 70% V/V</p> <p>d) Dry extract (DER 4-7.1:1), extraction solvent ethanol 45-70% V/V³</p> <p>e) Liquid extract (DER 1:1), extraction solvent ethanol 45% V/V</p> <p>f) Liquid extract (DER 1:0.9-2), extraction solvent ethanol 45% V/V</p> <p>g) Liquid extract (DER 1:19.2-20), extraction solvent sweet wine</p> <p>h) Pressed fresh juice (DER 1:0.63-0.9)</p> <p>i) Pressed fresh juice (DER 1:0.9-1.1)</p> <p>j) Tincture (DER 1:3.5-4.5), extraction solvent ethanol 35% V/V</p>

¹ The declaration of the active substance(s) for an individual finished product should be in accordance with relevant herbal quality guidance.

² The material complies with the Ph. Eur. Monograph (ref.: 01/2010:1432)

³ The composition of the extraction solvent must be specified in the individual extract.

3. Pharmaceutical form

Well-established use	Traditional use
	<p>Comminuted herbal substance as herbal tea for oral use.</p> <p>Powdered herbal substance in solid dosage forms for oral use.</p> <p>Herbal preparations e) to j) in liquid dosage forms for oral use.</p> <p>Herbal preparations c) and d) in solid or liquid dosage forms for oral use.</p> <p>The pharmaceutical form should be described by the European Pharmacopoeia full standard term.</p>

4. Clinical particulars

4.1. Therapeutic indications

Well-established use	Traditional use
	<p>Indication 1)</p> <p>Traditional herbal medicinal product used to relieve symptoms of temporary nervous cardiac complaints (e.g. palpitations, perceived extra heart beat due to mild anxiety) after serious conditions have been excluded by a medical doctor.</p> <p>The product is a traditional herbal medicinal product for use in specified indications exclusively based upon long-standing use.</p> <p>Indication 2)</p> <p>Traditional herbal medicinal product for relief of mild symptoms of mental stress and to aid sleep.</p> <p>The product is a traditional herbal medicinal product for use in specified indications exclusively based upon long-standing use.</p>

4.2. Posology and method of administration⁴

Well-established use	Traditional use
	<p>Posology</p> <p>Indication 1)</p> <p><i>Adults and elderly</i></p> <p>a) single dose: 1-2 g daily dose: 3-4 times daily (max. 6 g) herbal tea: 1-2 g of the comminuted herbal substance in 150 ml of boiling water as a herbal infusion</p> <p>b) single dose: 190-350 mg daily dose: 570-1750 mg</p> <p>c) single dose: 80-300 mg daily dose: 240-900 mg</p> <p>d) single dose: 80-450 mg daily dose: 240-900 mg</p> <p>e) single dose: 0.56 g daily dose: 1.6-2.3 g</p> <p>f) single dose: 1.2-1.8 g daily dose: 3.6-5.5 g</p> <p>g) single dose: 8.2 g daily dose: 16.5 g</p> <p>h) single dose: 7 ml daily dose: 21 ml</p> <p>i) single dose: 2.4 ml daily dose: 7.5 ml</p> <p>j) single dose: 1.6 g daily dose: 5.1 g</p> <p>The use in children and adolescents under 18 years of age is not recommended (see section 4.4 'Special warnings and precautions for use').</p> <p>Indication 2)</p> <p><i>Adolescents, adults and elderly</i></p> <p>b) single dose: 190-350 mg daily dose: 570-1750 mg</p> <p>The use in children under 12 years of age is not recommended (see section 4.4 'Special warnings</p>

⁴ For guidance on herbal substance/herbal preparation administered as herbal tea or as infusion/decoction/macerate preparation, please refer to the HMPC 'Glossary on herbal teas' (EMA/HMPC/5829/2010 Rev.1).

Well-established use	Traditional use
	<p>and precautions for use').</p> <p>Duration of use</p> <p>Indication 1)</p> <p>If the symptoms persist for more than 4 weeks, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.</p> <p>Indication 2)</p> <p>If the symptoms persist longer than 2 weeks during the use of the medicinal product, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.</p> <p>Method of administration</p> <p>Oral use.</p>

4.3. Contraindications

Well-established use	Traditional use
	Hypersensitivity to the active substance.

4.4. Special warnings and precautions for use

Well-established use	Traditional use
	<p>Indication 1)</p> <p>The use in children and adolescents under 18 years of age has not been established due to lack of adequate data.</p> <p>If the symptoms worsen during the use of the medicinal product, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.</p> <p>If the ankles or legs become swollen, when pain occurs in the region of the heart, which may spread out to the arms, upper abdomen or the area around the neck, or in case of respiratory distress (dyspnea), a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted immediately.</p> <p>For tinctures and extracts containing ethanol, the appropriate labelling for ethanol, taken from the 'Guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use', must be included.</p>

Well-established use	Traditional use
	<p>Indication 2)</p> <p>The use in children under 12 years of age has not been established due to lack of adequate data.</p> <p>If the symptoms worsen during the use of the medicinal product, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.</p>

4.5. Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

Well-established use	Traditional use
	None reported.

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Well-established use	Traditional use
	<p>Safety during pregnancy and lactation has not been established. In the absence of sufficient data, the use during pregnancy and lactation is not recommended.</p> <p>No fertility data available.</p>

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Well-established use	Traditional use
	No studies on the effect on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8. Undesirable effects

Well-established use	Traditional use
	<p>None known.</p> <p>If adverse reactions occur, a doctor or a qualified health care practitioner should be consulted.</p>

4.9. Overdose

Well-established use	Traditional use
	No case of overdose has been reported.

5. Pharmacological properties

5.1. Pharmacodynamic properties

Well-established use	Traditional use
	Not required as per Article 16c(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC as amended.

5.2. Pharmacokinetic properties

Well-established use	Traditional use
	Not required as per Article 16c(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC as amended.

5.3. Preclinical safety data

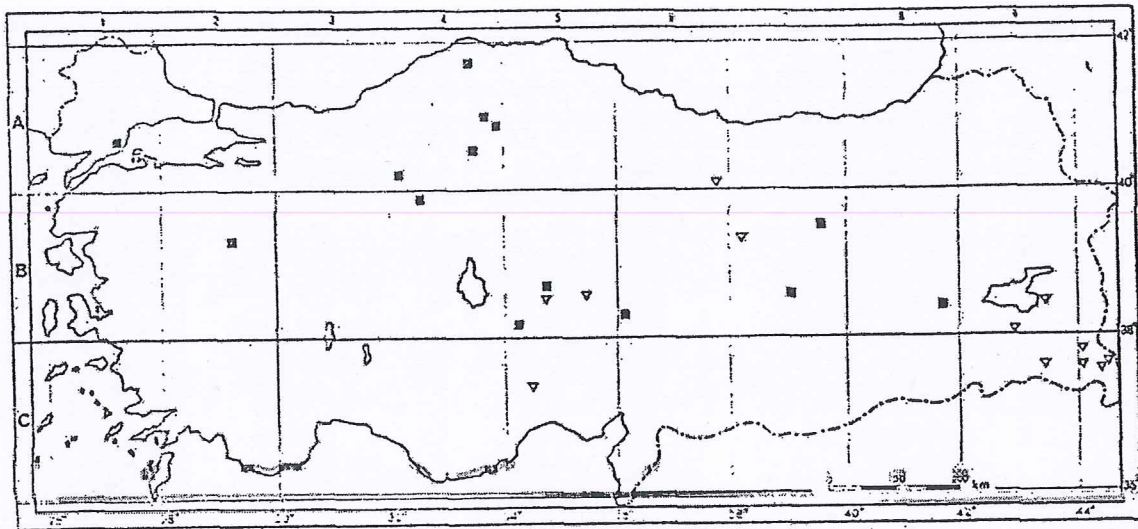
Well-established use	Traditional use
	<p>Not required as per Article 16c(1)(a)(iii) of Directive 2001/83/EC as amended, unless necessary for the safe use of the product.</p> <p>The dry extract (4-6.6:1, ethanol 45% m/m) did not reveal any genotoxicity in several tests (<i>in-vitro</i>: Ames test (incomplete), mouse lymphoma assay, cytogenetic analysis in cultured human lymphocytes; <i>in-vivo</i>: micronucleus test). Tests on genotoxicity have not been performed for all the other preparations of the monograph.</p> <p>Tests on reproductive toxicity and carcinogenicity have not been performed.</p>

6. Pharmaceutical particulars

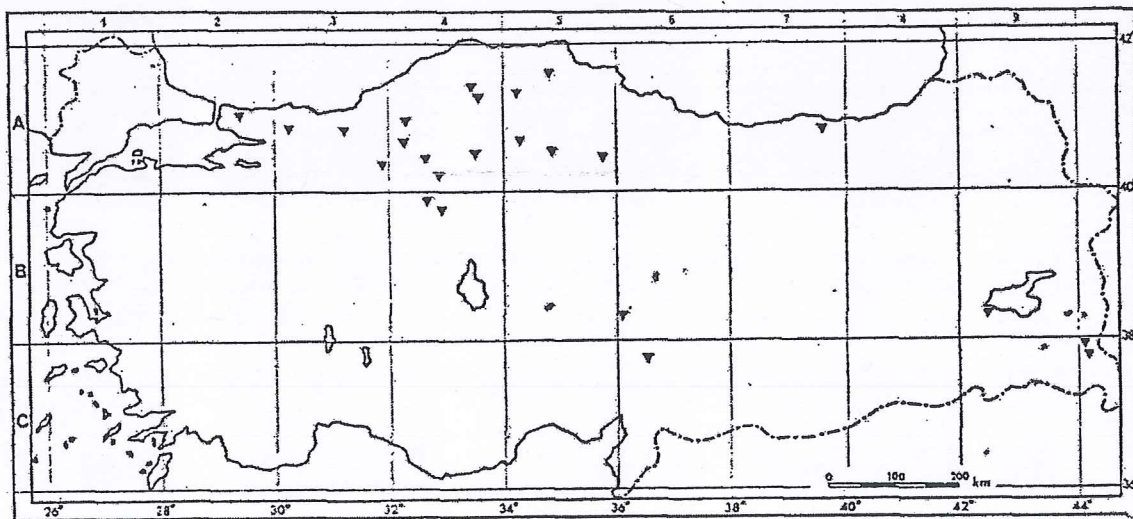
Well-established use	Traditional use
	Not applicable.

7. Date of compilation/last revision

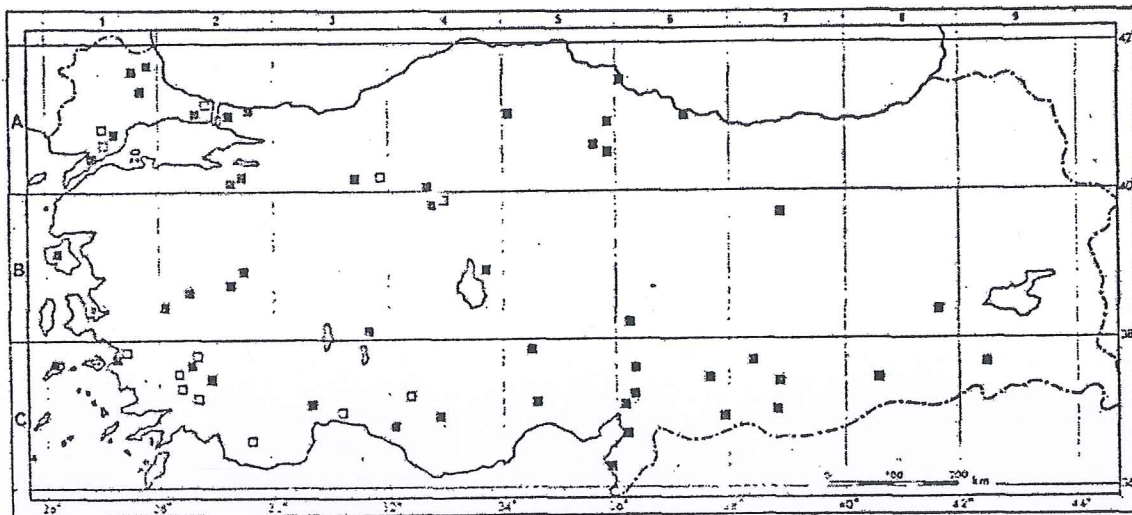
30 September 2014



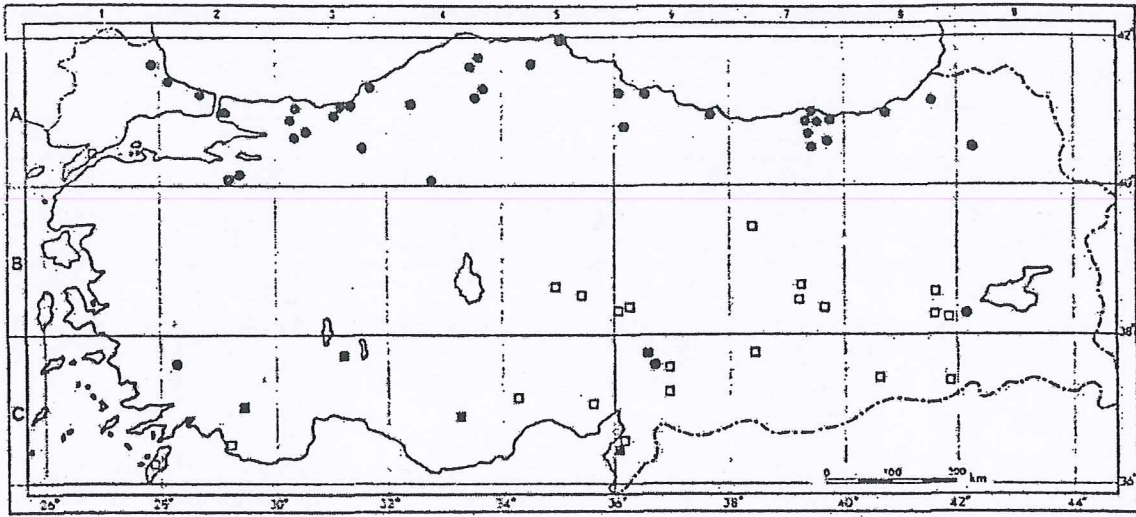
MAP 24 ■ *Crataegus szovitsii* ▽ *C. meyeri*.



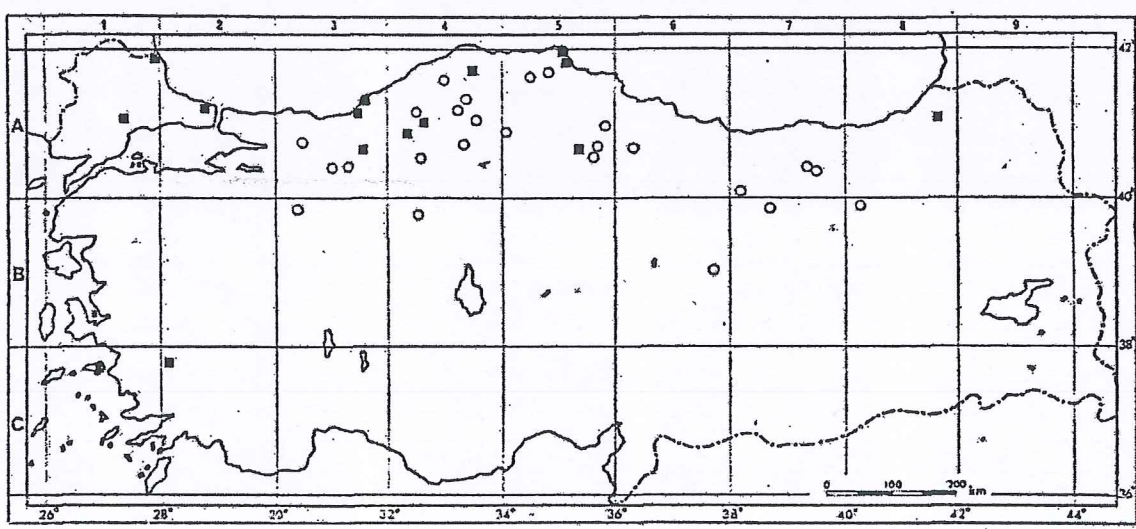
MAP 25 • *Crataegus curvisepala*.



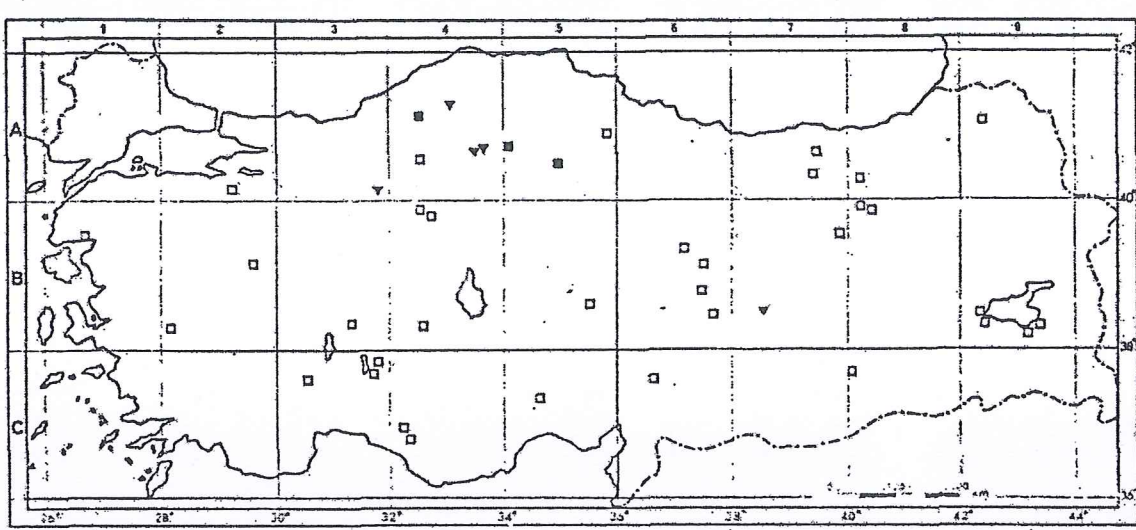
MAP 26 *Crataegus monogyna* ■ subsp. *monogyna* □ subsp. *azarella*.



MAP 21 ● *Mespilus germanica* □ *Crataegus aronia* var. *aronia* ▼ var. *dentata*
 ■ var. *minuta*.



MAP 22 ■ *Crataegus pentagyna* ○ *C. tanacetifolia*.



MAP 23 ▼ *Crataegus* × *bornmuelleri* □ *C. orientalis* var. *orientalis*
 ■ var. *obtusata*.