ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

BAZI BİTKİ EKSTRAKTLARINDAN BEYİN FONKSİYONLARINI DÜZENLEYİCİ GIDA TAKVİYESİ ÜRETİMİ

Gülay ÇOKSARI

GIDA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

ANKARA
2019

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Gülay ÇOKSARI tarafından hazırlanan "**Bazı Bitki Ekstraktlarından Beyin Fonksiyonlarını Düzenleyici Gıda Takviyesi Üretimi**" adlı tez çalışması 10.12.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı'nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : **Prof. Dr. Nevzat ARTIK**
Ankara Üniversitesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı

Eş Danışman : **Prof. Dr. H. Gülçin SALTAN İŞCAN**
Ankara Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalı

Jüri Üyeleri :

Başkan : **Prof. Dr. Nevzat ARTIK**
Ankara Üniversitesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı

Üye : **Prof. Dr. Y. Sedat VELİOĞLU**
Ankara Üniversitesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı

Üye : **Prof. Dr. Esra KÜPELİ AKKOL**
Gazi Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalı

Üye : **Prof. Dr. R. Ertan ANLI**
Ankara Üniversitesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı

Üye : **Prof. Dr. Hami ALPAS**
Orta Doğu Teknik Üniversitesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı

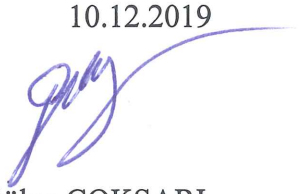
Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Özlem YILDIRIM
Enstitü Müdürü

ETİK

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

10.12.2019



Gülay ÇOKSARI

ÖZET

Doktora Tezi

BAZI BİTKİ EKSTRAKTLARINDAN BEYİN FONKSİYONLARINI DÜZENLEYİCİ GIDA TAKVİYESİ ÜRETİMİ

Gülay ÇOKSARI

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nevzat ARTIK
Eş Danışman: Prof. Dr. H. Gülçin SALTAN İŞCAN

Bu çalışmada Anadolu Tıbbı'nda yer alan İbn-i Sina'nın El-Kânûn Fi't-Tıbb ve Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun Mücerrebname adlı eserlerinden yararlanılarak hazırlanmış, farklı bitkisel karışımların genel kimyasal bileşimleri, biyolojik ve antiepileptik aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışmada toplam 6 çeşit kurutulmuş bitki (herba ve kök) kullanılmış olup bu bitkilerden belirli oranlarda alınarak bal, sirke ve şarap ile farklı bileşimlere sahip 3 ayrı bitkisel karışım (Ada soğanı sirke ektresi (ASSE); Şarab-ı Raşen ekstresi (ŞRE); Tiryakül Erbaa Ekstresi (TEE) hazırlanmıştır. Çalışmamızda genel kimyasal bileşim açısından en yüksek su, protein ve kül içeriği sırasıyla ASSE (%28 su), ŞRE (%10.74 protein) ve ASSE'de (%3.28 kül) tespit edilmiştir. Ayrıca bitkiler arasında en yüksek toplam fenol miktarı (50.69 mg/g ekstre) *Aristolochia clematitis*'de belirlenmiş iken bitkisel karışımlar içerisinde ise en yüksek 10.48mg/g ekstre ile ASSE'de tespit edilmiştir. *Scilla maritima* (Ada Soğanı, AS)'nın metanollü ekstresindeki sillaren A ve prosillaridin içerikleri ASSE'den daha yüksek bulunmuştur. *Inula helenium* metanollü ekstraktının antioksidan aktivitesinin 0.25 mg/ml konsantrasyonda %94.80±0.30 olduğu ve bunu sırasıyla *Commiphora molmol, A. clematitis* ve *Laurus nobilis*'in metanollü ekstrelerinin takip ettiği belirlenmiştir. Farklı bitkisel karışımların miyoklonik nöbetlerin başlangıç zamanı (s) üzerine etkisi incelendiğinde miyoklonik nöbete en geç giren grubun PTZ+ASSE-100mg/kg uygulamasında (76.83 s), en kısa sürede PTZ-50mg/kg (kontrol grubu) uygulamasında (50.83 s) gerçekleştiği tespit edilmiştir. En uzun süren tonik klonik nöbetin PTZ-50mg/kg (kontrol grubu)'de (73.67 s) gerçekleştiği, kullanılan bütün bitkisel karışımların bu süreyi anlamlı bir şekilde kısalttığı, bununla birlikte en kısa tonik klonik nöbet süresinin PTZ+ASSE-100 mg/kg uygulanan grupta (9.33 s) görüldüğü tespit edilmiştir. Toplam motor süresinin en kısa PTZ+TEE-70 mg/kg uygulamasında (28.17s) gerçekleştiği belirlenmiştir.

Aralık 2019, 188 sayfa

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, PTZ, PLGA, *Scilla maritima*, *Inula helenium*, *Aristolochia clematitis*, *Laurus nobilis*, *Gentiana lutea*, İbn-i Sina, El-Kânûn Fi't-Tıbb, Şerefeddin Sabuncuoğlu, Mücerrebname

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

PRODUCTION OF BRAIN FUNCTION REGULATORY FOOD SUPPLEMENT FROM SOME HERBAL EXTRACTS

Gülay ÇOKSARI

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemical Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Nevzat ARTIK
Co-Supervisor: Prof. Dr. H. Gülçin SALTAN İŞCAN

In this study, the general chemical compositions, biological and antiepileptic activities of different herbal mixtures were investigated by using Ibn-i Sina's El-Kânûn Fi't-Tıbb and Şerefeddin Sabuncuoğlu's Mücerrebname in Anatolian Medicine. Fort his purpose, total of 6 different dried plants (herba and root) were used and using certain proportions from these plants, different combinations of 3 different herbal mixtures (Vinegar Extract of *Scilla maritima* (ASSE); Şarab-ı Rasen Extract (ŞRE); Tiryakül Erbaa Extract (TEE) were prepared with honey, vinegar and wine. As a result, the highest water, protein and ash content in terms of general chemical composition was found respectively in ASSE (28% water), SRE (10.74% protein) and ASSE (3.28% ash), among the plants which the highest total phenol ingredient (50.69 mg / g extract) was determined in *Aristolochia clematitis*, while the highest rate was found in ASSE (10.48 mg / g extract) in herbal mixtures. Scillaren A and proscillaridine content in the methanolic extract of *Scilla maritima* (Ada Soğanı, AS) were higher than ASSE. The antioxidant activity of *Inula helenium* methanol extract, was 94.80 ± 0.30% at a concentration of 0.25 mg/ml, followed by methanol extracts of *Commiphora molmol*, *Aristolochia clematitis* and *Laurus nobilis*, respectively. When the effects of different herbal mixtures on the onset time (s) of myoclonic attacs were examined, it was observed that the group entering the myoclonic attact lasted in PTZ + ASSE-100mg / kg application (76.83 sec) and in the shortest time PTZ-50mg / kg (control group) application (50.83 sec) was determined. It was determined that the longest tonic-clonic attack occurred in PTZ-50mg / kg (control group) (73.67 sec) and all used herbal mixtures shortened this time significantly, however the shortest tonic-clonic seizure duration was observed in the PTZ + ASSE-100 mg/kg applied group (9.33 sec). It was determined that total motor time was the shortest PTZ + TEE-70 mg / kg application (28.17sec).

December 2019, 188 pages

Keywords: Epilepsy, PTZ, PLGA, *Scilla maritima*, *Inula helenium*, *Aristolochia clematitis*, *Laurus nobilis*, *Gentiana lutea*, Ibn Sina, El-Kânûn Fi't-Tıbb, Şerefeddin Sabuncuoğlu, Mücerrebname

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bilgilerini, tecrübelerini ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, doktora tez danışmanlarım, kıymetli hocalarım Prof. Dr Nevzat ARTIK'a (Ankara Üniversitesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı) ve Prof. Dr. H. Gülçin SALTAN İŞCAN'a (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı) sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Öneri ve bilgileri ile çalışmalarıma katkıda bulunan Tez İzleme Komitesi üyeleri değerli hocalarım Prof. Dr. Y. Sedat VELİOĞLU'na (Ankara Üniversitesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı), Prof. Dr. Esra KÜPELİ AKKOL'a (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı), antiepileptik aktivite çalışmalarında bilgi ve tecrübelerini paylaşan, yönlendiren değerli hocalarım Prof. Dr. Filiz ONAT'a (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü), Dr. Öğr. Üyesi Nihan ÇARÇAK YILMAZ'a (İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı), Prof. Dr. Birsel Sönmez UYDEŞ DOĞAN'a (İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı), Şura AKAT'a, veteriner hekim Hülya SANCI'ya, elektrodöndürme çalışmalarında yol gösteren değerli hocam Doç Dr. Filiz ALTAY'a (İstanbul Teknik Üniversitesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı), Araş. Gör. Sercan DEDE'ye (Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı), Prof. Dr. Hamdi Şükür KILIÇ'a (Selçuk Üniversitesi Atom ve Molekül Fiziği Anabilim Dalı), Prof. Dr. Ahmet ACIDUMAN'a (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü), Topkapı Sarayı Kütüphanesi, Milli Kütüphane ve Kağıthane Devlet Arşivleri Başkanlığı çalışanlarına, sayın Murat Bilgin'e, rahmetli hocam Sahaf Ethem COŞKUN'a, tez bitkilerimin bulunması ve teşhisinde bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Maksut ÇOSKUN'a (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı), Prof. Dr. Ahmet DURAN'a (Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi) Prof. Dr. Neşet Arslan'a (Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Tarla Bitkileri Anabilim Dalı), Dr. Gülderen Yılmaz'a (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı), Dr. M. Ufuk ÖZBEK'e (Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi), Dr. Gülsen KENDİR'e, Bursa, Kütahya, Antalya, Erzurum Orman Müdürlüğü çalışanlarına, orman mühendisleri Nurdan AYGÜN'e, Hüseyin KURŞUN ve Ufuk TUNA'ya, Erdal DEMİR'e ve Fatih KARAAĞAÇ'a, İbrahim ESEN'e, İsmail ÖZEN'e A. Sermin ÖZER'e (Orman Genel Müdürlüğü), yardımlarını benden esirgemeyen değerli ağabeyim Burhan BAL'a, Doç Dr. Nevzat KONAR'a (Siirt Üniversitesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı), Doç. Dr. İpek Peşin SUNTAR'a (Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı), Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda çalışan değerli arkadaşlarım Doç. Dr. Özlem BAHADIR ACIKARA'ya, Dr. Serkan ÖZBİLGİN'e, Dr. Burçin ERGENE ÖZ'e, Ekin KURTUL'a, Ankara Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü'ndeki değerli çalışma arkadaşlarım, Dr. Necla ÖZDEMİR'e, Dr. Naciye KUTLU'ya, Dr. Eda DEMİROK SONCU'ya, Dr. Güliz HASKARACA'ya, Dr. Yalçın GÜÇER'e ve Dr. Özlem AYDIN ULUCAN'a (Bingöl Üniversitesi) çok teşekkür ederim. Her ihtiyacım olduğunda yardımıma koşan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yoğunluğuna rağmen her zaman vakit ayıran, hakkını ödeyemeyeceğim değerli dostum ve kardeşim Dr. Öğr. Üyesi Sümeyra Sultan TİSKE İNAN'a (Karamanoğlu Mehmet Bey Üniversitesi), Mehmet İNAN'a, desteklerini her zaman hissettiren değerli dostlarım Yasemin ARIKAN'a, Mukaddes KOCAOĞLU KAVAS'a, Hatice SADULLAOĞLU SARI'ya, Nur KARACA'ya, değerli kardeşlerim Ayşegül ve Salih KAHRİMAN'a çok teşekkür ederim.

Emeklerini hiçbir zaman ödeyemeceğim rahmetli annem ***Emine ÇOKSARI***'ya, babam ***Hasan ÇOKSARI***'ya, değerli kardeşlerim Fatih, Demet ve Hülya ÇOKSARI'ya hayatımın her aşamasında gösterdikleri destekleri, sabırları, anlayışları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gülay ÇOKSARI

Ankara, Aralık 2019

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI
ETİK i
ÖZET ii
ABSTRACT iii
TEŞEKKÜR iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ x
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
ÇİZELGELER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ 1
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ÖZETLERİ 3
2.1 Epilepsi 3
2.1.1 Epilepsinin tarihçesi 5
2.1.2 Epilepsinin sınıflandırılması 7
2.1.2.1 Basit parsiyel (fokal) nöbetler 8
2.1.2.2 Kompleks parsiyel (psikomotor, temporal lob) nöbetler 8
2.1.2.3 Absans (petit mal) nöbetler 8
2.1.2.4 Miyoklonik nöbetler 9
2.1.2.5 Tonik nöbetler 9
2.1.2.6 Atonik nöbetler 9
2.1.2.7 Klonik nöbetler 9
2.1.2.8 Tonik klonik (grand mal) nöbetler 10
2.1.3 Epilepsi deney modelleri 10
2.1.3.1 Kindling modeli 10
2.1.3.1.1 Elektriksel kindling modeli 11
2.1.3.1.2 Kimyasal kindling modeli 11
2.1.3.2 Status epileptikus modeli 11
2.1.3.2.1 Lityum-pilokarpin veya pilokarpin ile indüklenen status epileptikus modeli 11
2.1.3.2.2 Kainik asit ile indüklenen status epileptikus modeli 12
2.1.3.3 Uzun süreli elektriksel uyarı ile tetiklenen status epileptikus 12
2.1.3.4 Genetik ve genetik kodu değişmiş modeller 12
2.1.3.5 Kimyasal absans modelleri 12
2.1.3.6 Maksimal elektroşok modeli 13
2.1.3.7 Pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan akut nöbet modeli 13
2.1.4 Epilepsi tedavi yöntemleri 14
2.1.4.1 Epilepsi hastalığında beslenme 14
2.1.4.2 Antiepileptik ilaçlar ve yan etkileri 15
2.1.4.3 Bitkilerin antiepileptik ve antikonvulsant etkileri üzerine yapılan çalışmalar……..19
2.2 Aristolochia clematitis 22
2.2.1 *Aristolochia clematitis* türünün botanik özellikleri 26
2.2.2 *Aristolochia clematitis* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar 25
2.2.3 *Aristolochia clematitis* üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları 28
2.3 Commiphora molmol 29
2.3.1 *Commiphora molmol* türünün botanik özellikleri 31
2.3.2 *Commiphora molmol* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar 32

2.3.3 *Commiphora molmol* üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları 36
2.4 Gentiana lutea 38
2.4.1 *Gentiana lutea* türünün botanik özellikleri 39
2.4.2 *Gentiana lutea* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar 41
2.4.3 *Gentiana lutea* üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları 46
2.5 Inula helenium 49
2.5.1 *Inula helenium* türünün botanik özellikleri 50
2.5.2 *Inula helenium* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar 52
2.5.3 *Inula helenium* üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları 55
2.6 Laurus nobilis 57
2.6.1 *Laurus nobilis* türünün botanik özellikleri 58
2.6.2 *Laurus nobilis* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar 59
2.6.3 *Laurus nobilis* üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları 61
2.7 Scilla maritima 63
2.7.1 *Scilla maritima* türünün botanik özellikleri 68
2.7.2 *Scilla maritima* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar 69
2.7.3 *Scilla maritima* üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları 75
2.8 Bal 79
2.9 Üzüm ve Üzüm Ürünleri 81
2.9.1 Sirke 82
2.9.2 Şarap 83
2.10 Nanoenkapsülasyon ve Elektrodöndürme Yöntemi 84
2.11 Anadolu Tıbbı 89
2.11.1 İbn'i Sina'nın hayatı ve eserleri 93
2.11.2 İbn'i Sina'ya göre epilepsi (sar'a hastalığı) 96
2.11.3 Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun hayatı ve eserleri 98
3. MATERYAL ve YÖNTEM 101
3.1 Materyal 101
3.1.1 Bitki örneklerinin toplanması, teşhisi, üretimde kullanılan hammaddeler . 101
3.1.2 Bitkisel karışımların hazırlanması 102
3.1.2.1 Ada soğanı sirkesi (ASS)'nin hazırlanışı 102
3.1.2.2 Şarab-ı raşen (ŞR, andızotu şarabı) hazırlanışı 102
3.1.2.3 Tiryakül erbaa (TE) karışımının hazırlanışı 103
3.2 Yöntem 103
3.2.1 Kimyasal bileşim yöntemleri 103
3.2.1.1 Toplam su tayini 103
3.2.1.2 Protein tayini 104
3.2.1.3 Toplam kül tayini 104
3.2.1.4 pH tayini 104
3.2.1.5 Toplam fenolik madde miktarı tayini 104
3.2.1.6 Ekstrelerde LCMSMS yöntemi ile fenolik asitlerin teşhisi ve miktar tayini ……105
3.2.1.6.1 Ekstrelerin eldesi 105
3.2.1.6.2 Standart çözeltilerinin hazırlanması 105
3.2.1.6.3 Analiz yöntemi 105
3.2.2 Elektrodöndürme çalışmalarına ait yöntemler 106
3.2.2.1 Elektrodöndürme cihazına beslenen çözeltilerin hazırlanması 106
3.2.2.2 Elektrodöndürme cihazına beslenen çözeltilerin reolojik karakterizasyonu …… ... 106

3.2.2.3 Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) (PLGA)-*Scilla maritima* sirkeli ekstre çözeltisi ile tek eksenli nanolif üretimi 107
3.2.2.4 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile nanoliflerin görüntülenmesi.... 107
3.2.2.5 Enkapsülasyon etkinlik yöntemi..... 107
3.2.2.6 Invitro kontrollü salım yöntemi..... 108
3.2.3 Biyolojik aktivite yöntemleri..... 108
3.2.3.1 2,2Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikal süpürücü aktivite tayini 108
3.2.3.2 Pentilentetrazol ile akut epileptik model oluşturma..... 109
3.2.4 İstatistik analizler 112
4. BULGULAR ve TARTIŞMA 113
4.1 Kimyasal Bileşime Ait Bulgular 113
4.1.1 Genel kimyasal bileşime ait bulgular 113
4.1.2 Toplam fenolik madde miktarına ait bulgular..... 117
4.1.3 Yüksek performanslı sıvı kromotografisi bulguları 120
4.2 Elektrodöndürme Çalışmalarına Ait Bulgular 124
4.2.1 Elektrodöndürme yönteminde kullanılan çözeltilerin reolojik özelliklerine ait bulgular 124
4.2.2 Nanoliflerin kararkterizasyonuna ait bulgular..... 125
4.2.2.1 Poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) (PLGA)-*Scilla maritima* sirkeli ekstre çözeltisi ile tek eksenli nanolif üretimine ait bulgular 125
4.2.2.2 Taramalı elektron mikroskop (SEM) görüntülerine ait bulgular..... 126
4.2.2.3 Enkapsülasyon etkinliğine ait bulgular 131
4.2.2.4 Invitro kontrollü salım çalışmasına ait bulgular 132
4.3 Biyolojik Aktivite Çalışmalarına Ait Bulgular 136
4.3.1 Antioksidan aktiviteye ait bulgular..... 136
4.3.2 Antiepileptik aktivite çalışmalarına ait bulgular..... 140
4.3.2.1 Miyoklonik nöbetlerin başlangıç zamanı (Latans) bulguları 140
4.3.2.2 Tonik klonik nöbetlerin başlangıç zamanına ait bulgular..... 143
4.3.2.3 Tonik klonik nöbet süresine ait bulgular..... 143
4.3.2.4 Toplam motor süresine ait bulgular..... 139
4.3.2.5 Nöbet derecesine ait bulgular 146
4.3.2.6 Ölüm oranına ait bulgular 148
5. SONUÇ 150
KAYNAKLAR 157
EK 1 Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Raporu..... 183
ÖZGEÇMİŞ 184

SİMGELER DİZİNİ

α	Alfa
β	Beta
g	Gram
Hz	Hertz
kg	Kilogram
$KHC_4H_4O_6$	Potasyum hidrojen tartarat
kV	Kilovolt
mA	Miliamper
MeOH	Metanol
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
mL	Mililitre
nm	Nanometre
ppm	Milyonda Bir Kısım

Kısaltmalar

AA	Aristoloşik Asit
AEİ	Antiepileptik İlaç
AS	Ada Soğanı (*Scilla maritima*)
ASSE	Ada Soğanı Sirke Ekstresi
ASS	Ada Soğanı Sirkesi
ASSF	Ada Soğanı Sirkesi-Fiber
AV	*Aloe vera* Ekstraktı
Cİ	*Cichorium intybus*
DPPH	2,2-Difenil-1-Pikrilhidrazil
EE	Enkapsülasyon Etkinliği
EBF	Epidermal Büyüme Faktörü
EFSA	Gıda Güvenliği Ajansı
EEG	Elektroensefalografi
EGCG	Epigallokateşin-3-*O*-gallat
EH	*Epilobium hirsutum*
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
GAERS	Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar
GC-MS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
GHP	Good Hygiene Practices- İyi Hijyen Uygulamaları
HPLC	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

HMF	5-Hidroksimetilfurfural
IC_{50}	Yarı Maksimum İnhibitör Konsantrasyon
ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle/Kütle Spektrometresi
LD_{50}	Öldürücü Doz
MES	Maksimal Elektro Şok
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
MNT	Mikronükleus Testi
MPO	Miyeloperoksidaz
NLT	Nanolipit Taşıyıcı
NMDA	N-Metil-d-Aspartat
PGA	Poli(Glikolik asit)
PLA	Poli(D,L-Laktik asit)
PLGA	Poli(D,L-Laktik-ko-Glikolik Asit)
PTZ	Pentilentetrazol
SE	Status Epilepticus
SEM	Scanning Electron Microscope-Taramalı Elektron Mikroskobu
SF	Serum fizyolojik
SUDEP	Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm
ŞRE	Şarab-ı Raşen Ekstresi
TEE	Tiryakül Erbaa Ekstresi
TFM	Toplam Fenolik Madde

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 *Aristolochia clematitis* …… 26
Şekil 2.2 *Aristolachia* türlerinde bulunan aristoloşik asit I ve II ……27
Şekil 2.3 *Commiphora molmol* ……33
Şekil 2.4 *Commiphora* türlerinde tespit edilmiş bazı bileşenlerin kimyasal yapısı 34
Şekil 2.5 *Commiphora* türlerinde tespit edilmiş bazı bileşenlerin kimyasal yapısı (Devam)..... 35
Şekil 2.6 *Gentiana lutea*..... 41
Şekil 2.7 *Gentiana* türlerinde bulunan bazı sekoiridoidal glikozitler 43
Şekil 2.8 *Gentiana* türlerinde bulunan bazı sekoiridoidal glikozitler (Devam)..…..…44
Şekil 2.9 *Gentiana* türlerinde bulunan bazı sekoiridoidal glikozitler (Devam)..... 45
Şekil 2.10 *Inula helenium* 51
Şekil 2.11 *Inula helenium* türünde bulunan bazı seskiterpenler 54
Şekil 2.12 *Laurus nobilis* 58
Şekil 2.13 *Scilla maritima* ……..68
Şekil 2.14 Scilla türlerinden izole edilen bazı bufadienolitler..... 71
Şekil 2.15 Scilla türlerinden izole edilen bazı bufadienolit aglikonları..... 72
Şekil 2.16 Scilla türlerinden izole edilen bazı bufadienolit aglikonları (Devam)..... 73
Şekil 2.17 Bufadienolit metabolizmasının potansiyel yolakları 74
Şekil 2.18 Topkapı Sarayı Kütüphanesi'nde bulunan ve Tokatlı Mustafa Efendi tarafından Osmanlı Türkçesine çevrilmiş olan El-Kânûn fi't-Tıbb nüshasının kapağı (A) ve eserin ilk sayfası (B) 95
Şekil 2.19 Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun "Cerrahiyetü'l-Haniyye" isimli kitabı..... 99
Şekil 3.1 Çalkalayıcılı alkol fermantasyon düzeneği..... 102
Şekil 3.2 Antiepileptik aktivite çalışmalarında kullanılan Wistar Albino Sıçan 110
Şekil 3.3 Ada soğanı sirke ekstresi (ASSE) yüklü PLGA nanofiberlerin Wistar Albino Sıçanların boyun bölgesine uygulanışı 111
Şekil 4.1 Standartlara ait LC-MS-MS kromatogramı 123
Şekil 4.2 *S. maritima* soğanlarının metanollü ekstresinin LC-MS-MS kromatogramı. 123
Şekil 4.3 *Scilla maritima* (Ada soğanı sirkesi, ASS) sirkesinin metanollü ekstresinin LC-MS-MS kromatogramı..... 124
Şekil 4.4 Ada Soğanı Sirke Ekstresi yüklü PLGA nanofiber 125
Şekil 4.5a PLGA (%0.5) liflerinin taramalı elektron mikroskobu görüntüsü..... 127
Şekil 4.5b PLGA (%4) liflerinin taramalı elektron mikroskobu görüntüsü..... 128
Şekil 4.5c PLGA (%8) liflerinin taramalı elektron mikroskobu görüntüsü..... 128
Şekil 4.5d PLGA (%12) liflerinin taramalı elektron mikroskobu görüntüsü..... 129
Şekil 4.6 Ada soğanı ekstresi yüklü PLGA (%12) nanoliflerinin taramalı elektron mikroskobu görüntüleri..... 130
Şekil 4.7 Ada soğanı ekstresi yüklü PLGA liflerine ait çap histogramı 130
Şekil 4.8 *S. maritima* ekstresi kontrollü salım (%) grafiği..... 132

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 Antiepileptik ilaçların kullanılmaya başlanma tarihleri 7
Çizelge 2.2 Epilepsi tipleri 8
Çizelge 2.3 Bazı epileptik ajanların özellikleri 18
Çizelge 3.1 Bitkilerin toplandığı lokaliteler……..…101
Çizelge 4.1 Karışımların üretiminde kullanılan *Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Inula helenium, Scilla maritima* ve *Laurus nobilis*'in su (%) miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları 113
Çizelge 4.2 Karışımların (ASSE, TEE, ŞRE) su (%) miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları 114
Çizelge 4.3 Karışımların üretiminde kullanılan *Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Inula helenium, Scilla maritima* ve balın protein miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları 114
Çizelge 4.4 Karışımların (ASSE, TEE, ŞRE) %protein miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları 115
Çizelge 4.5 Karışımların üretiminde kullanılan *Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Inula helenium, Scilla maritima* ve *Laurus nobilis*'in kül miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları 115
Çizelge 4.6 Karışımların (ASSE, TEE, ŞRE) kül miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları 116
Çizelge 4.7 Karışımların (ASSE, TEE, ŞRE) pH değerlerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları 116
Çizelge 4.8 Farklı bitki ekstraktlarının toplam fenolik madde (TFM) miktarı değerlerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları 117
Çizelge 4.9 Farklı bitkisel karışımların toplam fenolik madde (TFM) miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları 119
Çizelge 4.10 Ada Soğanı Sirkesi'ne ait fenolik madde kompozisyonu bulguları…….120
Çizelge 4.11 Ada Soğanı Sirke Ekstresi (ASSE)'ne ait bufadienolit kompozisyonu bulguları 120
Çizelge 4.12 Farklı konsantarsyonlarda hazırlanan PLGA çözeltilerine ait reolojik parametrelerin ortalama değerleri 124
Çizelge 4.13 Karışımların üretiminde kullanılan Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Inula helenium, Scilla maritima, Laurus nobilis'in metanol (MeOH) ekstrelerinin antioksidan aktivitelerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Test sonuçları 136
Çizelge 4.14 Farklı bitkisel karışımlarım %İnhibisyon değerlerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları 139
Çizelge 4.15 Farklı bitkisel karışımların miyoklonik nöbetlerin başlangıç zamanı (sn) verilerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları. 141
Çizelge 4.16 Ada soğanı sirke ekstresi ve ada soğanı sirke ekstresi yüklü PLGA nanofiberin (ASSF) miyoklonik nöbetlerin başlangıç zamanı (sn) üzerine olan etkisinin Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları 142
Çizelge 4.17 Farklı bitkisel karışımların tonik klonik nöbet süresi (sn) üzerine etkisine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları 144
Çizelge 4.18 ASSF'nin tonik klonik nöbet süresi (sn) üzerine olan etkisinin Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları 144

Çizelge 4.19 Farklı bitkisel karışımların toplam fenolik madde içerikleri ile tonik klonik nöbet süresi arasındaki korelasyon 145
Çizelge 4.20 Farklı bitkisel karışımların toplam motor süresi (sn) değerlerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları 146
Çizelge 4.21 ASSF'nin toplam motor süresi (sn) üzerine olan etkisinin Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları..... 147
Çizelge 4.22 Farklı bitkisel karışımların IC50 değerleri ile toplam motor süresi arasındaki korelasyon..... 148
Çizelge 4.23 Bitkisel karışımların* nöbet dereceleri üzerine etkileri 149
Çizelge 4.24 Bitkisel karışımların ölüm oranı üzerine etkileri 150

1. GİRİŞ

İnsanlar binlerce yıldır doğanın sunduğu kaynaklardan çeşitli şekillerde yararlanmışlardır. Hayvan davranışları gözlemlenerek bazı bitkilerin iyileştirici etkileri keşfedilmiş ve hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (Mat 2016). Eski Mısır, Hitit, Yunan, Roma, Mezopotamya, Selçuklu ve Osmanlı devirlerinde bitkisel ve hayvansal drogların kullanıldığına dair birçok kaynak mevcuttur. Cumhuriyet döneminde de halk tıbbı araştırmalarının yapıldığına dair bilgiler bulunmaktadır (Faydaoğlu ve Sürücüoğlu 2011).

Birçok alanda olduğu gibi sağlık alanında da tarihi birtakım kayıtlar ve olaylardan yola çıkılarak günümüze dek ulaşan çok farklı sayı ve çeşitte hastalığın tedavisine yönelik reçeteler bulunmaktadır. "Eski tıp" terimi hekimliğin ilk yıllarında başlayan ve devamlı olarak bilgilerini arttırarak devam eden tıbbın genel adı olarak ifade edilmektedir. Bu tıp 17. yy'dan itibaren özellikle 1850'li yıllarda yeniden şekillenen "Yeni Tıp" dönemine kadar devam eden bir süreç olarak kabul edilmiştir. Yeni tıp 19. yy'da yeni metot ve ilaçlarıyla yaşama geçen, bugünkü tıbbı da oluşturan tıp ekolü olarak tanımlanmaktadır (Altıntaş 2017, Nadirova 2005, Araman 2016).

Epilepsinin dünyada yaşayan insanların neredeyse %0.5-1'ini etkilediği, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın %1.5-2'ye kadar ulaştığı, gelişmiş ülkelerde ise insidansının çocuklar ve yaşlılar arasında yüksek düzeylerde iken gelişmekte olan ülkelerde genç-çocukluk çağı bireylerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Epileptik hastada beklenmeyen ölüm oranı, status epilepticus (SE) ve intihar oranı da oldukça yüksek olup SE insidansı 10-41/100.000 ve inmeden sonra görülen en yaygın nörolojik sorun olarak kabul edilmektedir (Ilgınel vd. 2018).

Epilepsili hastaların yaklaşık %30'unda nöbetler tedaviye dirençlidir. Bu durum hasta ve yakınlarının tıbbi tedavi dışında seçeneklere yönelmeleri üzerine oldukça etkili olmaktadır. Jeneralize tonik klonik nöbet geçiren hastanın nöbet sırasındaki motor hareketleri ile nöbet sonrasındaki durumu hasta yakınlarının çaresizlik yaşamasına

neden olmaktadır. Bu nedenle hastanın nöbetini en kısa sürede sonlandırması için farklı çareler aramasına neden olmaktadır (Tanrıverdi vd. 2013).

Geleneksel tıp uygulamalarında epilepsi tedavisi amacıyla kullanılan tıbbi bitkilerin ümit verici antikonvülsan aktivitelere sahip olduğu ve paha biçilmez yeni antiepileptik ilaç kaynakları olabileceği tespit edilmiştir (Kabir vd. 2005, Pradhan vd. 2007, Sridharan 2002, WHO 2001). Bu tıbbi bitkilerin özellikle güvenlirliğinin ve etkinliğinin kanıtlanabilmesi için daha çok sayıda ve kapsamlı bilimsel araştırmalara ihtiyaç vardır (Asif 2014).

Bazı bitkisel karışımların eski tıp kitaplarında epilepsi rahatsızlığı için kullanıldığı ifade edilirken günümüz literatürlerinde bu konu ile ilgili deneysel bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Yaptığımız çalışma bu anlamda deneysel ilk çalışma niteliğinde olup İbn-i Sina tarafından yazılan "El-Kânûn Fi't-Tıbb" adlı eser ile Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun "Mücerreb-name" isimli eserlerinden yararlanılarak epilepsi rahatsızlığının tedavisi amacıyla önermiş olduğu bitkisel karışımların antiepileptik aktivitesini hayvan deneyleri yardımıyla belirleyebilmek amaçlanmıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Epilepsi

Epilepsi, beyindeki bazı sinir hücrelerinin artan uyarılabilirliğinden kaynaklanan bir durum olarak tanımlanmaktadır. Gri maddedeki artmış, hızlı elektriksel boşalımlardan meydana gelen ve belli bir süreyle sınırlı olmakla birlikte davranış, hareketler, duygu, bilinç veya algılama üzerinde, birden başlayan, kısa süreli ve geçici, stereotipik değişiklik durumunun gözlendiği bir rahatsızlıktır (Baykan vd. 2015).

Epilepsi hastalarında depresyon, dikkat eksikliği, anksiyete, hiperaktivite bozukluğu gibi psikopatolojik hastalıklara çok sık rastlanılmaktadır (Balkan vd. 2015). Epilepsi ile görülen depresyon genel olarak diğer psikolojik rahatsızlıklarla birlikte görülmektedir. Barry ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada epileptik hastalardaki depresif belirtilerin nöbet öncesinde, esnasında ve sonrası dönemde çeşitli değişiklikler gösterdiğini ve bu tespitlerin incelenmesinin önemli olduğu ifade edilmiştir (Ekinci ve Toros 2013).

Epilepsinin dünyada yaşayan insanların neredeyse % 0.5-1'ini etkilediği, gelişmekte olan ülkelerde bu oranın % 1.5-2'ye kadar ulaştığı, gelişmiş ülkelerde ise insidansının çocuklar ve yaşlılarda yüksek düzeylerde iken gelişmekte olan ülkelerde genç-çocukluk çağı bireylerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Amerika'da yaklaşık 2 milyon insanda epilepsi hastalığı teşhisi koyulmuş olup bunların 300.000'inin 14 yaş altındaki bireylerden oluştuğu tespit edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde gelişim anomalilerinin genetik, vasküler ve dejeneratif hastalıklara bağlı olduğu, gelişmekte olan ülkelerde ise enfeksiyonlar, parazitler ve kafa travmalarının etiyolojisinde yer aldığı ifade edilmiştir. Çocuklarda mental retardasyon, serebral palsi, otizm, psikiyatrik davranış bozuklukları yüksek olmakla birlikte adolesan dönemde değişik epilepsi tiplerinde olmak üzere %30 oranında otizm teşhisi de bulunmaktadır. Epileptik hastada beklenmeyen ölüm oranı, status epilepticus (SE) ve intihar oranı da oldukça yüksek olup SE insidansı 10-41/100.000'dir ve felç/paraliziden sonra görülen en yaygın nörolojik acil olarak kabul edilmektedir (Ilgınel vd. 2018).

Epilepsili hastaların yaklaşık %30'unda nöbetler tedaviye dirençlidir. Bu durum hasta ve yakınlarının tıbbi tedavi dışında seçeneklere yönelmeleri üzerine oldukça etkili olmaktadır. Jeneralize tonik klonik nöbet geçiren hastanın nöbet sırasındaki motor hareketleri ile nöbet sonrasındaki durumu hasta yakınlarının çaresizlik yaşamasına neden olmaktadır. Bu nedenle hastanın nöbetini en kısa sürede sonlandırması için farklı çareler aramasına neden olmaktadır (Tanrıverdi vd. 2013). Günümüzde antiepileptik ilaçlarla epilepsi tedavisi, teratojenik (bebeğin herhangi bir etki ile sakat oluşu) etkilerin yanı sıra, doza bağlı ve kronik toksisite gibi yan etkiler ile ilişkili olup hastaların yaklaşık %30'unda mevcut antiepileptik ilaç tedavisi ile nöbet durumu da devam etmektedir. Epilepsi, tekrarlayan nöbetleri ile karakterize edilmekte olup bu nöbetler beyindeki bazı nöronların anormal deşarjı nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Tüm epilepsi vakalarının yaklaşık %75'inin bilinen bir nedeninin olmadığı buna "idiyopatik epilepsi" adı verildiği, vakaların %25'inin hamilelik veya doğum sırasında fetüste travma, zehirlenme (kurşun zehirlenmesi, çevresel kirletici maddeler), viral veya bakteriyel enfeksiyon (menenjit), alkol veya diğer uyuşturucu kullanımı, kafa travması (araba kazası veya darbe), kan şekeri seviyelerinde değişiklik, beyin tümörü veya inme gibi nedenlerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Genel anlamda epilepsinin kalıtsal olmadığı, nöbetlerin, yaşamın ilk 10 yılında çok sık görüldüğü, çocuğun beyni olgunlaştıkça, nöbet eşiğinin arttığı ve çocuğu nöbetlere karşı daha dirençli hale getirdiği, sonuç olarak, çocukluk veya ergenlik döneminde nöbet geliştiren kişilerin çoğunun, yetişkinliğe yaklaşırken nöbetlerinin şiddeti ve sıklığında bir azalma yaşama eğiliminin meydana geldiği belirtilmiştir (Asif 2014).

Yapılan bazı çalışmalar sonucunda epilepsinin birçok açıdan kadın ve erkekler arasında farklılık gösterdiğ tespit edilmiş olup mortalite ve SUDEP (epilepside ani beklenmedik ölüm) oranının erkek bireylerde daha sık ortaya çıktığı, SUDEP'in erkeklerde kadınlara kıyasla 1.42 kat daha fazla bulunduğu, kadınlarda epilepsinin tedaviye daha dirençli olduğu bildirilmiştir (Çokar 2018).

Epilepsi hastalarında anne ve bebek ölüm oranları ile gebelik ve doğum komplikasyonlarının normal popülasyona göre daha sık gözlemlendiği, gebelik süresince annenin nöbet geçirmesi veya kullandığı antiepileptik ilaçların bebeğin

gelişimini olumsuz yönde etkileyebildiği, epilepsili kadınların çocuklarında konjenital malformasyon oranının genel olarak toplumdan 2-5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Gebelikte antiepileptik ilaç kullanımı ile ilgili olarak epilepsi hastası kadınların gebelik süresince ilaç alımlarına devam etmesi gerektiği önerilmektedir. Aksi halde ilaç kesme durumunda annede nöbet geçirme hatta status epilepticus riskinin daha da artacağı bildirilmiştir (Tekin 2018).

2.1.1 Epilepsinin tarihçesi

Epilepsi hastalığı insanlık tarihi kadar eski olmakla birlikte epileptik nöbetin ilk tanımı M.Ö. 2000 yılında Mezopotamya'da Akad dilinde yazılmış olan bir kaynakta geçmektedir (Magiorkinis vd. 2010). Günümüzde kullanılan epilepsi kelimesinin "epilepsia"dan türediği ve nöbet anlamına geldiği (yakalamak, kavramak) bildirilmiştir. Tarih boyunca epileptik nöbetleri ifade etmek amacıyla farklı toplumlarda ve değişik zamanlarda çok sayıda sözcük kullanılmıştır. Ülkemizde halk arasında epilepsi karşılığı olarak kullanılan" sar'a" sözcüğü ise Arapça kökenli olup "yere serme" manasına gelmektedir. Osmanlı Türkçesi ile yazılmış eski kaynaklarda da epilesi için "sar'a" ifadesi yer almaktadır (Unat vd. 2004).

M. Ö. 175'de bir tıp hekimi olan Galen tarafından beyinden kökenli idiyopatik nöbetler ile vücut kaynaklı semptomatik nöbetler tanımlanmış olup epilepsinin sebebinin beyinde biriken kalın humor (vücut sıvısı) ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. Bu nöbetler beynin tahriş edici olan maddeden kurtulmak için yaptığı çabanın biyolojik bir reaksiyonu olarak ifade edilmiş olup Galen'e göre bu hastalık çocukluğun erken döneminde başlamakta ve pek çok epilepsi hastası da bu gruba girmektedir (Baykan vd. 2015, Karaöz Arıhan 2006). Dioskorides'in (M.S. 1.yy) hastalıkların tedavisinde kullanılan % 60'ı bitkisel (1066 bitki), %40'ı hayvansal ve mineral kaynaklı maddeyi topladığı kitabına Yunanca "Perihyles iatrikes" adını verdiği, kitabın Latince çevirisi olan "Materia Medica" adıyla ünlenip Batı ve İslam Tıbbı'na uzun yıllar boyunca farmakolojik tedavi için kaynak oluşturduğu ve bu maddelerin birçoğunun epilepsi tedavisinde Razî ve İbn-i Sina gibi ünlü hekimlerce de önerildiği bildirilmiştir (Eşkazan 2008). İbn-i Sina, Galen ve Dioskorides'in teorilerini kabul etmiş olup ayrıca kendi

görüşlerini de eklemiştir. Epilepsinin pek çok değişik formunu ve semptomunu tarif etmiş olup bunu tedavi etmek için bitkisel ve hayvansal drogların uzun bir listesini vermiştir. İbn-i Sina epilepsinin gerçek kökeninin beynin-alt ventrikülü olabileceğini söylemiştir. Çünkü epileptik ataklar görme, duyma duyusunu, yüz kaslarını ve göz kapaklarını da etkiliyordu. İbn-i Sina'ya göre kasılmalar vücudun kurtulmaya çalıştığı sağlıksız vücut sıvısından kaynaklanıyordu. Daha ciddi olan bir epilepsi tarzı ise melankoli (depresyon) ile ilişkili epilepsi olduğu ve obsesyona neden olabileceği ifade edilmiştir. İbn-i Sina öncelikle bebekleri ve küçük çocukları aşırı seslerden, yoğun parlak ışıklardan korumayı öğütlemektedir. Beslenme açısından büyükbaş hayvanların değil keçi gibi küçükbaş hayvanların etinin tüketilmesini tavsiye etmektedir. Epilepsiyi tahrik ettigi için tahıllardan uzak durulması gerektiğini söylemektedir (Karaöz Arıhan 2006).

17. ve 18. yüzyıllarda Geleneksel Alman Tıbbı'nda epilepsi için tavsiye edilen birçok tıbbi bitki bulunmakta olup Brunfels (1532), Fuchs (1543), Bock (1577), Matioli (1590), Lonicerus (1660, 1770), Tabernaemontanus (1591, 1678) ve Zwinger (1696) adlı kitaplar incelendiğinde epilepsi ile ilgili reçeteler ve tedavi yöntemlerine yer verildiği görülmektedir. Bu kitaplarda geçen *Angelica archangelia, Coriandrum sativum, Pimpinella anisum, Matricaria chamomilla, Hypericum perforatum, Crocus sativus, Hyssopus officinalis, Lavandula angustifolia, Melissa officinalis, Mentha pulegium, Thymus vulgaris, Cinnamomum cassia, Viscum album, Paeonia officinalis, Coryddalis cava, Primula elatior, Primula veris, Aquilegia vulgaris, Valeriana officinalis, Valeriana wallichii, Vitis vinifera, Elettaria cardamomum* ve *Peganum harmala* gibi bitkilerin deneysel çalışmalarda antiepileptik aktiviteye sahip oldukları kanıtlanmıştır (Adams vd. 2012).

19. yüzyıl sonlarında epilepsi hastalığı olguların yaş, cins, nöbet özellikleri ile sınırlıyken, 20. yüzyılda EEG ve görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi ile, 21. yüzyılda ise insan genom çalışmaları ve teknolojik gelişmelerin ışığında daha detaylı inceleme olanağı oluşturulmuştur (Baykan vd. 2015). Almanya'da çalışan psikiyatrist Hans Berger (1873-1941), 1929'da elektroensefalografiyi (EEG) geliştirdiğini ve insan beyin dalgalarını gözlemlediğini bildirmiştir. Berger, 1933 yılında jenaralize tonik-klonik

nöbetteki EEG değişimini gösteren çalışmasını yayınlamıştır. Bir epileptik nöbet sırasında beyinde ortaya çıkan dalgalardan dolayı sorunun elektriksel olduğunu ve beyinden kaynaklandığını, ayrıca farklı nöbet tipleri ile beyin dalgaları deşarj modelleri arasında ilişki olduğunu ifade etmiştir (Vatanoglu-Lutz vd. 2016).

1990 yılına kadar yalnızca 6 klasik ilaç epilepsi tedavisinde kullanılabilirken, 10 yeni ilacın faz III çalışmalarının tamamlanmasıyla tedavi seçenekleri artmıştır **(Çizelge 2.1)** (Bek vd. 2009).

Çizelge 2.1 Antiepileptik ilaçların kullanılmaya başlanma tarihleri (Bek vd. 2009).

Klasik Antiepileptikler	**Yıl**	**Yeni Antiepileptikler**	**Yıl**
Fenobarbital (Luminal)	1912	Okskarbazepin (Trileptal)	1990
Fenitoin (Epanutin)	1938	Vigabatrin	1990
Primidon (Mysoline)	1952	Lamotrijin (Lamictal)	1991
Etosüksimid	1958	Gabapentin (Neurontin)	1992
Karbamazepin (Tegretol)	1963	Felbamat	1993
Valproik asit (Depakin)	1967	Zonisamid	1995
Lorazepam (Ativan)	1977	Topiramat (Topamax)	1996
		Tiagabin	1997
		Levetirasetam	2000
		Clonazepam (Rivotril)	1997
		Pregabalin	2003

2.1.2 Epilepsinin sınıflandırılması

Epilepsi, genellikle karakteristik vücut hareketleri (konvülsiyonlar) ve bazen otonomik hiperaktivite ile ortaya çıkan, çoğunlukla bilinmeyen, ani ve geçici nöbetler, bilinç kaybı veya bilinç bozukluğuna sahip bir grup kronik nöbet bozukluğu için kullanılan ortak bir terimdir. 1960'lı yıllarda epileptik nöbetlerin sınıflandırılmasının ilk temelleri atılmış olup klinik bilgiler ve EEG'deki farklılıklara göre epilepsi nöbetleri temel olarak parsiyel nöbetler ve jeneralize nöbetler olarak iki gruba ayrılmıştır **(Çizelge 2.2)** (Bambal vd. 2011, Asif 2014).

Çizelge 2.2 Epilepsi tipleri (Ilgınel vd. 2018)

Parsiyel	**Jeneralize**
Basit parsiyel	Tipik nöbet dalgınlığı
Kompleks parsiyel	Atipik nöbet dalgınlığı
	Miyoklonik
	Tonik-klonik
	Tonik
	Klonik
	Atonik
	Status

2.1.2.1 Basit parsiyel (Fokal) nöbetler

Basit parsiyel nöbetler kortekste lokal bir deşarj sonucu oluşan, bilinç bozukluğu görülmeyen ve oluşan semptomların deşarj olan beyin bölgesinin fonksiyonları ile uyumlu olduğu bir durum olup basit parsiyel nöbetler motor, duyusal, otonomik veya psişik bulgu veya belirtilerden veya bunların kombinasyonlarından oluşmaktadır (Komşuoğlu 2007).

2.1.2.2 Kompleks parsiyel (Psikomotor, Temporal Lob) nöbetler

Bu nöbetlerde karmaşık halüsinasyonlar, zihinsel işlevlerde bozulma ve bilinç kaybı meydan gelmekte olup motor bozukluk ise daha çok çiğneme hareketi, ishal veya idrar kaçırma şeklinde ortaya çıkmaktadır. Hastaların %80'inde ilk nöbet 20 yaşından önce görülmektedir (Onat vd. 2009).

2.1.2.3 Absans (Petit Mal) nöbetler

Konvülsif hareket ve postüral kontrol kaybı olmadan devam eden bilinçli aktivitenin aniden kesilmesinden oluşmaktadır. Hasta 1 saniye ile 1 dakika boyunca boş boş bakmakta ve göz kapağı açılıp kapanması gibi bilateral klonik motor aktivitesi ile ilişkili olabilmektedir. Epileptik nöbetler "gri madde hızlı boşalmasından" kaynaklanabilmektedir. Aspartat ve glutamat gibi uyarıcı nörotransmitterlerin, nöbet boşaltımlarının başlatılmasında ve yayılmasında rol oynadığı, inhibitör GABA'nın (Gama amino bütirik asit), nöbet aktivitesinin sonlandırılmasından sorumlu olduğu

düşünülmektedir. Meydana gelen nöro kimyasal eksikliğin, inhibitör GABA mekanizmasında fonksiyonel bir bozukluk olabileceği üzerinde durulmaktadır (Asif 2014).

2.1.2.4 Miyoklonik nöbetler

Miyoklonik nöbetler baş, gövde veya ekstremitelerde meydana gelen ani, kısa süren, istem dışı kas kasılmaları ile karekterize edilmektedir. Bu nöbetler en sık uyanma sonrasında ortaya çıkmakta ancak günün ilerleyen saatlerinde de görülebilmektedir. Miyoklonus sıklıkla kendiliğinden ortaya çıkmakla birlikte bazı olgularda ışığa duyarlılık ile de görülebilmektedir. Düzenli veya düzensiz, simetrik veya asimetrik, senkron veya asenkron, pozitif veya negatif tipler de görülebilmektedir (Aktekin 2008a).

2.1.2.5 Tonik nöbetler

Genellikle 3 saniyeden daha uzun süren, ekstremitelerin veya tüm vücuttaki kas gruplarının kontraksiyonlarından oluşmaktadır (İşler ve Tekgül 2010).

2.1.2.6 Atonik nöbetler

Postural kaslarda tonus azalması ile baş düşmesi, bazen gövdenin öne doğru sallanması, kolların düşmesi, kavramada gevşeklik ile eldeki nesnenin düşürülmesi meydana gelebilmekte, nadiren hasta da yere düşebilmektedir (Kınay 2018).

2.1.2.7 Klonik nöbetler

Klonik nöbetler çoğunlukla çocukluğun erken dönemlerinde görülen, atakların bilinç kaybı veya bozukluğu ile başladığı, ani gelişen, kısa, jeneralize tonik spazmın eşlik ettiği, birkaç dakika süre ile asimetrik ve bir ekstremitede belirgin olan bilateral kasılmaların gözlendiği, atak sırasında kasılmaların amplitüdü, frekansı ve yeri her an

değişebilen bir durumdur (Komşuoğlu 2007). Klonik nöbetler, çeşitli kas gruplarında silkinme veya seyirme hareketleriyle ile şekillenen tekrarlayıcı, kısa süreli kontraksiyonlardır. Bu hareketler 1-2 saniyeden daha kısa süreli olarak düzenli aralıklarla tekrarlar. Klonik nöbetlerin çoğu kısa sürelidir ve 1-2 dakikadan daha az sürmektedir (Aktekin 2008b).

2.1.2.8 Tonik klonik (Grand Mal) nöbetler

Epilepsinin en sık ve en ağır formu olan bu nöbetler bilinç kaybına neden olmakta ve bunu tonik (sürekli kasılma) ve klonik (birden olan kontraksiyon ve rahatlama) safhalar takip etmektedir. Nöbet geçtikten sonra enerji depolarının tükenmesi nedeni ile hastalarda bilinç bulanıklığı ve aşrı yorgunluk şeklinde bir dönem ortaya çıkmaktadır (Onat vd. 2009).

2.1.3 Epilepsi deney modelleri

Epilepsi, toplumda görülme sıklığı ve %30'luk bir kısmının tedaviye dirençli olması sebebiyle önemli bir hastalık grubudur. Epilepsinin tedavi edilebilmesi için neden olan mekanizmaların açıklanması amacıyla in vivo hayvan modelleri önemli bir yere sahiptir. Epilepsi hayvan modelleri hastalığın teşhis ve yeni tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde temel alınmaktadır. Bu modellere hayvanlarda hastalığa neden olan genetik değişimlerin, yolakların, elektrofizyolojik dönüşümlerin ve histolojik bozulmaların anlaşılması için başvurulmaktadır. (Yılmaz ve Kaya 2017).

2.1.3.1 Kindling modeli

Tekrarlayan elektriksel veya kimyasal uyarılar ile ortaya çıkan nöbetlerle karakterize olan, sekonder jeneralize temporal lob epilepsi modeli olup kindlingde temel mekanizma santral sinir sisteminde özellikle limbik alanlar gibi belli bazı yapılara art-deşarj oluşturacak eşik şiddetinde elektriksel veya kimyasal bir uyarının uygulanmasıyla epileptogenez sürecinin başlatılarak EEG'de progresif olarak yayılan ve büyüyen art-

deşarj ve sonunda konvulzif motor yanıtların tetiklenmesi şeklinde tanımlanmaktadır (Onat 2008).

2.1.3.1.1 Elektriksel kindling modeli

Uyarı parametreleri genel olarak 1 saniyede 60-100 Hz'dir. Günde 1 kere ve 1 saniye süren uyarılarla, amigdaloid çekirdeklerin kindling süresi ortalama 2 hafta iken, hipokampal kindling süresi 4 hafta olacak şekildedir. (Bambal vd. 2011).

2.1.3.1.2 Kimyasal kindling modeli

Kindling patolojik nöral plastisite formudur, kimyasal veya elektriksel tekniklerle beyin yolaklarının tekrarlayan aktivasyonu ile nöbet oluşumuna karşı yavaş yavaş artan hassasiyete neden olmaktadır. Bu modelde FG-7142, pikrotoksin ve pentilentetrazol (PTZ) gibi kimyasallar kullanılmaktadır. Düzenli olarak subkonvülsif dozda pentilentetrazol uygulanmasına PTZ-kindling denilmektedir. PTZ'nin kronik sekonder jeneralize nöbetlere benzer davranışlara sebep olduğunu gösteren veriler bulunmaktadır (Erdoğan vd. 2006).

2.1.3.2 Status epileptikus modeli

2.1.3.2.1 Lityum-pilokarpin veya pilokarpin ile indüklenen status epileptikus modeli

Sıçanlara lityum klorid uygulandıktan sonra düşük dozlarda pilokarpin verilmesi sekonder jeneralize ve statusa dönüşen limbik nöbetlere neden olmaktadır (Bora vd. 1996).

2.1.3.2.2 Kainik asit ile indüklenen status epileptikus modeli

Kainik asit glutamat analoğu olmakla birlikte, nörotoksik bir maddedir. Limbik ve kortikal bölgelerde beyin hasarı ile tonik-klonik nöbetlere sebep olmaktadır (Kara 2001).

2.1.3.3 Uzun süreli elektriksel uyarı ile tetiklenen status epileptikus

Amigdala bölgesine elektrot yerleştirilerek, art-deşarj eşiğinde alternan akım ortalama 20-40 dakika uygulanmaktadır. Böylece status epilepticus gelişmekte ve akımın sonlandırılmasına rağmen nöbet durumu devam etmektedir. Hayvanların birçoğunda spontan nöbetlerin ve EEG'de elektriksel aktivite değişiminin oluştuğu tespit edilmektedir (Onat 2008).

2.1.3.4 Genetik ve genetik kodu değişmiş modeller

1980'den itibaren insan absans epilepsi modeli için Genetik Absans Epilepsili Sıçanlar (GAERS) kullanılmaktadır. Bu hayvanlar Wistar ırkından olup, genetik olarak belirlenmiş absans nöbetleri geçirmektedirler. (Şentürk vd. 2011).

2.1.3.5 Kimyasal absans modelleri

Tüm absans modelleri EEG ve davranış özellikleri bakımından insan üzerindeki durumu taklit etmekle birlikte tekrarlanabilen, tahmin edilebilen ve niceliksel özellikler taşımakta olup talamokortikal döngüleri de içine alan, GABAerjik ilaçlarla ve $GABA_B$ antagonistleri ile alevlenen durumdadır (Onat 2008).

Kedi Penisilin Modeli, **y**üksek dozda penisilinle oluşturulan bir modeldir. Kedide sistemik olarak verilen yüksek doz penisilin (200 000-400 000 IU/kg İ.M.) 30-60 dakika sonra jeneralize, bilateral ve senkron diken-dalga modelinin belirmesine yol açmakta ve bu aktivite 3-5 saat sürmektedir. Oluşturulan jeneralize penisilin modeli özellikle

“EEG’de kaydedilen diken-dalga modelinin hücresel temeli nedir?” ve “diken-dalga oluşumunda korteks ile korteks altı yapıların rolü nedir?” sorularının cevabını araştırmak açısından çok önem arz etmektedir (Marangoz 1997).

2.1.3.6 Maksimal elektroşok modeli

Maksimal elektroşok modeli (MES) ortalama 50-60 Hz veya daha düşük frekansta (6 Hz) alternan akım kulak, kornea veya baş elektrotları yardımıyla uygulanmaktadır. Akım şiddeti sıçanda 150 mA ve farede 50 mA olması uygundur. Elektroşok nöbetlerde postür kaybı ve tonik fleksiyondan sonra tonik ekstansiyon ve klonus olmakla birlikte modelin en önemli noktası ön ve arka ekstremitedeki arkaya doğru tonik ekstansiyon ile bitiş nöbetidir (Onat 2008). Bu model, jenaralize tonik-klonik nöbetler için ilaçların antikonvülzan aktivitesinin tanımlanmasında en sık yararlanılan bir hayvan modelidir (Asif 2014).

2.1.3.7 Pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan akut nöbet modeli

Genel olarak pentilentetrazol (PTZ) intravasküler olarak yaklaşık 50 mg/kg veya intraperitoneal olarak 100-150 mg/kg dozunda tonik klonik nöbet aktivitesi oluşturmaktadır. PTZ dozunun ayarlanması oldukça önemlidir. Düşük dozlarda uygulandığında davranış yanıtında azalma ve nöbet öncesi evrelerin daha uzun sürdüğü görülmektedir. PTZ fizyolojik tuzlu suda hazırlanmaktadır. PTZ nöbetlerinde kullanılan skorlama; “0 nöbet yok; 1 jeneralize myoklonik jerk (bir kasın geçici olarak kasılıp sarsılması); 2 doğrulma kaybının eşlik etmediği jeneralize klonik nöbet; 3 doğrulma kaybının eşlik ettiği jeneralize klonik nöbet; 4 ön ekstremite tonusu ile doğrulma kaybı; 5 arka ekstremite tonusu ile doğrulma refleksinin kaybı” şeklinde tanımlanmıştır (Coppola vd. 2010, Bambal vd. 2011).

2.1.4 Epilepsi tedavi yöntemleri

2.1.4.1 Epilepsi hastalığında beslenme

Hipokrat'tan günümüze dek epilepsi hastalığında çok farklı diyetler kullanılmış olup epileptik nöbetler üzerine en iyi etkinin ketozisle birlikte görülen açlığın ortaya çıkardığı bildirilmiştir. Bu nedenle henüz ilaçla tedavi yöntemleri geliştirilmeden önce epilepsi tedavisinde yüksek yağ içeriğine sahip bir diyet uygulanmıştır (Baysal vd. 2008). Ketojenik diyet tedavisi 1920 yılında pediatrik epilepsi merkezinde geliştirilmiş olup özellikle çocuklarda ilaçla kontrol edilemeyen nöbetlerde oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir (Okoh-Esene vd. 2013).

Ketojenik diyetler metabolizmada glukoz yerine başlıca yağlardan enerji sağlayarak epileptik nöbetlerin kontrolünü sağlayan, yüksek oranda yağ, orta düzeyde protein ve düşük miktarlarda karbonhidrat içeriğinde olan diyetlerdir (Çetin vd. 2013). Bu diyette yağın karbonhidrat ve proteine oranları sırasıyla 3:1 ve 4:1 olmalıdır. Normal beslenmede beyinde ketonların kullanımı çok düşük düzeydedir. Ancak ketojenik diyet uygulanan hastaların beyinlerinde keton cisimler enerji kaynağı olarak glukozun yerini almaktadır. Bu durumda olası etki mekanizmaları olan beyin enerji rezervlerinde ve GABA (Gama Amino Bütirik Asit) aktivitesinde artışı ortaya çıkmaktadır. Semptomatik jeneralize nöbetleri olan çocuklarda ketojenik diyet uygulamasının olumlu etki gösterdiği kanıtlanmış olup dirençli parsiyel nöbetlerdeki etkinliğinin belirsiz olduğu bildirilmiştir (Komşuoğlu 2007). Böyle bir beslenme tarzında adölesan, çocuk ve bebeklerde yeterli protein alımını sağlamak için 3:1 (%86 yağ) ve 2:1 (%83 yağ) oranları önerilmektedir. Bir yaşın altındaki çocuklarda hipoglisemiye yatkınlık olabileceğinden, ketojenik diyetin 1 yaş üstü çocuklarda uygulanmasının daha doğru olduğu ifade edilmektedir (Uyar ve Şanlıer 2018). Dirençli epilepsili bireylerin %50-70'inde, nöbetler azalmakta (≥%50) ve yaklaşık %15-20'sinde nöbetler sonlandığı görülmektedir. Ketojenik diyetin uygulanma açısından zor ve zaman aldığından disiplinler arası tedavi uygulamasına ve aile ile iyi bir iletişime ihtiyaç duyulmaktadır (Çetin vd. 2013). Ayrıca glutensiz diyetin nöbetlerin kontrol edilmesini sağladığı ve

antiepileptik ilaç dozajlarının azaltılmasına yardımcı olduğuna dair bulgular bazı çalışmalarda yer almaktadır (Pratesi vd. 2003).

Antikonvulsan ilaçlar D vitamini metabolizmasını hızlandırarak ince bağırsaktan Ca emilimini bozmakla birlikte bu tür ilaçların uzun süreli kullanımı sonucunda yetişkin bireylerde osteamalazi; çocuklarda ise raşitizim gelişimine neden olabilmektedir. İlaç tedavisiyle birlikte çocuğa günlük 10, yetişkinlere 5 μg (400, 200 IU) D vitamini verilmesi önerilmektedir. Bu ilaçlar folik asitle antagonostik etkileşim gösterdiğinden ek vitamin tabletlerinde folik asit bulunmamalıdır. Ciddi B_6 vitamini yetersizliğinde ve Se eksikliğinde de epilepsi görülebilmektedir (Baysal vd. 2008, Şimşek vd. 2004).

2.1.4.2 Antiepileptik ilaçlar ve yan etkileri

Epilepsi dünyada en çok görülen nörolojik hastalıklardan birisi olup hastaların yaklaşık %30'unda nöbetlerin ilaç tedavisi uygulanmasına rağmen devam ettiği görülmektedir. Tedaviye direnç mortalite ve morbidite riskinde artışa neden olması açısından önem taşımaktadır. Daha etkili tedavi ve yaklaşımların geliştirilebilmesi amacıyla ilaç direncinin neden olduğunun anlaşılması çok önemlidir. 2009 yılında ILAE (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği) ilaca dirençli epilepsi tanımını "tedavi programlarına uygun olarak seçilen, tolere edilen en yüksek dozda, tek başına veya kombine şekilde kullanılan iki faklı antiepileptik ilaca (AEİ) karşın, nöbetsizliğin elde edilememesi veya tedavi başarısızlığı dirençlilik olarak kabul edilmektedir" şeklinde yapmıştır (Taşkıran ve Bebek 2015).

20. yüzyılda antikonvulsan ilaçlarda önemli gelişmeler ortaya çıkmış olup bu amaçla kullanılan başlıca ilaçlar; fenitoin, karbamazepin, valproat, benzodiazepin, etosüksimid, fenobarbital, primidone olarak 1910-1970 yılları arasında geliştirilmiştir. Bu ilaçlar eski ilaçlar veya 1. nesil ilaçlar olarak ifade edilmekle birlikte 20 yıl sonra yeni antikonvulsanlar geliştirilmiş olup bu yeni ilaçlar, 2. nesil ilaçlar olarak adlandırılmıştır (vigabatrin, gabapentin, felbamat, lamotrijin, okskarbazepin, tiagabin, topiramat). Yaklaşık olarak hastaların %70'inin monoterapi yöntemi ve mevcut antiepileptik

ilaçlarla tedavi edildiği, %5-10'unun ise diğer antiepileptik ilaçların ilavesi ile tedavi edildiği, fakat hastaların %20'sinin nöbetlerinin kontrol edilemediği bildirilmiştir. Bu durumdan yola çıkılarak bitkisel kaynakların yeni antiepileptik ilaçların geliştirilmesinde önemli bir rol sergilediği belirtilmiştir (Junior vd. 2008). **Çizelge 2.3**'de bazı epileptik ajanların özellikleri listelenmiştir (Ilgınel vd. 2018, Baykan vd. 2015).

Antiepileptik ilaçlar, nöronal membran üzerinde dengeleyici bir etkiye sahip olup fokal deşarj ile normal beyin hücrelerinin ateşlemesini önlemekte ve bu ilaçlar sadece tekrar tekrar ateş eden nöronlara etki etmektedir. Bazı ilaçlar düşük düzeyde eşik Ca^{+2} akımını azaltıp absans nöbetlerini ortadan kaldırırken, bazı ilaçlar ise sinapstaki gama amino butirik asit (GABA) aktivitesini arttırmakta ve böylece nöronal inhibisyona neden olup antinöbet etkisi ortaya çıkmaktadır. Glutamik asit, sinaptik iletimin artmasına neden olmaktadır. Çeşitli glutamik asit reseptörleri, N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörleridir ve NMDA reseptör aktivitesinin azaltılması, nöbet gelişimini azaltmaktadır (Asif 2014).

Son yıllarda yapılan pek çok çalışma sonucunda gebelikte kullanımı en yüksek riskli olan ilaçların valproat, fenobarbital ve topiramat olduğu, en düşük riskli ilaçların ise levetirasetam, okskarbazepin ve lamotrijin olduğu bildirilmiştir. Lamotrijin 300 mg, vaproat 600 mg ve karbamazepin 400 mg üzerindeki dozlarda tüketildiği takdirde konjenital malformasyon riskinin çok daha fazla arttığı belirtilmiştir. Antiepileptik ilaçların özellikle de valproatın düşük IQ ve otistik spektrum hastalıklarına neden olduğu, karbamazepin, lamotrijin, levetirasetam ve fenitoinin bilişsel gelişime etkisinin bulunmadığı yönünde çeşitili çalışmalar da mevcuttur (Tekin 2018).

Bütün klasik AEİ'lerin teratojenik etkisi olduğu gösterilmiştir. Karbamazepin, valproik asit ve lamotrijine göre teratojenite açısından düşük risk grubunda bulunmuştur (Bek vd. 2009).

Antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisi genellikle en az 4-5 yıl sürebilen, erken veya geç dönemde ortaya çıkabilen, hafif veya ağır yan etkilerin görülebileceği bir tedavi şeklidir. İdeal bir AEİ'den beklenen özellikler arasında yan etki göstermemesi, iyi bir biyoyararlanıma ve basit lineer kinetiğe sahip olması, proteinlere az veya hiç bağlanmaması, ilaç etkileşimlerinin olmaması, günde 1 veya en fazla 2 kere kullanılabilmesi, ilacı metabolize eden sistemleri etkilememesi ve maliyetinin düşük olması istenmektedir. Ayrıca teratojenetki göstermemesi ve farklı formlarda (şurup, kapsül, tablet vb) alınabilmesi de önemlidir (Baykan vd. 2015).

Çizelge 2.3 Bazı epileptik ajanların özellikleri

Antiepileptik ilaç	Etki mekanizması	Etkisi	Yan etkiler
Karbamazepin	İyonik iletkenliği sodyuma değiştirerek membran stabilize edici etki	Fokal epilepsi, trigeminal nevralji, bipolar bozukluklar, alkol yoksunluğu sendromu	Aplastik anemi, hepatoksisite, lupus benzeri tablo, Allerjik reaksiyonlar, kardiyak ileti anomalileri, hiponatremi, Kemik iliği fonksiyonlarının azalması, sedasyon, baş dönmesi, diare, sarılık, bulantı
Okskarbazepin	Voltaj bağlı sodyum kanallarının bloke edici etki		Sedasyon, baş dönmesi, baş ağrısı, amnezi, ataksi, diplopi, depresyon, akne, uykusuzluk, bulantı ve kusma, diyare, alopesi, hiponatremi, ürtiker
Klonazepam	GABA'ya bağlanarak inhibitör iletimi arttırır.	Özellikle yoksunluk ve miyoklonik nöbetlerde	Sedasyon ve kognitif fonksiyonda azalma, ilaç ani kesildiğinde kesilme sendromu, davranış bozuklukları, artmış bronşiyal sekresyon
Lakosamid	Voltaj bağımlı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonu artışı	>16 yaş fokal epilepside destekleyici tedavi	Halsizlik, bulantı, ataksi, PR intervalinde uzama, baş dönmesi
Fenitoin	Lokal ve genel epilepsilerde etkili		hipersensitivite reaksiyonları, nistagmus, baş dönmesi ataksi, bulantı, gingival hiperplazi, depresyon, uyuşukluk, diplopi, megaloblastik anemi, aplastik anemi, pankreatit, hiperglisemi, hepatotoksisite, dupuytren kontraktürü, döküntü
Felbamat	Voltaja bağlı sodyum kanal blokajı, GABA etkilerinin artması, NMDA reseptörlerin in blokajı	İzole parsiyel epilepsi veya sekonder genel epilepside	İnsomnia, iştahsızlık, bulantı, baş ağrısı, sinirlilik, aplastik anemi ve hepatotoksik etkiler
Lamotrijin	Voltaj duyarlı sodyum kanallarını stabilize ederek glutamat ve aspartatın serbest bırakılmasını önler	Fokal/ genel epilepside ve LennoxGastaut sendromlu çocuklarda, bipolar depresyonda	Baş dönmesi, diplopi, titreme, uykusuzluk, saldırganlık, ataksi, alerjik dermatit, Stevens Johnson sendromu, baş ağrısı, bulantı, kusma ve kan diskrasiteler
Valproik asit	GABAerjik yolakların etkisinin güçlendirilmesi	Jeneralize epilepsiler ve tüm konvülzif epilepsilerde	Tremor, anoreksi, kilo kaybı, alopesi, teratojenite, dispepsi ensefalopati, bulantı, kusma, agranülositoz, aplastik anemi, allerjik dermatit, Stevens Jhonson sendromu, özellikle <2 yaş altında hepatotoksisite, platelet anomalileri, pankretatit
Gabapentin	Voltaja bağlı sodyum akımını inhibe eder, GABA eylemini arttırır	Fokal, yaygın epilepsi nöbetleri ve nöropatik ağrı	Sedasyon, diplopi, baş dönmesi, ataksi, cilt değişiklikleri, kilo alımı, bulantı, Lökopeni
Etosuksimid	Voltaja bağlı kalsiyum kanallarında iletkenliği azaltır	Petit mal	Uyuşukluk, bulantı, anoreksiya, kusma, baş ağrısı, ataksi baş dönmesi, fotofobi, agranülositoz, aplastik anemi, allerjik dermatit, Stevens Johnson sendromu, Lupus ve nadiren kemik iliği depresyonu
Topiramat	NMDA dışı glutamat reseptörünü n bir alt tipinin blokajı, GABA'nın etkisini arttırma ve sodyum kanallarını bloke etme	Fokal, tonik klonik nöbet Lennox Gastaut sendromu, migren proflaksisi	Baş dönmesi, sinirlilik, bilişsel bozukluklar, ataksi, depresyon, ishal, glokom, iştah kaybı, kilo kaybı, parestezi ürolitiyazis, metabolik asidoz
Levetirasetam	Volataj bağımlı kalsiyum kanallarına akımı azalttığı düşünülüyor	Lokal nöbetlerde adjuvan veya monoterapide	Uyuşukluk, zayıflık, baş dönmesi, ataksi, amnezi, depresyon, anksiyete, anoreksiya, diyare, dispepsi, cilt değişiklikleri, pansitopeni
Tiagabin	GABA geri alınımının bloke edilmesi	Fokal nöbetleri olan hastaların adjuvan tedavisinde	Baş dönmesi, asteni, uyuşukluk, kaygı, bulantı, sinirlilik, titreme, karın ağrısı, bilişsel bozukluklar, metabolik asidoz, nefrolitiazis, hipohidrosis
Zonisamid	Voltaj bağlı sodyum kanallarını bloke eder, ayrıca T-tipi kanallardaki kalsiyum akımını inhibe eder	Fokal nöbet, ikinci derece yaygın nöbetlerde adjuvan tedavi	Sedasyon, asteni, diplopi, hipohidroz, cilt değişiklikleri, StevensJohnson sendromu, baş dönmesi, baş ağrısı, ataksi, iştahsızlık, ajitasyon, sinirlilik, nefrolitiazis, metabolik asidoz

2.1.4.3 Bitkilerin antiepileptik ve antikonvulsan etkileri üzerine yapılan çalışmalar

Pentilentetrazol ile oluşturulan nöbet modelinde *Ginkgo biloba*'nın ağrı duyarlılığı ve nöbetler üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 60 mg/kg PTZ (Pentilentetrazol), *Ginkgo biloba* ekstresi (EGb 761) 50, 100, 200 mg/kg ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarında miyoklonik nöbet sürelerinin sırasıyla 128±62, 135±51, 162±51, 120±54 ve 195±65 s olarak gözlendiği, miyoklonik nöbet süresi açısından kontrol grubu ile diğer deney grupları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel bir farkın tespit edilmediği rapor edilmiştir (Yıldırım 2015).

Yapılan bir çalışmada *Vitex agnus castus* (hayıt)'tan hazırlanan ekstrenin (su: alkol) uygun dozda kullanıldığında erkek ratlarda epileptik aktiviteyi azalttığı veya kontrol altına alındığı tespit edilmiştir (Saberi vd. 2008).

Paucar vd. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada zerdeçal (*Curcuma longa*) içerisinde bulunan bisabolon adındaki seskitepenoitlerin PTZ ile epilepsi oluşturulmuş farelerde antikonvulsan etkiden sorumlu olduğu, kurkuminin tek başına etkili olmadığı tespit edilmiştir.

β-eudesmol, Çin'de yetişen *Atractylode lancia* ve *Mognolia officinalis* adı verilen bitkilerde bulunan bir seskiterpenol olup Wistar sıçanlarda yapılan deneyler sonucunda antiepileptik ve antikonvulsan aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir (Chiou vd. 1997).

Nazıroğlu vd. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada pentilentetrazol (PTZ) ile epilepsi oluşturulan sıçanlarda *Capparis ovata*'nın serbest radikalleri ve nöbetleri önleyerek, antioksidan sistemi desteklemesiyle PTZ kaynaklı beyin oksidatif toksisitesine karşı koruma sağladığı rapor edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada "Hab-e-jund" adındaki Hint Tıbbı'nda kullanılan bir formülasyonun (*Pimpinella anisum, Paenoia officinalis, Ptychotis ajowan, Delphinium*

denudatum, Castoreum, *Aloe barbidensis*, *Wrightia tinctoria* karışımı) Maksimal Elekroşok (MES) ve PTZ (pentilentetrazol) ile oluşturulan konvülsiyonlara karşı test edildiği, farelere 100 mg/kg ve 300 mg/kg konsantrasyonlarındaki Hab-e-jund'un %3'lük akasya gamı ile birlikte verildiğinde MES kaynaklı arka bacak kasılmasını ve PTZ kaynaklı miyoklonik spazmlar ile klonik konvülsiyonları doza bağlı davranışlarda azalttığı bildirilmiştir. Hab-e-jund karışımının farelerde PTZ ve MES ile oluşturulan nöbetlere karşı koruyucu etkisinin araştırıldığı bu çalışma sonucunda drogların beynin (GABA) gama amino bütirik asit içeriğini artırarak MES ve PTZ ile oluşturulan nöbetlere karşı antikonvulsan aktivite gösterdiği, MES yönteminin jeneralize tonik-klonik nöbetlerde antiepileptik ilaç belirlemek için en iyi valide metot olarak tespit edildiği ve drogların PTZ kaynaklı absans nöbetleri baskıladığı rapor edilmiştir (Koneru vd. 2009).

Pathak vd. (2012) *Commiphora molmol* (mürr) yaprak ekstrelerinin (250 ve 500 mg/kg) antiepileptik aktivitesini PTZ ve MES ile indüklenen nöbetler üzerinde incelemiş olup 500 mg/kg konsantrasyonunda verilen *C. molmol* ekstresinin antiepileptik aktivitesinin PTZ ile oluşturulan nöbetlerde daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Alantolakton ve izoalantolakton *Inula helenium* bitkisinde bulunan seskiterpen laktonlardır. Luszcki vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada alantolakton ve izoalantolaktonun 300 mg/kg konsantrasyonunda farelere intraperitonal olarak uygulandıktan 15 dakika sonra MES ile indüklenen nöbetlere karşı % 37.5 koruma sağladığı tespit edilmiştir. 30, 60 ve 120 dakika sonunda ise MES testi sonucunda antikonvulsan etki göstermediği bildirilmiştir.

Okokon vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada mısır (*Zea mays* L.) püskülü etanollü ekstresinin (170-510 mg/kg) pentilentetrazol ve aminofilin ile indüklenen konvülsiyon modelleri kullanılarak farelerde antikonvülsan aktivitesi araştırılmış olup sonuç olarak ekstrenin, nöbetlere karşı koruma sağladığı tespit edilmiştir.

Dzhafar (2017) tarafından yapılan çalışmada pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan epilepsi modelinde *Epilobium hirsutum*'un liyofilize ekstresinin (EH) epilepsi üzerine etkisini incelenmiş olup bu amaçla 5 grup ve her grupta 8'er fare olmak üzere, kontrol (SF), pozitif kontrol (PTZ 65 mg/kg ve PTZ 65 mg/kg + valproat 100 mg/kg/i.p) ve bitki EH (65 mg/kg +100 mg/kg ve 65 mg/kg + 200 mg/kg/i.p) grupları oluşturulmuştur. Farelere 7 gün süreyle EH verilmiş olup 7. gün, kontrol grubu hariç tüm gruplara PTZ (65 mg/kg/i.p) uygulanmıştır. PTZ grubuna göre EH (100-200 mg/kg) gruplarında nöbetlere başlama süresinin anlamlı olarak uzadığı, EH (200 mg/kg) grubunda PTZ grubuna göre nöbet süresinin daha da kısaldığı tespit edilmiştir.

Özcan (2016) tarafından yapılan bir çalışmada epigallokateşin gallatın sıçanlarda penisilinle oluşturulan deneysel epilepsi modeli üzerindeki etkisi araştırılmış olup bu amaçla 48 yetişkin Wistar sıçan, penisilin kontrol grubu, 100 mg/kg epigallokateşin gallat kontrol grubu, penisilin öncesi verilen 50 ve 100 mg/kg epigallokateşin gallat grubu, nöbet sırasında verilen 50 ve 100 mg/kg epigallokateşin gallat grubu olmak üzere 6 grup oluşturulmuştur. Çalışma sonunda latans bakımından değerlendirmede hiçbir grupta anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edilmiş olup epigallokateşin gallatın sıçanlarda penisilinle oluşturulmuş deneysel epilepsi modelinde antiepileptik etkiye neden olmadığı ve epileptiform aktivitenin frekansı ile genlik değişkeninde zayıf bir etki gösterdiği rapor edilmiştir.

Cichorium intybus (Cİ) (yabani hindiba)'un antiepileptik aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, 27 adet Wistar albino erkek sıçan, kontrol (Serum fizyolojik), PTZ grubu (35 mg/kg) ve PTZ+ *Cichorium intybus* (200 mg/kg) uygulama grubu olmak üzere üç grup üzerinde çalışılmış olup çalışmanın 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15, 17, 19, 22 ve 24. günlerinde bitki ekstresi 200 mg/kg dozunda olmak üzere her sıçan için 0.5 ml olacak şekilde gavaj yoluyla farelere uygulanmıştır. Bitki uygulamasından 2 saat sonra PTZ (35 mg/kg), i.p. yolla enjekte edilmiştir. *Cichorium intybus* ekstresi uygulanmış olan grupta epileptik nöbet aktivitesi oluşumunun PTZ grubuna kıyasla daha geç (5. enjeksiyonda) gerçekleştiği tespit edilmiştir. 6., 11. ve 12. enjeksiyon günlerinde PTZ+Cİ grubuna ait latens periyodunun PTZ grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlı biçimde uzun bulunduğu, *Cichorium intybus* ekstresi tedavisinin zamanla latans periyodunu geciktirici

yönde olumlu bir etki gösterdiği, konvulzan dozun uygulandığı 12. günde PTZ+Cİ grubunun latans periyodunun istatistiksel açıdan anlamlı biçimde uzun bulunmasının bitkinin nöbet aktivitesini geciktirici etki göstermesi ile açıklanabileceği rapor edilmiştir (Ergül Erkeç 2014).

Karayel (2019) tarafından yapılan bir çalışmada farelerde deneysel epileptik modelde propolisin beyinde asetilkolinesteraz ve oksidatif stres üzerine etkisi araştırılmış olup bu amaçla kontrol grubu (serum fizyolojik), PTZ grubu (65 mg/kg, i.p), PTZ+Propolis grubu (100 mg/kg) intragastrik gavaj yoluyla, PTZ + valproik asit grubu (100 mg/kg, i.p) oluşturulmuştur. Propolis ekstresinin, epilepsinin davranışsal belirtilerini ve oksidatif stresi azaltıcı etki gösterdiği bildirilmiştir.

Balamuragan vd. (2009) tarafından yapılan çalışmada antiepileptik aktivite üzerine Geleneksel Çin Tıbbı'nda *Withania somnifera* içeren Ayurvedik çoklu bitki preparatların sıçanlarda maksimal elektro şok (MES) etkisiyle oluşturulan nöbetleri 15 güne kadar uzattığı tespit edilmiştir. Bunun sebebinin çoklu bitki preparatlarının prostoglandin, monoamin oksidaz enzim sentezini inhibe edebilmesinden veya kalsiyum iyon akışını azaltmasından kaynaklanabileceği rapor edilmiştir.

2.2 *Aristolochia clematitis*

Aristolochia, dünyada yaklaşık 550 tür ile temsil edilen Aristolochiaceae familyasının, en fazla türe sahip cinsidir (Wanke vd., 2006, Korkmaz ve Durmaz 2015). Anadolu Tıbbı'nda kullanılan bitkisel karışımlar içerisinde en fazla kullanılan türler aşağıda verilmiştir.

Almanca: Gemeine osterluzei
Arapça: Zarâwand
Farsça: Sarawand
Fransızca: Aristoloche clematite
İngilizce: Birthwort

İtalyanca: Aristolochia comune

Türkçe: Adi zeravent, Karaasma (Baytop 1999, Bakhtiar 2012, www.cabi.org)

***Aristolochia longa* L.**

Almanca: Lange hohlwurzel

Arapça: Zarâwand tawîl, Shagaret rustum

Fransızca: Aristoloche longue

İngilizce: Birth-wort

İtalyanca: Arisotolochia lunga

Türkçe: Uzun zeravent, Boru elması, Dulcik dibi (Baytop 1999, Bedevian 2006, Sahranavard vd. 2014).

***Aristolochia rotunda* L.**

Almanca: Runde osterluzei

Arapça: Zarâwand mudahhrag

Fransızca: Aristoloche ronde

İngilizce: Apple of earth, Round aristoloch

İtalyanca: Aristolochia rotonda, A. ronde, A. tonda, A. femmina, Vellutino

Türkçe: Yuvarlak zeravent, Dişi zeravend (Baytop 1999, Bedevian 2006, Sahranavard vd. 2014).

Eski çağlardan günümüze dek *Aristolochia* türleri kullanılarak üretilmiş olan birçok bitkisel ilaç bulunmakta olup eski Mısır döneminde ve Hindistan'da özellikle bu türün yılan sokmalarına karşı ve cilt enfeksiyonlarının tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Cristea vd. 2010). İran geleneksel tıbbında da özellikle epileptik nöbetlerin tedavisi amacıyla çok sayı ve çeşitte bitkisel ilaçtan yararlanıldığı, bu bitkiler arasında ise *Aristolochia longa* L. ile *Aristolochia rotunda* L.'dan oldukça sık faydalanıldığı belirtilmiştir (Sahranavard vd. 2014).

16. ve 17. yüzyıllarda Rönesans döneminde yazılmış olan bitkilerle ilgili önemli kitaplar içerisinde epilepsi tedavisinde kullanılan bitkiler arasında *Aristolochia clematitis* L; Fuchs (1543), Tabernaemontanus (1591, 1687) ve Mattioli (1590) içerisinde yer alırken, *Aristolochia longa* L.'nin yer aldığı kitaplar ise Fuchs (1543), Mattioli (1590), Zwinger (1696) ve Lonicerus (1560)'dur. Ayrıca epilepsi tedavisinde *Aristolochia pistolochia* L.'nın da kullanıldığını belirten kitaplar arasında Mattioli (1590); *Aristolochia rotunda* L. hakkında Mattioli (1590) ile Lonicerus (1560, 1770)'da bilgi verilmektedir (Adams vd. 2012).

Aristolochiaceae familyasındaki bitkilerin eski Roma metinlerinde astım, spazm, doğum sonrası ağrı kesici gibi farklı rahatsızlıkların tedavisinde oldukça sık kullanıldığı ve M. S. 5. yüzyılda Çin'de de bazı bitkisel ilaçların bileşiminde bu türlerin kullanıldığı rapor edilmiştir (Scarborugh 2011). Bu familya içerisinde yer alan *A. clematitis*'in doğum esnasında kronik ağrı kesici ve artrit tedavisinde yararlanıldığı; *Aristolochia debilis*'in baş, karın ve epigastrik ağrı kesici olarak kullanıldığı, *Aristolochia manshuriensis*'in antienflamatuvar ve *Aristolochia fangchi*'nin ise analjezik etkilerinden faydalanılmak üzere karışım halindeki reçetelerde kullanıldığı belirtilmiştir (Veale ve Mathie 2016).

Aristoloşik asitin antienflamatuvar (iltihabı önleyici, azaltıcı veya ortadan kaldırıcı), antiplatelet (kandaki trombosit sayısını düşürücü), antitüssif (öksürüğü önleyen veya kesen) ve ağrı kesici gibi farmakolojik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Çin Bitkisel Tıbbı'nda kullanılan *Aristolochia fangchi* ile *Stephania tetranda*'nın ise böbrek fibrozisine (dokuda veya organda, patolojik olarak oluşan bağ dokusu artımı; bağ dokusunun, diğer bir dokunun yerini alışı) neden olduğu, genç kadınlarda zayıflama amacıyla kullanıldığı ve sonuç olarak aristoloşik asit nefropatisine neden olduğu, birçok ciddi yan etkisinden dolayı Amerika, İngiltere, Kanada, Avustralya ve Almanya hükümetlerindeki birimler tarafından aristoloşik asit içeren bitki türlerinin kullanımının yasaklandığı belirtilmiştir. Benzer şekilde Çin bitkisel ilaçlarında kullanılan bu bitki ve türevlerinin 2003 yılından itibaren Tayvan'da ticaretinin yasaklandığı bildirilmiştir (Kuo vd. 2010). Yapılan bir araştırmada aristoloşik asit içeren bitkisel ürünleri tüketen toplam 100 hastanın böbrek yetmezliği şikâyetleri ile Belçika hastanelerine başvurduğu

rapor edilmiştir (Heinrich vd. 2009). Bu nedenle aristoloşik asit içeren ürünlerin tüketimi, kalıcı böbrek hasarı ile ilişkilendirilmiş olup çoğu zaman böbrek diyalizi veya böbrek nakli gerektiren geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği rahatsızlıkları ile karakterize edilmiştir. Ayrıca bazı hastalarda idrar yollarında ortaya çıkan belirli kanser türlerini geliştirdiği de bildirilmiştir (Cristea vd. 2010).

A. clematitis kökünün Dioscorides döneminden itibaren, âdet söktürücü, idrar arttırıcı, müshil etki ve romatizma ağrılarını hafifletici etkilerinden yararlanılmak üzere kullanıldığı, bu amaçla infüzyon (%1-2) yöntemi kullanılarak ve bal ile tatlandırılmak suretiyle günde 2-3 bardak tüketilebileceği bildirilmiştir. Ayrıca bir diğer kullanım şeklinde köklerin ince toz haline getirildikten sonra bal eklenerek macun haline getirildiği ve bu karışımın günlük 4-8 g alınması gerektiği belirtilmiştir. Harici olarak cerahatli yaralar, egzema ve buna benzer deri hastalıklarının tedavisinde de kullanıldığı, özellikle el ve bacaklarda meydana gelen egzema ve diğer alerjik deri hastalıklarının tedavisi amacıyla vücutta hastalık bulunan bölgelerin %10'luk *A. clematitis* dekoksiyonunda 10-20 dakika süreyle tutularak ve yaralı bölgelerin de aynı dekoksiyona batırılmış bir bez/tülbent parçasıyla sarılarak uygulanması gerektiği bildirilmiştir (Baytop 1999).

A. clematitis'in Çin tıbbında çıban, eklem ağrıları, karın ağrısı ve sıtma tedavisinde, jinekolojik şikâyetlerin ve menapozun etkilerini azaltıcı, ameliyat sonrası yaraların tedavisinde yararlanıldığı (Gruenwald vd. 2004); çeşitli Avrupa ülkelerinde köklerinin doğum sonrası yaraların iyileştirilmesinde (Sayre 2001), yılan sokmalarında, iltihaplı yaraların tedavisinde, menstruasyon sağlayıcı olarak kullanıldığı (Prajapati vd. 2006); Akdeniz ülkelerinde ise bağışıklık ve sindirim sistemini güçlendirici, Sırbistan'da meyvelerinin cilt enfeksiyonlarının tedavisinde ve taze bitkileri böcek ve pireleri kovmak için faydalanıldığı (Jaric vd. 2007); astım ve soğuk algınlığı tedavisinde (Lewis ve Elvin Lewis 2003) ve Almanya'da egzema tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Yaniv ve Bachrach 2005). Bu bitkiyi tüketen bazı hayvanlarda ise zayıf nabız ve kalp atışı, konstipasyon, sık idrara çıkma, gebe hayvanlarda yavru atma gibi vakaların görüldüğü ayrıca özellikle keçi, sığır ve atlarda zehirlenmelere yol açtığı rapor edilmiştir (Aydın 2010).

2.2.1 *A. clematitis* türünün botanik özellikleri

Aristolochia clematitis'in uzunluğu yaklaşık 50-80 cm olup yaprakları kalp şeklinde, tüysüz ve saplıdır. Çok yıllık otsu bir bitkidir. Çiçekleri sarı renkte ve tüp şeklinde, yaprağın alt kısımlarında bulunmaktadır (Davis 1982). Tırmanıcı bitkiler olarak tanımlanmıştır. Toprak altı kısımları küremsi, uzunca oval veya silindir biçiminde olup yaprakları genellikle kalp biçiminde, saplı veya sapsızdır. Çiçekleri zigomorf (pipo biçiminde) olup değişik büyüklük ve renklere sahiptir **(Şekil 2.1)** (Baytop 1999). Çiçek açma zamanı Mayıs-Ağustos ayları arasında olup genellikle vadilerde, gölgelik yerlerde, boş alanlarda, kıyı kumulları arasında ve tarlalarda yetişebilmektedir. Ülkemizin kuzey bölgelerinde, Dünya'da ise Avrupa ve Kafkasya ülkelerinde dağılım göstermektedir (Aydın 2010).

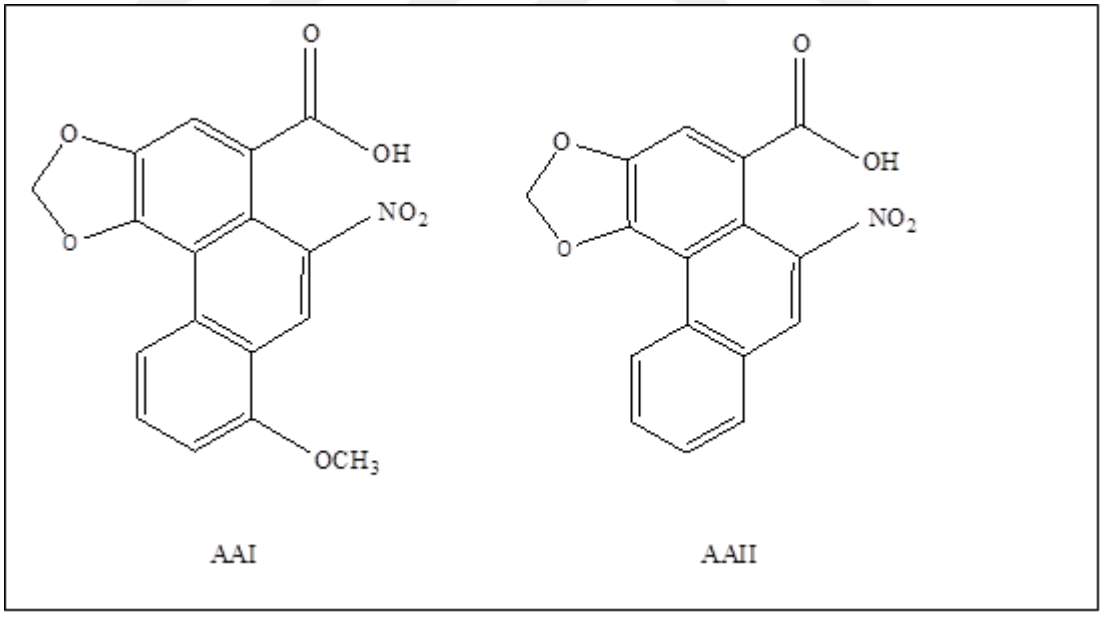


Şekil 2.1 *Aristolochia clematitis* (Bursa-2017, Cristea vd. 2010)

Türkiye'de yaklaşık 25 türün yetiştiği bilinmekte ve bazı tedavi kitaplarında genellikle 3 türden elde edilen rizomlar kayıtlıdır. *A. clematitis* kökleri silindir biçiminde, yaprakları saplıdır ve ülkemizde Kuzey Anadolu Bölgesi'nde yetişmektedir. *A. longa* L., rizom uzunca oval, yaprakları saplıdır ve ülkemizde bulunmayan bir Avrupa bitkisidir. *A. rotunda* L., rizom küremsi biçimli, yaprakları hemen hemen sapsızdır ve ülkemizde yalnızca Trakya Bölgesi'nde (Edirne, Tekirdağ) bulunmaktadır (Baytop 1999).

2.2.2 *A. clematitis* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

Yapılan bazı çalışmalar sonucunda *Aristolochia clematitis*'in rizomlarında tanen, şekerler, uçucu yağ, rezin, aristoloşik asit ve az miktarlarda alkaloit içerdiği belirlenmiştir (Baytop 1999). Aristoloşik asit (AA), *Aristolochia* familyasının en önemli bileşeni olarak kabul edilmekte olup aristoloşik asitler (10-nitro-fenantren-1-asitleri) Aritoloşik asit I ve II olarak ayrılmaktadır. Aristoloşik asit I (izoaristoloşik asit) kimyasal olarak 3,4-metilendioksi-8-metoksi-10-nitro-1-fenathrenkarboksilik asit majör alkaloiti olarak tanımlanmıştır (Agrawal ve Laddha 2017). Diğer bir tanıma göre aristoloşik asitler (AA) 10-nitrofenathren 1-karboksilik asit karışımı olup AAI, 8-metoksi-3,4-metilendioksi türevidir. AAII ise 3,4-metilendioksi türevi olup bunlar *Aristolochia* türlerinin ana bileşenleridir **(Şekil 2.2)** (Kuo vd. 2010). İzokinolin alkaloitleri ise manoflorin ve korituberindir. Bitkinin uçucu yağının (%0.03-0.2) ana bileşenlerinin α-pinen ve α-terpineol olduğu bildirilmiştir (Gruenwald vd. 2004).



Şekil 2.2 *Aristolachia* türlerinde bulunan aristoloşik asit I ve II

Yapılan bir çalışmada *A. clematitis*'in toplam fenol içeriğinin 11.04±2.52 mg/g kuru bitki olduğu, DPPH % inhibisyon değerinin ise 24.77±3.28 olarak tespit edildiği rapor edilmiştir (Papuc vd. 2010).

Bostan vd. (2012) tarafından yapılan çalışmada *A. clematitis* yapraklarında kül miktarı %7.013, nem miktarı %1.33, yağ miktarı %2.67, protein miktarı %21.37, lif miktarı %13.63 ve enerji değeri 56.67 kal/kg olarak tespit edilmiştir. Bir diğer çalışmada ise *A. clematitis* yapraklarının mineral madde kompozisyonunda Na miktarı 0.97 mg/g, K miktarı 54.7 mg/g, Ca miktarı 21.2 mg/g, Mn miktarı 0.139 mg/g, Cu miktarı 0.041 mg/g, Fe miktarı 2.21 mg/g, Cr miktarı 0.009 mg/g ve Zn miktarı 0.92 mg/g olarak belirlenmiş olup toplam fenol içeriğinin 67.26±0.24 GAE mg/g olduğu rapor edilmiştir (Butnariu vd. 2011).

Ağustos-2009; Eylül-2011; Mart-2012 ve Nisan-2013 dönemlerinde hasat edilen *A. longa*'nın uçucu yağında 103 farklı aromatik maddenin tespit edildiği; 2013 yılının Nisan ayında toplanan örneklerde 51 farklı aromatik madde; 2011 yılının Eylül ayında 42; 2009 yılının Ağustos ayında 37 ve 2012 yılının Mart ayında ise 35 farklı aromatik bileşen olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, oksijenli seskiterpenlerin (%50.2-81.1) ve oksijenli monoterpenlerin (%5.9–28.0) başlıca kimyasal gruplar içerisinde yer aldıkları bildirilmiştir (Dhouioui vd. 2016).

Yapılan başka bir çalışmada *A. clematitis* herbasının yapısında bulunan amino asitlerden glisin miktarının 15.4 g/kg, tirosin miktarının 7.3 g/kg, lisin miktarının 3.0 g/kg ve arginin miktarının 6.7 g/kg olarak tespit edildiği rapor edilmiştir (Samsonova vd. 2006).

2.2.3 *A. clematitis* üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

Aristolochia indica'nın geleneksel tıp uygulamalarında özellikle yılan ve böcek ısırmalarına karşı antidot olarak kullanıldığı belirtilmiş olup ayrıca antibakteriyel, antifungal ve antitümör aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Yapraklarının metanollü ekstrelerinin sıtma tedavisinde etkili olduğu rapor edilmiştir (Agrawal ve Laddha 2017).

Yapılan bir çalışma sonucunda ise; *A. clematitis* köklerinin sülforhodamin B Testi (SRB) IC_{50} değerinin 163.3 µg/ml; akış sitometri tabanlı mikronükleus testi (MNT) IC_{50} değerinin 200 µg/ml'den büyük bulunduğu ayrıca MN indüksiyonu, G2/M ve apoptozis negatif (toksik olmayan) olarak tespit edildiği beliritilmiştir (Michl vd. 2015).

Shafi vd. (2002) tarafından yapılan bir çalışmada *A. indica*'nın *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Basillus sphaericus, Basillus subtilis* ve *Salmonella typhimurium*'a karşı orta derecede etkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca *A. clematitis'*in sulu ve etanollü ekstrelerinin antikandidal aktivite gösterdikleri ve özellikle *C. methapsilosis C. pulcherrima, C. krusei, C. guilliermondii, C. albicans, C. lusitaniae, C. inconspicua, C. glabrata, C. parapsilosis,* ve *C. ortopsilosis*'e karşı etkili oldukları fakat sulu ekstresinin *C. albicans* üzerinde büyümeyi destekleyici etki gösterdiği rapor edilmiştir (Nacsa-Farkas vd. 2013).

A. clematitis yapraklarının DPPH yöntemi ile radikal süpürücü etkiye sahip olduğu ve IC_{50} değerinin 141.04±0.25 olarak tespit edildiği bildirilmiştir (Butnariu vd. 2011).

A. longa uçucu yağlarının antimikrobiyal özelliklerinin disk difüzyon yöntemi ile belirlendiği bir çalışma sonucunda gram pozitif bakterilere karşı en yüksek inhibitör aktivite gösterdiği; 2011 yılının Eylül ayında toplanan köklerden izole edilen uçucu yağın ise *Streptococcus agalactiae* ile *Enterococcus faecium*'a karşı güçlü bir antimikrobiyal aktivite sergilediği rapor edilmiştir (Dhouioui vd. 2016).

2.3 *Commiphora molmol*

Almanca: Echter myrrhenbaum
Arapça: Ugah
Fransızca: Arbre á myyrhe
İngilizce: Myrrh tree, Myrrha
İtalyanca: Albero del mirra

Türkçe: Mer ağacı, Mir ağacı, Mürr ağacı, Mürr-i safi, Sefamür, Murra (Özçelik 2001, Bedevian 2006, Demirhan Erdemir 2007).

Sarımsı aromatik oleoresin eksudatı olan mürr, *Commiphora molmol* bitkisinin kabuğundan (*Burseraceae* familyası) salgılanmakta olup bazı hastalıkların geleneksel yöntemlerle tedavisinde kullanılmaktadır. Eksudaların özellikle ülser, apseler ve yaraların tedavisinde (Samuelsson vd. 1992, Lans vd. 2006), baş ağrısı ve sırt ağrılarında (Bagatti 1946), mantar enfeksiyonları, krampları, kas ağrıları ve spazmları giderici (Lee ve Law 1991, Lee ve Lam 1993, Leow 1997) ve yılan ısırıklarına karşı koruyucu (Oumeish 1999) olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Mahboubi ve Kazempur 2016).

"Myrrh" terimi "acı" manasında Arapça ve İbranice bir kelime olan "mur"dan türetilmiş olup "Mürrüsafi" halk arasında özellikle tütsü olarak kullanılmaktadır. Ayrıca öksürük kesici ve uyarıcı olarak da bilinmekle birlikte 1690-1691 ve 1774 tarihli bir aktariye defterlerinde de bu bitkinin ismi geçmektedir (Demirhan Erdemir 2007).

Commiphora cinsinin reçinelerinin genellikle parfüm, tütsü yapında ve mumyalama işleminde (Langenheim 2003), yara, ağrı, artrit, kırık, obezite, parazit enfeksiyonu ve gastrointestinal hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Al-Harbi vd. 1997, Zhang 2009, Abdul-Ghani vd. 2009). Hint Tıbbı olarak bilinen "Ayurveda'da kullanımının 3000 yıl öncesine dayandığı ve bu sistemde *Commiphora molmol* (mürr)'un Hindistan'da Charaka Samhita monografında obezite tedavisinde kullanılan en önemli bitkilerden biri olarak kullanıldığı belirtilmiştir. Çin'de ise M. S. 600 yılında Tang Hanedanlığı'ndan günümüze dek kullanılmakta olan *C. molmol* (mürr)'un *C. myrrha* veya *C. opobalsamum* türlerinin ağrı, şişlik, travma, artrit ve kırıkların tedavisinde (Zhang 2009), dermatolojide cilt ülseri ve boğaz ağrılarının iyileştirilmesinde (Dai vd. 2001, Shang ve Lu 2007) kullanıldığı ayrıca *C. myrrha*'nın travma, artrit, kırık ve tümörler için tıbbi uygulamalarının, kan dolaşımını düzenleme kabiliyetinden kaynaklandığı rapor edilmiştir (Yifang 2002). Çoğu tıbbi tüketim amaçlı

olmakla birlikte *C. molmol*'un dünyadaki en büyük ithalatçı ülkenin Çin olduğu bildirilmiştir (Coppen 1995, Shen vd. 2012).

C. molmol, eski Mezopotomya Kodeksinde, eski Mısır'da Ebers Papyrusu (M. Ö. 1150)'nda, eski Roma'da kozmetik ürünlerinin ve pomatların bileşimine girdiği belirtilen, ülkemizde XIX. yüzyılda yazılmış kodekslerden Düstur al-Edviye'de (1874) yazılı olan bu drogun, Şerafeddin Mağmumi'nin "Kamus-u Tıbbi" adlı kitabında, kuvvet verici, spazm çözücü, uyarıcı, kokuşmayı yok edici etkilerinden söz edilmiştir. Antiseptik ve uyarıcı etkilere sahip olan *C. molmol*'un özellikle solunum sistemi hastalıklarına karşı tedavi edici etkisinden faydalanıldığı, toz veya hap halinde günlük 0.5-1 g oranında tüketiminin olumlu etkisinin bulunduğu, yakılması durumunda elde edilen dumanın tütsü olarak kullanıldığı ve parfümeri endüstirisinde koku verici özelliklerinden yararlanılmak üzere bazı terkiplerin bileşiminde yer aldığı bildirilmiştir (Baytop 1999).

2.3.1 *Commiphora molmol* türünün botanik özellikleri

150'den fazla bitki türüne sahip olan *Commiphora* (*Burseraceae*) cinsinin, *C. molmol*'un doğu Akdeniz ülkelerinde, Somali, Etiyopya, Eritre, Hindistan Yemen ve Güney Arabistan'da yetiştiği bildirilmiştir (Gruenwald vd. 2004, Langenheim 2003, Vollesen 1989). *Commiphora* türlerinin bitkilerinin küçük dallara, sivri dallı çalılara, soluk gri kabuğa ve kırmızımsı kahverengi renkte bir reçineye sahip olduğu belirtilmiştir (Shen vd. 2012).

Drog üretiminde *C. molmol*'dan yararlanıldığı gibi *Commiphora abyssinica* ile *Commiphora schimperi*'den de üretildiği belirtilmiştir. Drog genellikle Somali'de yetişen türlerden üretilmekle birlikte kıyıdaki bitkilerden elde edilen *Guban myyrha*'nın Guban adıyla bilindiği ve oldukça yağlı bir yapıya sahip olduğu ifade edilmiştir. Drog sarımsı-beyaz renkte, viskoz yapıda bir sıvı olup ısıl işlem uygulaması ile kırmızımsı kahverengi renge dönüşerek sertleşmektedir. Ayrıca aromatik bir yapıya da sahiptir **(Şekil 2.)** (Demirhan Erdemir 2007).



Şekil 2.3 *Commiphora molmol*

2.3.2 *Commiphora molmol* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

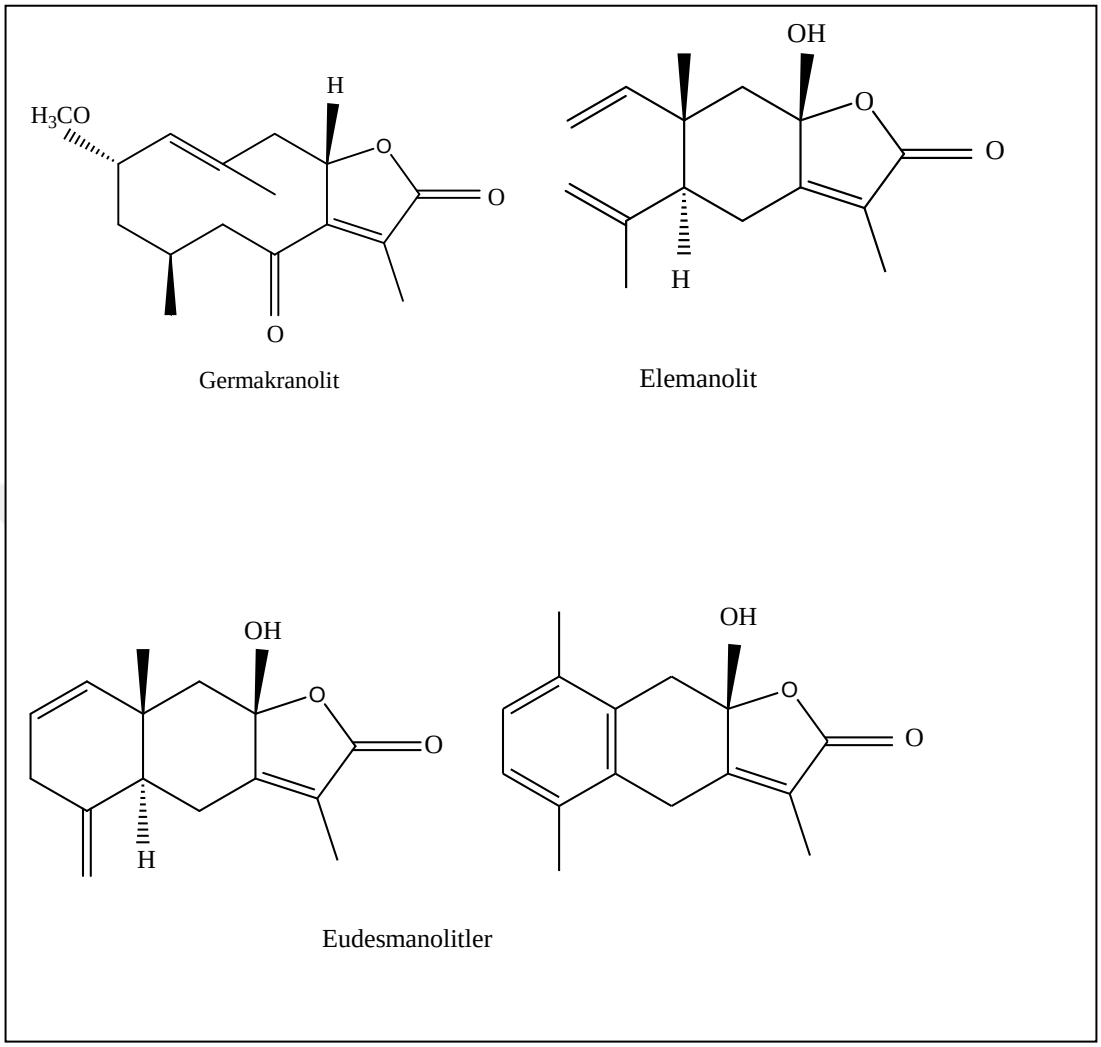
Özel kokulu ve acımsı bir tada sahip olup su ve alkolde kısmen çözünme sağlanmaktadır. Yapısında yaklaşık %30-40 rezin, %2-10 uçucu yağ ve zamk ile acı madde vb.'ni bulundurmaktadır (Baytop 1999). Uçucu yağında terpenler, sekiterpenler, esterler, kuminik aldehit ve öjenol bulunduğu, reçinesinde kommiphorik asitlerin, zamkda genel olarak %18 protein, %64 galaktoz, glukuronik asit ve arabinoz tespit edildiği belirtilmiştir (Demirhan Erdemir 2007). Bitki köklerinde genellikle flavonoitler ve lignanlar meydana gelirken triterpenoitler *Commiphora* türlerinin reçinelerinden izole edilmiş olan temel bileşenler olarak kabul edilmiştir (Shen vd. 2012). Çeşitli *Commiphora* türlerinin uçucu yağlarında bulunan monoterpenler, oksijenli seskiterpenler ve seskiterpen hidrokarbonların genellikle türden türe değişkenlik göstermediği belirtilmiştir (Mohamed vd. 2014).

Yapılan bazı araştırmalar sonucunda *C. molmol*'un uçucu yağında tespit edilen başlıca bileşenlerin seskiterpenler (%2-10) olduğu bildirilmiş olup bunların δ-elemen, β-eudesmol, α-kopaen, 5-asetoksi-2-metoksi-4,5-dienon, furanoeudesma-1,3-dien, isofuranogermakren, kurzenon, 2-metoksi-furanoguia-9-en olduğu, ayrıca %30-50 oranında tespit edilmiş olan terpinenlerin 3-epi-α-amirin ile α-amirenon olduğu, bunun yanında müsilaj olarak %30-60 oranında metil-glukurono-galaktanların bulunduğu rapor edilmiştir (Gruenwald vd. 2004).

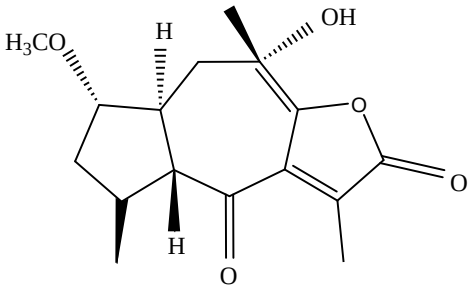
Pathak vd. (2012) tarafından yapılan çalışmada *C. molmol* 'dan elde edilen uçucu yağda heerabolen, akadien, elemol, öjenol, kuminaldehit, furanodien, furanodienon, kurzerenon, lindestren, 2-methoksifuranodien ve 3-epi-alfa-amirin, mirisen ve alfa-kamforen ile çok az konsantrasyonda diğer bileşenlerin bulunduğu, Mürr resininin alfa, beta- ve gama- kommiphorik asitler, heeraboresen, alfa- ve beta- heerabomiroller ile kommiferin içerdiği, suda çözünür zamk ve müsilaj içeriğinin %30-60 arasında olduğu, %18-20 oranında protein bulunduğu bildirilmiştir.

Mohamed vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada *C. myrrha*'da GC-MS analiz sonucunda reçinesinde 40 farklı bileşenin varlığı tanımlanmış olup ana bileşenler arasında α-elemen (%12.86), 7-izopropil-1,4-dimetil-2-azulenol (%12.22), kurzeren (%11.64), germacra-1 (10) 7,11-trien-15-oik asit, 8,12-epoksi-6-hidroksi-lakton (% 6.20), δ -elemen (% 5.57), δ -neokloven (% 5.57), germakren B (% 3.97) ve eremofilen (% 3.35)'in tespit edildiği bildirilmiştir.

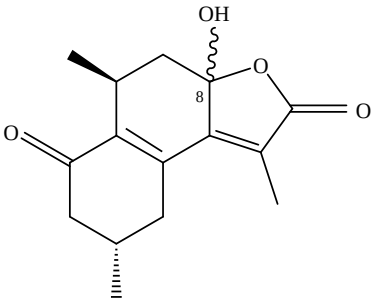
Yapılan bazı çalışmalarda *C. opobalsamum* ve *C. myrrha* reçinesinde seskiterpen laktonlardan germakranolit, eudesmanolitler, elemanolit, guaianolit ve kadinanolit (Shen vd. 2007, 2008a, 2009, Xu vd. 2011a, b) ile *C. myrrha*'dan bir pimaran diterpenoit sandarakopimarik asit ve iki abietan diterpenoit abietik asit ve dehidroabetik asit tespit edildiği rapor edilmiştir **(Şekil 2.4-2.5)** (Su vd. 2009, Shen vd. 2012).



Şekil 2.4 *Commiphora* türlerinde tespit edilmiş bazı bileşenlerin kimyasal yapısı

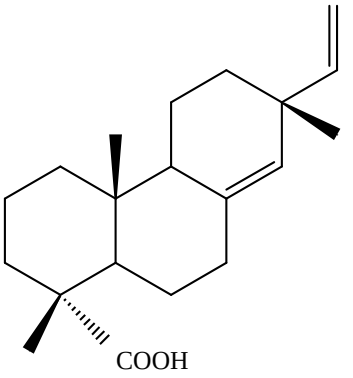


Guaianolit

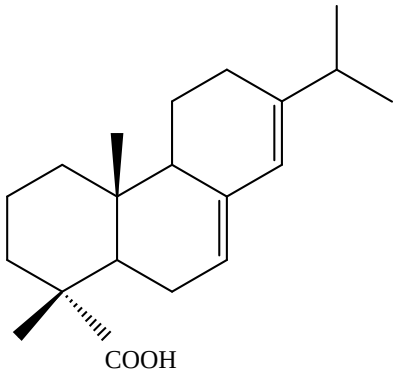


8α-OH
8β-OH

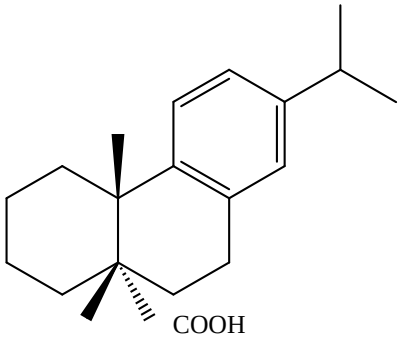
Kadinanolit



Sandarakopimarik asit



Abietik asit



Dehidroabetik asit

Şekil 2.5 *Commiphora* türlerinde tespit edilmiş bazı bileşenlerin kimyasal yapısı (Devam)

Commiphora türlerinden izole edilen başlıca triterpenoitlerin polipodan, oktanordammaran, sikloartan, oleanan, lupan, ursan ve lanostan olduğu, ayrıca *C. kua* (Dekebo vd. 2002, Manguro vd. 2003a), *C. dalzieli* (Waterman ve Ampofo 1985), *C. confuse* (Dekebo vd. 2002, Manguro vd. 2003b) ve *C. myrrha*'da (Shen vd. 2009) en büyük triterpenoit grubunun dammaran triterpenoitleri olduğu tespit edilmiştir. Polipodan triterpenoidlerinin özellikle *C. mukul*'dan (Kimura vd. 2001, Matsuda vd. 2004a, b); *C. opobalsamum* ve *C. myrrha*'dan ise C-2 pozisyonunda bulunan on sikloartan triterpenoidlerinin (11-20) izole edildiği rapor edilmiştir (Şekil 2.3) (Shen vd. 2007, 2008b, Su vd. 2009, Shen vd. 2012).

2.3.3 *Commiphora molmol* üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

C. molmol'un doğal olarak yapısında bulunan bazı reçine ve uçucu yağdan dolayı antiseptik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Demirhan Erdemir 2007). Ayrıca antimikrobiyal, astrenjan, karminatif, balgam söktürücü, antiseptik, yara iyileştirici özelliklere de sahip olduğu, geleneksel olarak halk arasında aft, faranjit, soğuk algınlığı, çıban ve yaraların tedavisinde, özellikle de ağız ülseri ve dişe eti hastalıklarının tedavisinde kullanımının önerildiği bildirilmiştir (Gruenwald vd. 2004).

Etkili bir antimikrobiyal ajan olarak kabul edilen *C. molmol*'un dişeti iltihabı, sinüzit, glandüler ateş, bruselloz ve antiparazit etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir (Abdul-Ghani vd. 2009). Ayrıca, mür uçucu yağları ve ekstrelerinin sitotoksik, anestezik, antienflamatuvar ve antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir (Tipton vd. 2003). Mür oleoresinin antimikrobiyal aktivitesi üzerine birçok araştırma (Romero vd. 2005, Alzahrani vd. 2011, Kim vd. 2011, Rahman ve Gibbons 2007, Abdallah ve Khalid 2012, Kuete vd. 2012, Adam ve Selim 2013) mevcut olup antiparaziter (El-Shafie vd. 2011, Massoud vd. 2013) etkisinin yanı sıra antidiyabetik (Bakhotmah ve Alzahrani 2010), antioksidan (El-Ashmawy vd. 2006, Ashry vd. 2010), antinosiseptif (Tipton vd. 2003), bağışıklık sistemini güçlendirici (Haffor 2010) ve antienflamatuvar (Vissiennon vd. 2013) aktiviteye de sahip olduğu tespit edilmiştir. *C. molmol* reçinesinin uçucu yağlarının antimikrobiyal aktivitesinin etanollü ekstreden daha yüksek olduğu, gram

pozitif bakteriler ile mayaların *C. molmol* ekstresine oldukça duyarlı oldukları bildirilmiştir (Mahboubi ve Kazempur 2016).

Su vd. (2011) *C. myrrha* reçinesinden etanol (%85 etanol) ve petrol eteri ile elde ettikleri ekstrelerin insanda jinekolojik kanser hücreleri üzerindeki sitotoksisite etkilerini araştırmışlar ve sonuç olarak A2708 hücresi üzerinde IC_{50} değerlerinin sırasıyla 15.8 ve 26.91 µg/ml olarak tespit edildiğini ve mür ekstresinin insanda jinekolojik kanserlerin önlenmesi ve tedavisinde faydalı olabileceğini rapor etmişlerdir.

Abdallah vd. (2009) tarafından yapılan *C. molmol* ve *Boswellia papyrifera* reçinelerinin petrol eterli, etil asetatlı, metanollü ve sulu ekstreleri metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a (MRSA) karşı antibakteriyel etkinliklerinin araştırıldığı bir çalışmada metanollü ekstrelerin en yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu, etil asetat ekstrelerinin belirli bir düzeyde aktivite gösterdiği, petrol eteri ve sulu ekstrelerinin ise hiç aktivitesinin bulunmadığı veya çok düşük bir aktivite sergilediği belirtilmiştir. Minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK), *C. molmol* reçinesinin metanollü ekstresi için 31.25-250 µg/ml; *B. papyrifera* metanollü ekstresi için 62.5-500 µg/ml olarak tespit edildiği bildirilmiştir.

Al-Harbi vd. (1997) tarafından yapılan bir çalışmada *C. molmol* reçinesinin sulu çözeltisinin %80 etanol, %25 NaCI, 0.2 M NaOH, indometasin ve indometasin-etanol işleminin neden olduğu ülserlere karşı mide mukozasını koruma potansiyeli araştırılmış olup sonuç olarak *C. molmol* çözeltisinin 250, 500 ve 1000 mg/kg'lık dozlarının ülserojenik etkilere karşı doza bağlı koruma sağladığı, %80'lik etanol ile muamelenin mide duvarı mukusunun azalmasına ve mide duvarındaki protein, nükleik asitlerin konsantrasyonunda düşüşe neden olduğu, ayrıca etanolun nekroz, erozyon, tıkanma ve mide duvarının kanaması gibi histopatolojik lezyonlara neden olduğu, ancak *C. molmol* ile ön muamelenin tüm bu olumsuz etkilere karşı doza bağlı olarak bir koruma sağladığı tepit edilmiştir.

C. molmol reçinesinin kloroformlu, metanollü ve sulu ekstrelerinin antianjiyojenik aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, eks-vivo sıçan aort antianjiyojenik deneyinde en yüksek antianjiyojenik aktiviteye sahip ekstre belirlenmiş olup doz yanıtı çalışması için seçilen etkili ekstre in vitro çalışmada insan umbilikal ventriküler endotel hücre hattında test edilmiştir. Metanollü ekstrenin, kloroformlu ve sulu ekstrelere kıyasla kan damarında büyüme inhibisyonunun yüzdesi bakımından en aktif ekstre olduğu, sıçan aortu üzerinde doza bağımlı olarak önemli bir inhibisyon gösterdiği ve IC_{50} değerinin 20.78 µg/ml olarak bulunduğu tespit edilmiştir. Metanol ekstresinin, kloroform ve sulu ekstre ile karşılaştırıldığında en yüksek serbest radikal süpürücü aktiviteye sahip olduğu ayrıca metanol ekstresi için DPPH'nin IC_{50} değerinin 109.76 µg/ml olarak bulunduğu bildirilmiştir. *C. molmol*'den elde edilen metanollü ekstrelerin potansiyel antianjiyojenik aktivite gösterdiği ve bu aktivitenin serbest radikal süpürücü aktivitesinin yüksek olmasından kaynaklandığı rapor edilmiştir (Jasim vd. 2015).

2.4 *Gentiana lutea*

Almanca: Gelber enzian
Arapça: Gantîyânâ, Dawâ' el hhayah, Kûshâd
Fransızca: Gentiane jaune, Grande gentiane
İngilizce: Yellow flowered gentian
İtalyanca: Genziana gialla, Genziana maggiore
Türkçe: Cintiyâne, Güşadotu (Farsça), Kantaron-u kebir, Sarı gentiyan, Sivri kökü (Bozdağ), Güşad, Defneyezit, Centiana otu (Baytop 1999, Bedevian 2006).

Gentiana'nın M.Ö. 167-180 yıllarında Dalmaçya ve Arnavutluk topraklarında hüküm sürmüş olan Kral Gentius tarafından bulunduğu, Plinius tarafından yazılmış bir eserde (M.Ö. 23-79) Kral Gentius'un bu bitkinin tedavi edici özellikler taşıdığını tespit edip kullandığı bildirilmiştir. Daha sonraları Dioscorides'in de bu bitkiyi şifa amaçlı kullandığı, 1790'lı yıllarda *Gentiana* ile ilgili olarak ilk ciddi nitelikli araştırma çalışmalarını yapan ve tedavi yolları üzerinde çalışan kişinin Hahnemann olduğu belirtilmiştir (Özer vd. 2011).

Gentiana lutea'dan elde edilen drogun M.Ö. II. yüzyıldan itibaren bir ilaç olarak kullanıldığı, toksik etkiye sahip olmayan bir tonik olarak yararlanıldığı, tüketiminde doğrudan mideye etki ederek mide salgısını artırdığı, iştah açıcı ve acı tonik olarak kullanıldığı ve özellikle kökleri fermente edildikten sonra aperatif ve likör benzeri bir içkinin üretiminde yararlanıldığı bildirilmiştir (Tanker ve Tanker 2003).

G. lutea (*Gentianaceae*), Orta ve Güney Avrupa'da dağlık alanları ile Batı Asya'da yaygın olarak yetişen çok yıllık bir bitkidir. Birçok farmakope monografında listelenen *Gentianae radix*, kurutulmuş fermente edilmiş rizomlardan ve *Gentiana* köklerinden oluşmaktadır. Gastrointestinal hastalıklarda geleneksel olarak acı bir tonik olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Citova vd. 2008).

Nasrullah oğlu Salih tarafından yazılan eserde *G. lutea*'dan (Centiyan, Güşad, Centiyana otu, Kızıl Kantaron) "Tabiatı üçüncü derece sıcak kurudur. Ciğer, mide ve yan ağrılarına yararlıdır. Döğüp sirke ile ıslatılarak alaca hastalığına sürülürse iyi gelir. Bu kök Tiryaki Erbaa'nın (dörtlü ilacın) büyük parçasıdır. Bu kökün kendine özgü bir hassası olup zehirlerin zararını giderir. Aybaşı kanını söker ve karında yeni oluşan embriyoyu düşürür" şeklinde bahsedilmiştir (Özkök 1992).

G. lutea'nın halk arasında zehirli olmayan, sindirim sistemini uyararak iştahı açan, ateş düşürücü, haricen kullanıldığında yaraları tedavi edici, alyuvar sayısını arttırıcı gibi birçok önemli etkiye sahip olmasından dolayı yaygın bir şekilde kullanıldığı belirtilmiştir. 1945 yılında Uludağ'da yetişen *G. lutea* bitkisinin köklerinden üretilen sulu ekstresinin ticari olarak satışa sunulduğu ancak 1999 yılında bu üretimin sonlandığı, daha sonra ise *G. lutea* köklerinin İzmir'den ihracatının yapıldığı bildirilmiştir (Baytop 1999).

2.4.1 *Gentiana lutea* türünün botanik özellikleri

Gentiana cinsi 1700 yılında Tournefort tarafından adlandırılmıştır (Yang vd. 2010). *G. lutea* L. Orta ve Güney Avrupa dağlarında 2500 m yüksekliğe kadar yetişebilmektedir

(Franz vd. 2005, Struwe vd. 2002, Nastasijevic vd. 2016). *Gentiana lutea* L. *Gentianaceae* familyasında olup dünyada toplam 87 cins ve yaklaşık 1700 tür bulunmakta iken ülkemizde toplam 7 cins ve 26 türle temsil edilmektedir. Familyanın en yaygın üyesi *Gentiana* cinsinin ise dünyada yaklaşık 360, ülkemizde ise (1 tanesi endemik olmak üzere) toplam 12 türü mevcuttur. 1300-2600 m yükseklikteki bölgelerde yetişen ve çok yıllık bir bitki olan *G. lutea* yaklaşık olarak 50-60 yıl süreyle canlılığını koruyabilmektedir. Gelişmiş kökler oldukça kalın bir yapıya sahip olup 5-7 damarlı ve kısa saplı yaprakları ilk yıllarda rozet halinde ve oval eliptik şekilli olarak görülmektedir. Yaprakların uzunluğu 30, genişliği 15 cm'yi bulabilmektedir. Gövde üzerinde bulunan yapraklar karşılıklı bir diziliş arz etmekte ve üstten 4-5 boğum bulunan bölgede çiçekler bulunmaktadır. Bir boğumda yaklaşık 40-50 çiçek bir arada bulunabilmekte olup çiçekli bitkilerin boyu 50-140 cm arasında olabilmektedir **(Şekil 2.6)** (Arslan ve Özer 2010).

Ülkemizde bu bitki seyrek ve bazı lokal alanlarda yetişebilmektedir, Bursa (Uludağ), Kütahya (Radar, Domuzkertiği, Arısu ile Üçtepeler ve Darıtepe yangın kuleleri mevkii) ve Ödemiş (Bozdağ)'de doğal olarak yetiştiği tespit edilmiştir. Uzun yıllar önce ülkemizde bol bulunan *Gentiana* ilaç ve içecek sanayinde kullanılmakta olup, 1980'li yıllarda ihracatı daha da artmıştır. 1987-1988 yılları arasında bitki Radar ve Acısu'da bulunan doğal yetişme ortamlarında koruma altına alınmıştır. 1989 yılında "Doğal Çiçek Soğanlarının sökümü, üretimi ve ihracatına ait yönetmelik" hazırlanmış, 1998 yılında ise *Gentiana lutea* L.'nın toplanması ve ihracatı yasaklanmıştır (Özer vd. 2011).



Şekil 2.6 *Gentiana lutea* (Kütahya-2016)

2.4.2 *Gentiana lutea* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

Gentiana cinsi üzerindeki sistematik fitokimyasal çalışmaların 1960'lı yıllarda başladığı ve günümüze kadar 200'den fazla ikincil metabolit bileşenin izole edildiği bildirilmiştir. Bu bileşenlerin çoğunun iridoitler, sekoiridoitler, flavonoitler ve triterpenoitler olduğu ve başlıca bileşenlerinin iridoit ve sekoiridoitler olduğu tespit edilmiştir. Sekoiridoit glikozitler gentiopikrosit, svertiamarin ve sverositten oluşmaktadır. Bunlar *Gentiana* türleri içerisinde yaygın olarak bulunmakla birlikte kemotaksonomik olarak bu üç bileşiğin *Gentiana* cinsinin belirteçleri olarak kabul edildiği ifade edilmiştir. Bu cinsten yaklaşık 60 flavonoitin izole edildiği ve bunların 32'sinin ksanton olduğu rapor edilmiştir. Flavonoitler serbest veya glikozit formlarında bulunmakla birlikte ayrıca bitkiden toplam 32 triterpenoit izole edilmiş olup, bunlardan başlıcasıının dammaran-, ursan- ve oleanan- tipleri olduğu belirtilmiştir. Gentiana türlerinde alkaloit maddelerin de bulunduğu bildirilmiştir (Yang vd. 2010).

Gentiana türlerinin toprakaltı kısımlarından bulunan pektin miktarı bazı türlerde düşük iken bazen bu oran %10'u geçebilmektedir. Bu bitkilerden pektin üretiminde de yararlanılmaktadır. *Gentiana*'dan elde edilen pektinin ağız yoluyla tüketimi veya lokal uygulamalarla hemostatik olarak kullanılabildiği belirtilmiştir (Tanker ve Tanker 2003).

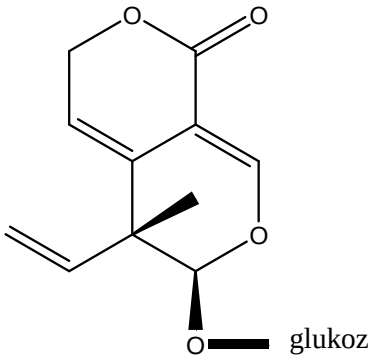
G. lutea bileşenleri iridoit monoterpenler (amarogentin, gentiopikrosit, svertiamarin, sverosi), monosakkaritler/oligosakkaritler (sakkaroz, gentianoz, gentiobioz), piridin alkaloitleri ve ksanton türevleridir (sarı renkli) (genistin, genistein, isogentisin, 1,3,7-trimetoksiksanton) (Gruenwald vd. 2004).

G. lutea'nın köklerinde bulunan acı tada sahip maddelerinin sekoiridoit yapıdaki glikozitlerden oluştuğu, bünyesinde %3 civarında gentiopikrin, swerosit, swertiamarin; %0.025-0.5 oranında amarogentin bulunduğu, bu maddenin doğada bilinen en acı tada sahip olan madde olduğu rapor edilmiştir **(Şekil 2.7, 2.8 ve 2.9)** (Mirzae vd. 2017, Arslan ve Özer 2010).

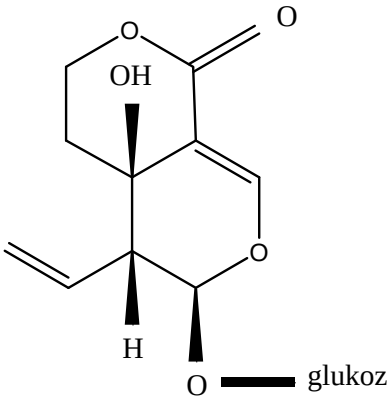
Aberham vd. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada *G. lutea*'nın başlıca sekoiridoit glikozitlerinden olan gentiopikrositlerin %4.46-9.53; loganik asitlerin %0.10-0.76 ve svertiamarinlerin %0.21-0.45 oranında tespit edildiği ayrıca genistinin %0.02 ve izogenistin miktarının ise %0.11 olarak bulunduğu rapor edilmiştir.

Ando vd. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada Japonya'da (Hokkaido) yetiştirilen *G. lutea*'nın taze köklerinden gentiolutelin ve gentiolutelin dimetil asetal adında yeni bir iridoit ile gentiluteol adında yeni bir lignan içeren toplam 23 farklı bileşiğin izole ve karakterize edildiği bildirilmiş olup kimyasal ve spektroskopik yöntemlerle gentiolutelin ve gentioluteol yapılarının sırasıyla (1S, 2R, 3S, 5R)-3-hidroksi-2-metil-5-(2-oksoetil)-siklopentankarboksilik asit metil ester ve (7R,8S, 8′S)-4,4′,8,9-tetrahidroksi-3,3′5-trimetoksi-7,9′-epoksilignan olarak belirlendiği rapor edilmiştir.

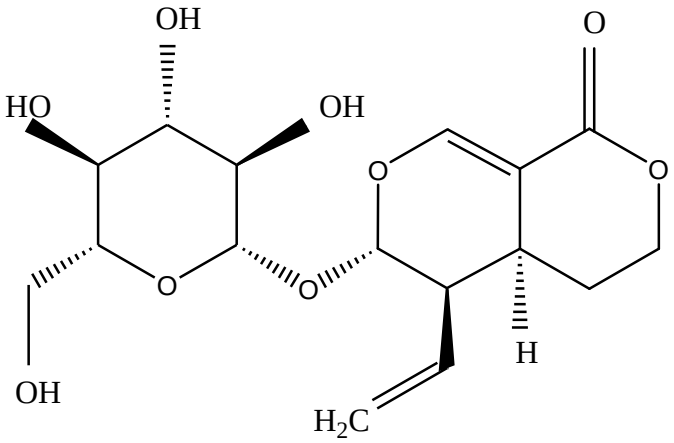
Balijagic vd. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada farklı lokasyonlardan toplanan *G. lutea* yapraklarının toplam fenolik içeriğinin 7.7-12.7 mg GAE/g ve DPPH radikal temizleme aktivitesi için IC50 değerlerinin 0.45-2.02 mg/ml arasında değiştiği tespit edilmiştir.



Gentiopikrosid

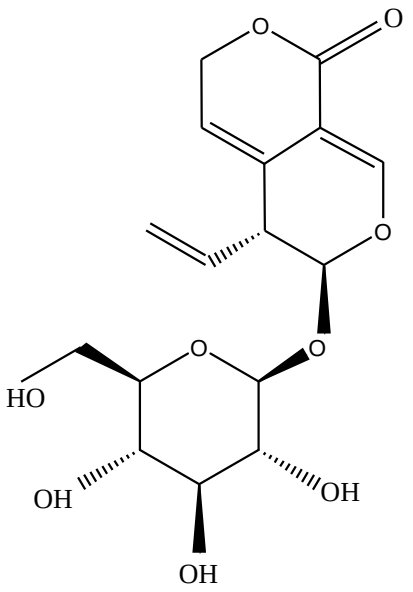


Swertiamarin

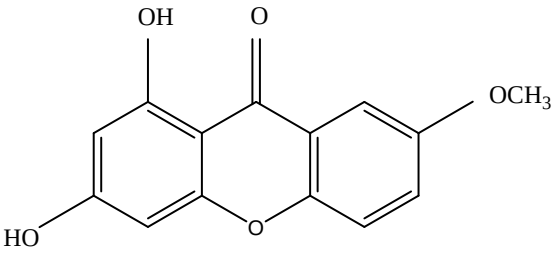


Swerosit

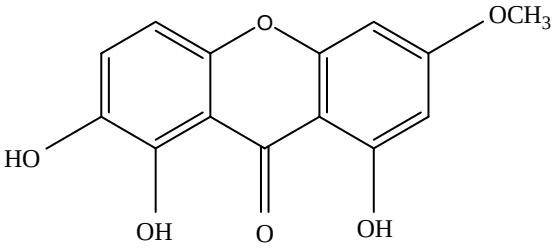
Şekil 2.7 *Gentiana* türlerinde bulunan bazı sekoiridoidal glikozitler



Gentiopikrin

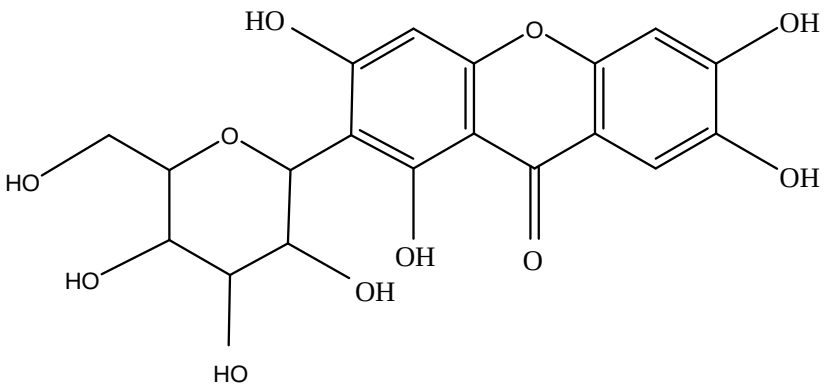


izogentisin

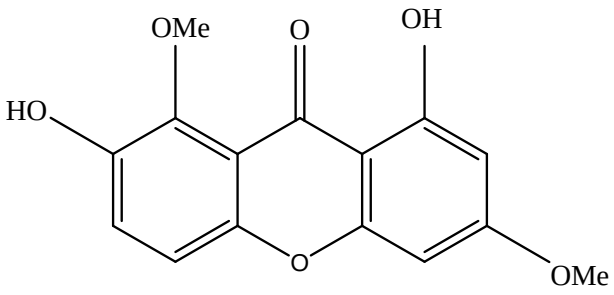


Gentiakochianin

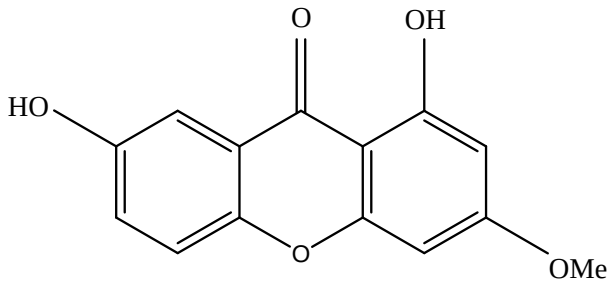
2.8 *Gentiana* türlerinde bulunan bazı sekoiridoidal glikozitler **(Devam)**



Mangiferin



Gentiakaulein



Gentisin

Şekil 2.9 *Gentiana* türlerinde bulunan bazı sekoiridoidal glikozitler **(Devam)**

Yapılan bazı çalışmada G. lutea'daki etken maddelerin gentiopikrosit, amarogentin ve svertiamarin gibi sekoiridoit gibi acı bileşikler ile bunları takiben ksantonlar, fenolik asitler, fitosteroller ve alkaloitler olduğu tespit edilmiştir (Blumenthal vd. 2000, Newall vd. 1996, Citova vd. 2008).

Citova vd. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada kapiler elektroforez yöntemi ile *G. lutea* köklerinde izogentisin miktarının 8.97-12.30 µg/ml, gentisin miktarının 4.27-9.72 µg/ml, amarogentin miktarının ise 4.22-7.68 µg/ml olarak tespit edildiği bildirilmiştir.

Savikin vd. (2009) tarafından yapılan çalışmada *G. lutea*'da bulunan gentiopikrin, magniferin ve izogenistin miktarlarının bitkinin yapraklarında sırasıyla 38.85 mg/g, 9.57 mg/g, 12.86 mg/g olarak bulunurken, çiçeklerinde 48.38 mg/g, 8.98 mg/g, 123.23 mg/g olarak tespit edildiği rapor edilmiştir.

Çeşitli Gentiana türlerinin (*G. olivieri Griseb*., *G. asclepiadea* L., *G. cruciata* L., *G. gelida Bieb.* ve *G. septemfida Pallas*) izoorientin miktarlarının HPLC ile analizi sonucunda izoorientin içeriğinin en yüksek *G. olivieri* yaprak (%3.70) ve çiçeklerinde (%3.28); *G. gelida* çiçeklerinde (%3.52) ve *G. asclepiadea* yapraklarında (%3.07) bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca *G. asclepiadea* çiçeklerinde (%1.84) ve *G. cruciata* yapraklarında (%2.27) ise diğer türlere kıyasla daha düşük miktarlarda izoorientin bulunduğu rapor edilmiştir (Toker vd. 2011).

2.4.3 *Gentiana lutea* üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

G. lutea kökünde bulunan ve başlıca bileşenlerinden olan sekoiridoitler ile ksanton sınıfı bileşiklerin önemli biyolojik aktivite sergilediği ve enzim inhibisyonu gösterdiği tespit edilmiştir. Bunlar arasında isogentisin, isoviteksin, gentiopikrosit ve amarogentin, monoamin oksidaz tip A ve B, ksantin oksidaz, miyeloperoksidaz (MPO), aldoz redüktaz ve topoizomeraz I üzerinde inhibe edici etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Nastasijevic vd. 2016). Amarogentinin iştah veya sindirim uyarıcı ve gastroprotektif ajan benzeri görev yaptığı; gentisin, isogentisin ve genistein içeren ksantonların ise daha

farklı biyolojik aktiviteler gösterdiği; gentisin ve izogentisinin, monoamin oksidaz tip A ve B'nin inhibisyonu ile potansiyel bir antidepresan etkiye sahip oldukları ve izogentisinin güçlü antitüberküler aktivite sergilediği rapor edilmiştir (Citova vd. 2008).

Gentianin, *Gentianaceae* familyasına ait bitkilerde yaygın olarak bulunan bir madde olup antienflamatuvar (Song Zhen Yu 1958, Geng Tao vd. 1959, Kwak vd. 2005), analjezik, antihistaminik, antikonvülsan (Geng Tao vd. 1959), hipotansif, antipsikotik (Bhattacharya vd. 1974), sedatif, idrar söktürücü (Mansoor ve Malghani 2005) antimalarial (Natarajan vd. 1974), antiamoebik (Natarajan vd. 1974) ve antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Singh 2008).

G. lutea yaprak ve çiçek metanollü ekstrelerin antimikrobiyal etkisinin incelendiği bir çalışmada test edilen 16 farklı patojen mikroorganizmanın 15'i üzerinde inhibitör etki gösterdiği, sadece gram-pozitif bakterilerden olan *Listeria monocytogenes*'in bu bitkiye karşı dirençli olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada ayrıca bitkinin yaprak ekstresinin MIC değerlerinin 0.12-0.31 mg/ml olduğu ve bu ekstreye en duyarlı mikroorganizmaların *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans* ve *Bacillus subtilis* olduğu bildirilmiştir. Bitkinin çiçek ekstresinin ise daha düşük antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve bu ekstreye en duyarlı mikroorganizmanın *Salmonella enteritidis* (MIC 0.15 mg/ml) olduğu rapor edilmiştir (Savikin vd. 2009).

Toker vd. (2011) tarafından yapılan çalışmada *G. olivieri*'nin metanollü ekstrelerinde, antidiyabetik etkili maddenin izoorientin olduğu, sıçan ve fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, antienflamatuvar, antinosiseptif, antioksidan ve antihepatotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir.

G. lutea ssp. *symphyandra* köklerinin metanollü ekstresinin farelerin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 250 ve 500mg/kg'lık (i.p.) dozlarda uygulandığında farelerin yüzme dayanıklılığı testinde belirgin bir artışa neden olduğu, hafif analjezik aktivite sergilediği ve farelerde ölüm vakalarının gözlenmediği

bildirilmiştir. Kullanılan dozlarda farelerde herhangi bir sedasyon veya kas yorgunluğu belirtisinin gözlenmediği rapor edilmiştir (Öztürk vd. 2002).

Öztürk (1997) tarafından yapılan çalışmada *G. lutea* subsp. *symphyandra* köklerinin fermente edildikten sonra hazırlanan etanollü ekstresinin koleretik, yara iyileştirici, merkezi sinir sistemi üzerinde hafif uyarıcı ve analjezik etkisinin bulunduğu tespit edilmiştir.

G. lutea yaprak ekstresinin HeLa hücrelerine karşı orta dereceli sitotoksik etki (IC_{50} değeri 41.1 µg/ml) sergilediği, gentiopikrin, mangiferin ve izogentisinin HeLa hücrelerine karşı kuvvetli aktivite gösterdiği (IC_{50} değerleri 5.7-8.8 µg/ml) bildirilmiştir (Balijagic vd. 2012). Farelerde gentiyanin için LD_{50} değerinin 480mg/kg (oral); 300mg/kg (abdominal enjeksiyon); 250-300mg/kg (IV enjeksiyon) olarak tespit edildiği ifade edilmiştir (Yang ve Song 2000, Singh 2008).

Mathew vd. (2004) tarafından yapılan bir çalışmada *G. lutea* köklerinden etanollü ve petrol eterli ekstrelerin albino fare ve sıçanlara 500 ve 1000 mg/kg dozlarda oral olarak uygulanması durumunda, doza bağlı olarak önemli derecede antienflamatuvar ve yara iyileştirici aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.

Nastasiyevic vd. (2012) *Gentiana lutea* köklerinin metanol, etanol, sulu (%96, %75, %50 ve %25) ekstrelerinin ve *G. lutea*'nın farmakolojik olarak aktif bileşenleri olan izoviteksin, amarogentin ve gentioprositinin miyeloperoksidaz enzimi (MPO) üzerindeki inhibitör ve antioksidan aktivitesini inceledikleri çalışmada %50 etanol sulu ekstrenin en yüksek antioksidan aktiviteyi (IC_{50} 20.6 µg/ml) ve en iyi MPO inhibisyonunu gösterdiği; ekstrelerdeki bileşenlerden gentiopikrositinin en güçlü MPO inhibitörü olduğunu ve IC_{50} değerinin 0.8 µg/ml olarak tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Wu vd. (2017) tarafından gentiopikrosit türevlerinin in vitro olarak grip virüsü ve anti-HCV aktivitesinin incelendiği bir çalışmada bitkinin anti-influenza aktivitesinin istatistiki açıdan önemli bulunduğu, gentiopikrosit türevlerinden 2',3',6'-tri-O-benzoil-

4’- O-metilsulfonil gentiopikrosit, 4’- floro-4’-deoksi gentiopikrosit ve 2’,3’,6’-tri-O-benzoil-4’,5’-olefin gentiopikrositin IC_{50} değerlerinin sırasıyla 39.5 mM, 45.2 mM ve 44.0 mM olarak tespit edildiği ve tüm gentiopikrosit türevleri için önemli bir anti-HCV aktivitenin gözlenmediği rapor edilmiştir.

2.5 *Inula helenium*

Almanca: Echter alant, Alantaster, Alant.
Arapça: Râsan, Gannâhh rûmî, Zangabîl shâmî, Rasen.
Fransızca: Aunée, Elécampane, Inule.
İngilizce: Elecampane, Common inula, Horseelder.
İtalyanca: Occhio di cavallo, Enula elenio, Enula campana, Erba de’ dolori.
Türkçe: Anduz otu, Andız otu, İnduz otu, İndus kökü, Anduz kökü, Kanes, Râsen (Bedevian 2006, Baytop 1999, Özçelik 2001).

Inula helenium (andız otu)’un eski tarihlerden bu yana ilaç olarak Atina, Roma ve Orta çağ Avrupası gibi birçok bölgede bronşit, öksürük, boğmaca, zatürree ve kalp hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir. Almanya’da *I. helenium* kullanılarak hazırlanan “Saint Paul Şarabı” veya “Saint Paul Devaası” adı verilen şarabın özellikle vebanın tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir. Vücutta tüm kasları uyarıcı, bağırsak parazitlerini/kurtları düşürücü, safra ve idrar söktürücü, bağırdak-mide suyunun salgılanma fonksiyonunu düzenleyici, metabolizmayı güçlendirici, iştah açıcı, karın şişliği, bağırsak spazmı, akciğer tüberkülozu, deri hastalıkları, ergenlik dönemi sivilceleri ve uçuk tedavisinde oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir (Baytop 1999, Cumakunova 2005). Bünyesinde zehirli/toksik bileşikler taşımaması ve konstipasyon etkisinin bulunmamasından dolayı tehlikesiz bir drog olarak güvenli bir şekilde geçmişten günümüze dek kullanıldığı bildirilmiştir. Tıp tarihinde önemli bir yeri olan bu bitkiye birçok eski tıbbî metinde de rastlanılmaktadır. Bu metinlerden birinde Mısır’da yaşayan çok üzgün ve kederli olan bir anksiyete hastası kadının defalarca *I. helenium* yemesi sonucunda bütün rahatsızlıklarının iyileştiği ve sıhhatine kavuştuğu rivayet edilmiştir (Öztürk 2013).

Tibet hekimliğinde de kullanılan *I. helenium* "kuru-sıcak" terimi ile bilinmektedir (Cumakunova 2005). Sultan IV. Mehmet'in hekimbaşılığını yapmış olan Nasrullah oğlu Salih tarafından 1650 yılında yazılan "Gayetülbeyan Fi Tedbiri Bedenil İnsan" isimli kitapta *I. helenium* (andız otu) için "tabiatı ısıdır ve üçüncü derece kurudur. İdrarı ve aybaşı kanını söktürür. Malihulyaya (depresyon) yararlıdır. Arka ağrısına ve mafsalların ağrılarına faydalıdır. Ciğerin kapaklarına yararlıdır ve kalbe kuvvet verir. Eğer şeker ve balla kaynatılıp yenilirse nefes darlığına yararlı olur" ifadeleri yer almıştır (Özkök 1992).

I. helenium L. (*Compositae*)'un geleneksel Çin Tıbbı'nda karın ağrısı, emesis, ishal ve düşük tehlikesi tedavisinde, diüretik, terletici, balgam söktürücü ve kurt düşürücü olarak birçok hastalığın tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Wang vd. 2013).

I. helenium'un özellikle köklerinden yararlanılmaktadır. Bu bitkinin etken maddelerinin daha ziyade sonbahar aylarında yoğunluk kazandığı bildirilmiştir. Kullanım şekli olarak "infüzyon" yöntemi (%2-5) önerilmekte olup günlük 2-3 bardak veya toz preparatlar halinde günde 2-10 gr halinde tüketilebileceği bildirilmiştir (Baytop 1999). Çay olarak 1 litre su içerisine yaklaşık olarak yarım avuç kadar dövülmüş *I. helenium* kökü katılarak hazırlanmakta olup ayrıca el ve ayak banyolarında, buharının ise solunum yolu ile içe çekilmesi şeklinde de kullanılabildiği belirtilmiştir (Günaysu 1997).

2.5.1 *Inula helenium türünün* botanik özellikleri

Inula helenium, çiftçeneklilerden, papatyagiller (*Asteraceae*) familyasından çok yıllık otsu, yarı çalı, ender görülen 1 veya 2 yıllık; dik, dallı gövdeli; almaşlı veya saplı gonca, oblanseyolat üsttekiler gövdeye yapışık, kıyısı düz veya dişçikli, yalın yapraklı; pürçek sömekli; kelle heterogam, diskiform veya radiyant; bürgü yuvarlak, çansı; bürgü pulları çok katmanlı, kiremitsi; sarı, 3 dişli, dilsi çiçekler belirgin ve sorguçtan uzun ve disksi çiçekleri sarı renkli, 5 loplu; çiçek tablası çıplak; yumurtalık alt durumlu; sorguçlu, silindirik, köşeli, kabartılı aken meyveli bir yapıya sahip olup ülkemizde genellikle

27’den fazla türü olup bunlardan toplam 5’inin özgün bir cins olduğu belirtilmiştir **(Şekil 2.10)** (Yıldırımlı 2015).



Şekil 2.10 *Inula helenium* (Erzurum-Artvin sınırı-2016)

I. dysenterica L. 30-75 cm yükseklikte, dallı, tüylü ve kalın köklü bir türdür. Bilhassa Kuzey ve Doğu Anadolu’da bulunmakta olup çiçekli dalları ile kökünün dizanteri ve konstipasyon tedavisinde infüzyon ve dekoksiyon (%3) halinde kullanımı önerilmektedir. Zehirli bileşikler taşımadığından dolayı tehlikesiz ve güvenilir bir drog olduğu belirtilmiştir. *I. heterolepsis* Boiss (Kaya andızı), 15-40 cm yükseklikte, yünlü bir yapıda ve sık tüylü, yaprakları tam ve saplı çiçekleri sarı renkli, çok yıllık otsu bir bitkidir. Bilhassa kireç tabakalara sahip olan kayalar üzerinde bulunmakta olup özellikle Anadolu’nun Batı ve Güney Bölgeleri’nde yaygındır. Yapraklı dallarının infüzyon halinde (%9) kullanımının iştah açıcı ve basur tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir. *I. viscosa* (L.) (yapışkan andız), 1-2 m yükseklikte, çalı görünüşünde, sarı çiçekli, yapışkan ve özel kokulu bir bitki olup genellikle yol, bataklık ve hendek kenarlarında yetişmektedir. Özellikle Güney ve Batı Anadolu Bölgeleri’nde yaygın olup taze yapraklarının yara üzerine konularak, yara tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Baytop 1999).

Inula helenium L. subsp. *orgyalis* (Boiss.) Artvin–Ardahan arasında Yalnızçam geçidinde 2000 m yükseklikteki alanda yetişmektedir (Baytop 2001). *Inula helenium* L. (*Compositae*)’un ülkemizde bilinen 4 alt türü bulunmakta olup safra söktürücü, idrar artırıcı ve öksürük kesici olarak kullanımının önerildiği bildirilmiştir. (Baytop 2007).

2.5.2 *Inula helenium* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

Yapılan bazı araştırmalar sonucunda *Inula helenium* 'un ana bileşenlerinin alantolakton, izoalantolakton, 11,13-dihidroizoalantolakton, 11,13-dihidroalantolakton olduğu ayrıca polisakkarit ve inülin (fruktozan) bakımından zengin bir yapıya sahip olduğu bildirilmiştir (Gruenwald vd. 2004).

I. helenium kloroformlu kök ektraktlarından 3,5-dihidroksibenzoik asit-O-glukozil-ksilosit (14.2 mg/100 g), kateşin gallat (24.5 mg/100 g), klorojenik asit (35.3 mg/100 g), alantolakton (44.9 mg/100 g), kafeik asit (96.7 mg/100 g), galloil-cafeoilhekzoz (10.8 mg/100 g), kaemferol-7-O-dipentosit (41.2 mg/100 g), dikafeoil kuinik asit (73.4 mg/100 g), kersetin-3-O-beta-glukopiranosit (49.5 mg/100 g), 5-O-feruloilkuinik asit (30.7 mg/100 g), 9-O-beta-D-glukopiranosil-9-hidroksitimol (20.4 mg/100 g), dihidrokafeik asit türevi (14.8 mg/100 g) ve 6"-O-malonil genistein (1.9 mg/100 g); etil asetatlı kök ekstrelerinden ise 15 farklı bileşenin tespit edildiği ve bunların: epikateşin (23 mg/100 g); hidroksibenzoik asit (35 mg/100 g), klorojenik asit (47 mg/100 g), alantolakton (53 mg/100 g), kafeik asit (72 mg/100 g), 9,10-dihidroksi-8-metoksitimol (23 mg/100 g), ferulik asit-4-O-glukozit (76 mg/100 g), dehidro 9,10-izobutiriloksitimol (40 mg/100 g), kafeik asit hekzoz (24.5 mg/100 g), kersetin-7-O-galaktozit (14.2 mg/100 g), dikafeoil kuinik asit (60.8 mg/100 g), kersetin-ramnosil-glukozit (91.7 mg/100 g), dihidrokersetin pentozil rutinozit (72.9 mg/100 g), 3-feruloil-4-kafeoil-kuinik asit (16 mg/100 g) ile 3,4,5-trikafeoil kuinik asit (17.2 mg/100 g) olduğu rapor edilmiştir (Spirion vd. 2013).

I. helenium'un köklerinden buhar distilasyonu ile andız kökü esansının (Elecampene oil) üretildiği (Başer 2009) bildirilmiş olup ayrıca köklerinden elde edilen uçucu yağın eudesman tipi seskiterpen laktonlar (alantolakton ve izoalantolakton) **(Şekil 2.7)** timol türevleri, terpenler, steroller ve inülin içerdiği; uçucu yağ bileşenlerinin 2 ana gruba ayrıldığı; bunların (a) hidrokarbonlar (terpenler, seskiterpenler ve diterpenler), (b) oksijenli bileşenler (alkoller, aldehitler, esterler, ketonlar, fenoller, oksitler) olduğu; Terpenoitler içerisinde ise β-elemen, α-muurolen, β-selinen ve α-selinen bulunduğu rapor edilmiştir (Spirion vd. 2013).

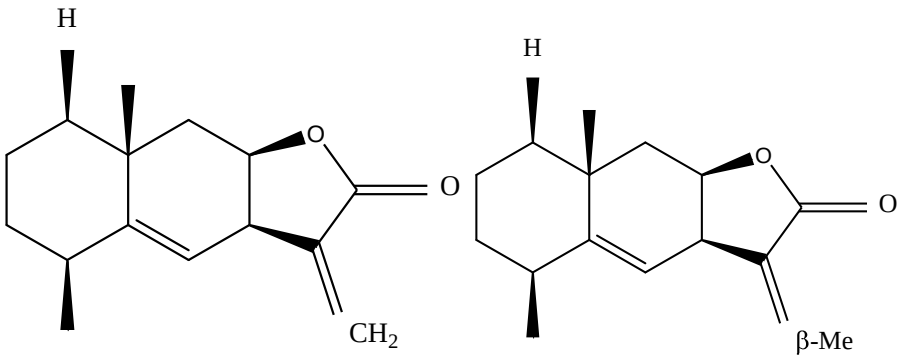
I. helenium'un fenolik bileşenleri üzerine ultrason ekstraksiyonun etkisinin incelendiği bir çalışmada optimum şartların %30 etanol konsatrasyonu, sıvı:katı oranının 1:20, ekstraksiyon süresinin 30 dakika olduğu tespit edilmiştir. Toplam fenolik madde içeriğinin ise 6.13±0.58 mg/g ve klorojenik asit miktarının 1.32±0.17 mg/g olarak bulunduğu bildirilmiştir (Wang vd. 2013).

Yapılan bir başka çalışmada *I. helenium*'un toplam fenolik madde içeriğinin kloroformlu kök ekstrelerinde 5.06±0.06 mg gallik asit/g iken etil asetatlı kök ekstrelerinde 42.2±0.07 mg gallik asit/g olarak bulunduğu bildirilmiştir (Spirion vd. 2013).

Wojdylo vd. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada *I. helenium* köklerinde 183±0.14 mg/100g kafeik asit, 63±0.00 mg/100g, neoklorojenik asit ve 24.5±0.05 mg/100g ferulik asidin tespit edildiği belirtilmiştir.

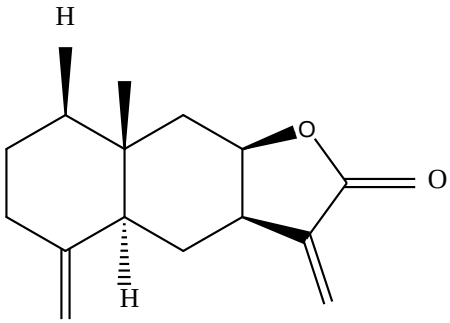
Çınar Korkmaz (2012) tarafından yapılan bir çalışmada *I. helenium* subsp. *orgyalis, I. helenium* subsp. *turcaracemosa, I. helenium* subsp. *vanensis* ile *I. helenium* subsp. *pseudohelenium*'un toprak üstü kısımlarının metanol, etanol, su ve etil asetatlı ekstrelerinde bulunan toplam fenolik madde miktarlarının 4.18-102.91 mg gallik asit eşdeğeri/g kuru ekstre olduğu; *I. helenium* subsp. *orygalis*'in metanollü ekstresinin en yüksek ve *I. helenium* subsp. *turcarasemosa*'ın etil asetatlı ekstresinin ise en düşük toplam fenolik madde içeriğine sahip olduğu tespit edilmiştir. DPPH yöntemiyle antioksidan aktivitesi incelendiğinde *I. helenium* subsp. *orygalis*'ın metanollü ekstresinin (IC50=8,89 µg/ml) en yüksek aktivite gösterdiği, *I. helenium* subsp. *turcarasemosa*'ın etil asetatlı ekstresinin ise en düşük aktiviteyi sergilediği rapor edilmiştir.

Petkova vd. (2015) tarafından yapılan çalışmada *I. helenium* etanollü ekstrelerindeki fruktan miktarının 14.1g/100 g kuru ağırlık ve inülin miktarının 32g/100g kuru ağırlık olarak tespit edildiği bildirilmiştir.

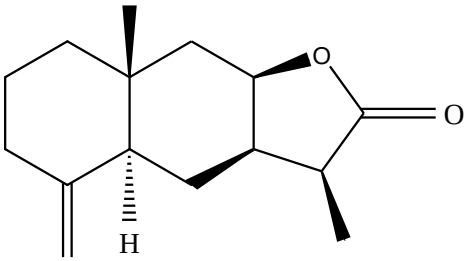


Alantolakton

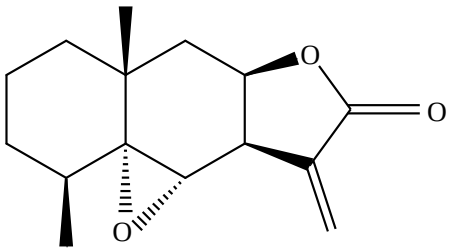
11α,13-Dihidroalantolakton



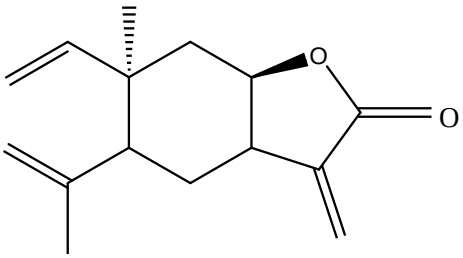
Izoalantolakton



11α,13-Dihidroizoalantolakton



5-Epoksialantolakton



Elema-1,3,11(13)-trien-12,8β-olit

Şekil 2.11 *Inula helenium* türünde bulunan bazı seskiterpenler

2.5.3 *Inula helenium* üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

Yapılan bazı çalışmalar sonucunda *Inula helenium* kök ekstrelerinin antienflamatuvar, antimikrobiyal ve antihelmintik aktiviteye sahip olduğu ve insan kanser hücre hatlarında antiproliferatif ve sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir (Spirion vd. 2013). Ayrıca *I. helenium*'da bulunan seskiterpen laktonlardan dolayı antimikrobiyal ve antihelmintik etkiye sahip olduğu; alantolakton ve izoalantolaktonların da antitümoral etki gösterdikleri bildirilmiştir. *I. helenium* köklerinin özellikle bronşit, öksürük, menstürel şikâyetler, soğuk algınlığı, baş ağrısı ve idrar yolları enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir **(**Gruenwald vd. 2004).

I. helenium kloroformlu kök ekstrelerinde toplam antioksidan kapasitesinin 9.4±0.1 mg askorbik asit/g iken etil asetatlı kök ekstrelerinde 23.13±0.04 mg askorbik asit/g olarak tespit edildiği bildirilmiştir (Spirion vd. 2013).

I. helenium kök ekstrelerinin Ames testinde dört kanser hücre hattına sitotoksik etki gösterirken, mutajenik etki göstermediği rapor edilmiştir (Dorn vd. 2006).

Koç (2017) tarafından yapılan *I. helenium'* un herbasından hazırlanan sulu ekstrelerinin (0-500 mg/L konstrasyonlarda) insan glioblastoma hücre hattına (U-87 MG) karşı antioksidan aktivitesi ve antiproliferatif etkisinin in vitro olarak incelendiği çalışmada, ekstrelerin verilen doza bağlı olarak antiproliferatif ve genotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir.

Gökbulut (2011) tarafından yapılan bir çalışmada *Inula* türlerinin çiçek, yaprak ve köklerinin sulu, metanollü ve etil asetatlı ekstrelerinin antioksidan aktiviteleri incelenmiş olup sonuç olarak liyofilize sulu ekstrelerden *I. helenium* subsp. *turcoracemosa* yaprak ekstrelerinin; metanollü ekstrelerden *I. helenium* subsp. *turcoracemosa* çiçek ekstrelerinin diğer ekstrelere kıyasla daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.

Çınar Korkmaz (2012) yaptığı çalışmasında *I. helenium* subsp. *orgyalis, I. helenium* subsp. *turcaracemosa, I. helenium* subsp. *vanensis* ve *I. helenium* subsp. *pseudohelenium*'un toprak üstü kısımlarının metanol, etanol, su ve etil asetatlı ekstrelerine karşı *Yersinia enterocolitica, Morganella morganii* ile *Escherichia coli*'nin en dirençli; *Pseudomonas aeruginosa* ile *Bacillus cereus*'un en duyarlı olduğu mikroorganizmalar olarak tespit etmiş olup *I. helenium* subsp. *orygalis*'in mikroorganizmalara karşı en fazla etkili olduğu ve *I. helenium* subsp. *turcarasemosa*'nın ise en az etkili olduğu, ekstrelerin ise mayalar üzerine herhangi bir inhibitör etkiye sahip olmadıklarını bildirmiştir.

I. helenium'un yaprak ve köklerinin etenollü ve sulu ekstrelerinin antimikrobiyal etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada, yaprak etanol ekstresinin *Y. lipolytica*'ya karşı en fazla; *S. cereviciae*'ye karşı ise en az aktivite gösterdiği, *I. helenium* saf su ekstrelerinin *C. albicans*'a karşı en yüksek; *S. cerevisiae*'ye karşı en düşük aktivite sergilediği, saf su ekstrelerinin bakterilere karşı herhangi bir aktivitesinin gözlenmediği, kök etanol ekstresinin *Y. lipolytica*'ya karşı en yüksek aktiviteye; *S. cereviciae*'ye karşı ise en düşük aktiviteye sahip olduğu, *I. helenium* kök etanol ekstresinin standart antibiyotikler ile karşılaştırtıldığında daha düşük antimikrobiyal etki gösterdiği rapor edilmiştir (Yılmaz 2018).

Li vd. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada *I. helenium* köklerinden ve *I. japonica* çiçeklerinden elde edilen izoalantolakton ve santamarinin jinekolojik kanser hücre dizilerine karşı önemli bir büyüme önleyici aktivite sergilediği, diğer hücre hatlarının büyümesini (IC50 < 100 μM) zayıf bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir.

I. helenium köklerinin metanollü ekstresinin MK-1, HeLa ve B16F10 hücre hatlarına karşı hücre büyümesi açısından yüksek inhibe edici bir aktiviteye sahip olduğu; hekzanda çözünen fraksiyondan elde edilen germakren (4 β, 5 α-epoksi-1 (10), 11(13)-germakradien-8,12-olid), igalan, alantolakton, izoalantolakton, 11α,13-dihidroalantolakton, 11α,13-dihidro-izoalantolakton, 5-epoksiyalantolaktonun MK-1,

HeLa ve B16F10 hücrelerine karşı in vitro antiproliferatif aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Konishi vd. 2002).

2.6 *Laurus nobilis*

Almanca: Edler lorbeerbaum, Edle lorbeer
Arapça: Rand, Ghâr
Fransızca: Laurier franc, Laurier des poètes
İngilizce: Roman laurel, Laurel, Sweet-bay
İtalyanca: Lauro franco, lauro regio, Alloro, Lauro regale, Lauro poetico
Türkçe: Defne, Tefne (Bedevian 2006).

Laurus nobilis (defne)'in antiseptik, antikanser, antispazmodik, antimutajenik özelliklere sahip olduğu ve geleneksel tıpta özellikle yapraklarının sindirim sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (Goudjil vd. 2015, Özcan vd. 2010). Defne yağının İbn-i Sina tarafından yaraları tedavi edici özelliğe sahip olduğu 1774 tarihli aktariye defterlerinde kayıtlıdır. Eski Yunanlılar tarafından "Apollon Ağacı" isminin verildiği ve bu ismin aslında bir çeşit soyluluk timsali olarak ifade edildiği belirtilmektedir. Romalılar ise bu ağaca "Daphne" adını vermiş olup, tohumunda bulunan uçucu ve sabit yağları sindirim ve mide rahatsızlıklarında, terletici ve basur tedavisi için kullanmışlardır. Ayrıca saçları besleyici etkiye sahip olduğu da bildirilmiştir. Defne yağının pomat formunda romatizma ağrılarını azaltıcı ve vücuttaki parazitleri öldürücü etki gösterdiği, ayrıca öksürük kesici olarak da kullanıldığı, hayvan sağlığında ise yine ağrı kesici ve sineklerden koruyucu olarak yararlanıldığı belirtilmiştir (Demirhan Erdemir 2007). *L. nobilis* yapraklarının infüzyon (%5-10) yöntemi ile hazırlanan çayının günlük 2-3 bardak tüketimi sayesinde antiseptik etki gösterdiği ve sindirim sistemi rahatsızlıklarının tedavisinde olumlu etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. *L. nobilis* meyvesinin ise özellikle idrar söktürücü ve romatizmal rahatsızlıkların tedavisinde dekoksiyon (%5-10) yöntemi ile kullanılması gerektiği belirtilmiştir (Baytop 1999).

2.6.1 *Laurus nobilis* türünün botanik özellikleri

Akdeniz bölgesinin kıyı kesiminde yetişen *Laurus nobilis* (defne)'in ana yayılış alanının Akdeniz Havzası ile Küçük Asya bölgesi olduğu bildirilmiştir. Türkiye başta olmak üzere Cezayir, Meksika, Fransa, Yunanistan, Belçika Fas, Portekiz, İspanya ve Kanarya Adaları gibi ülkelerde de doğal olarak yayılış göstermekte, ayrıca Arnavutluk, Romanya, Libya'nın doğu sahilleri, Suriye'nin batısı, Kırım ve neredeyse Batı Akdeniz Havzası'nın tüm bölgelerinde de ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde Ege ve Akdeniz Bölgesi'nin alçak yükseltileri ile (0-1200 m) Karadeniz Bölgesi'nin Akdeniz iklimi özelliklerini gösteren alanlarında yetişmektedir. En yaygın olduğu iller arasında Balıkesir, Bursa, Yalova, İstanbul, Zonguldak, Kastamonu, Sinop, Trabzon, Rize, İzmir, Muğla, Antalya, Mersin ve Kahramanmaraş yer almaktadır. *L. nobilis* yapraklarının ihracatı yapılmaktadır (Davis 1982, Şafak ve Okan 2004, Ayanoğlu vd. 2010, Karık vd. 2015).

Lauraceae familyası 32 cins ve yaklaşık olarak 2000-2500 tür içermektedir (Özcan vd. 2010). *L. nobilis* yaprakları 5-7 cm boyunda, sapları kısa, 2-3 cm eninde, oval yapılı, undulat kenarlı, üst yüzeyi parlak, alt yüzeyi ise donuk yeşil renkte, tüysüz bir yapıya sahiptir. Parmaklar arasında ovuşturulduğunda kendine özgü hoş bir koku ortaya çıkmaktadır. Meyvesinin çapı yaklaşık 1 cm, ovoid veya küremsi, tek tohumlu sapları kısa ve ilk olarak yeşil renkli, daha sonraki olgunlaşma döneminde ise koyulaşmaya başlayarak siyah renk almaktadır **(Şekil 2.12)** (Tanker ve Tanker 2003).



Şekil 2.12 *Laurus nobilis*

2.6.2 *Laurus nobilis* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

Oleum lauri özellikle Akdeniz Bölgesi'nin yaprak dökmeyen bitkilerinden olan *Laurus nobilis*'in (*Lauraceae*) meyve yapraklarından, su buharı distilasyonuyla elde edilen bir uçucu yağdır (Başer 2009). Yaklaşık %2 oranında elde edilen uçucu yağ %45-50'sinin okaliptol, %30'unun geraniol ve sitronellol, %5'inin ise ojenol, metilojenol ve asetilojenolden oluştuğu, bu oksijenli terpenik ve aromatik maddeler dışında başta pinen olmak üzere, okisjensiz terpenik maddelerin de bulunduğu rapor edilmiştir (Tanker ve Tanker 2003). Defne Yağı (*Oleum Lauri Expressum*, *Lauraceae*) ise, *Laurus nobilis* (*Lauraceae*) bitkisinin meyvelerinden elde edilen sabit yağdır. Bu yağ yapısal olarak tereyağına benzemekte olup yeşilimsi bir renge sahiptir. Uçucu ve sabit yağların her ikisinde de tespit edilen ana bileşiğin "1,8 sineol" olduğu belirtilmiştir (Demirhan Erdemir 2007).

L. nobilis yaprağının uçucu yağında %1-3 oranında tespit edilen temel bileşenin "1,8 sineol" olduğu, ayrıca seskiterpen laktonlar dehidrokostuslakton, kostunolit, eremantin, laurenbiolit ile izokuinolin alkaloitleri ve retikulin içerdiği bildirilmiştir. *L. nobilis* (defne) meyvesinin uçucu yağında ise %1-4 oranında tespit edilen temel bileşenlerin 1,8 sineol, alfa ve beta pinen, sitral ve metilsinnamat olduğu ayrıca seskiterpen laktonlar dehidrokostuslakton, eremantin, laurenbiolit ve kostunolit içerdiği belirlenmiştir. Sabit yağında ise %25-55 bulunan başlıca yağ asitlerinin laurik, palmitik ve oleik asit olduğu bildirilmiştir (Gruenwald vd. 2004).

Yapılan bazı çalışmalar sonucunda *L. nobilis* tohum yağlarının GC-MS ile yapılan analizlerinde 25 farklı bileşenin tespit edildiği, bunlar arasında başlıca 1,8 sineol (%44.72), α-terpinil asetat (%12.95) ve sabinen (%12.82) bulunduğu, yağ asidi kompozisyonunda yüksek miktarda linoleik asit (%40.79) ve laurik asit (%38.08) mevcut olduğu rapor edilmiştir (Özcan vd. 2010).

Cezayir Bölgesi'nden hasat edilen *L. nobilis*'in kurutulmuş yapraklarından elde edilen uçucun yağında toplam 21 farklı bileşenin tespit edildiği, bu bileşenlerin başlıca 1,8

sineol (%45.36), bornilen (%17.25), linalolol (%8.13) ve sabinen (%7.48) olduğu bildirilmiştir (Goudjil vd. 2015).

Kültürü yapılan *L. nobilis*'de linolool, α-terpinil asetat, timol, karyofilen, aromadendren, farnesen, kadinen gibi terpenlerin yüksek miktarlarda bulunduğu fakat yabani formunda öjenol, metil ojenol, E vitamini, stigmasterolün daha yüksek oranlarda tespit edildiği bildirilmiştir (Conforti vd. 2006).

Yapılan bir diğer çalışmada *L. nobilis*'de sırasıyla %52.08 ökaliptol, (1,8 sineol), %10.20 α-terpinenil asetat, %8.54 sabinen, %4.70 α-pinen, %3.92 β-pinen ve %3.46 terpinen-4-ol bulunurken, defne yapraklı ladende, %35.85 cis-osimen, %22.36 kamphen, %5.59 bisiklo [2.2.1] heptan, 2-kloro-1,7,7-trimetil-, (1R-endo)-, %5.08 β-pinene, %4.87 endo-borneol ile %3.85 trisiklen tespit edildiği rapor edilmiştir (Pattabanoğlu 2018).

Ceviz (2016) tarafından yapılan bir çalışmada *L. nobilis*'nin fenolik madde olarak gallik asit, klorojenik asit, p-kumarik asit, protokateşik asit, benzoik asit, p-hidroksibenzoik asit, kersetin, epikateşin, sirinjik asit, vanilin, ferulik asit, sinamik asit, ve luteolin içerdiği saptanmış olup miktarı en yüksek olan fenolik maddenin 0.23 mg/g ile epikateşin ve 0.09 mg/g ile klorojenik asit olduğu bildirilmiştir. *L. nobilis*'in %1'lik NaOH çözünürlük değerinin %24.48, sıcak su çözünürlük değerinin %12.24, soğuk su çözünürlük değerinin %11.70, kül miktarının %2.12, lignin miktarını %21.19, α-selüloz miktarının %43.28, selüloz miktarının ise %53.59 olarak tespit edildiği rapor edilmiştir.

Dias vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada *L. nobilis* yapraklarının kültür ve yabani formlarının kimyasal bileşimi araştırılmış olup sonuç olarak sırasıyla yağ miktarı 5.47, 5.41 (g/100 g kuru ağırlık); protein miktarı 10.44, 13.24 (g/100 g kuru ağırlık); kül miktarı 4.83, 5.09 (g/100 g kuru ağırlık); karbonhidrat miktarı 79.27, 76.26 (g/100 g kuru ağırlık); enerji miktarı 408.06, 406.69 (kcal/100 g kuru ağırlık); fruktoz miktarı 1.68, 1.40; glukoz miktarı 1.17, 1.78; sakkaroz miktarı 1.34, 2.60; toplam şeker miktarı 4.19, 5.79 (g/100 g kuru ağırlık); okzalik asit miktarı 0.43, 0.55; malik asit miktarı 0.25,

0.35; askorbik asit nd 0.03; toplam organik asitler 0.68, 0.90 (g/100 g kuru ağırlık) olarak tespit edilmiştir.

Taze defne meyvelerinde antosiyanin miktarının araştırıldığı bir çalışmada siyanidin 3-glukozit temel alınarak belirlenen toplam antosiyanin miktarının 217 mg/g olarak tespit edildiği, siyanidin 3-O-rutinositin en baskın antosiyanin (116 mg/g) olduğu, daha sonra bunu takiben siyanidin 3-O-glukozit (90 mg/g), peonidin 3-O-glukozit miktarının 10.6 mg/g olarak belirlendiği bildirilmiştir (Longo ve Vasapollo 2005).

2.6.3 *Laurus nobilis* üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

L. nobilis yapraklarından özellikle gıda sanayiinde koruyucu ajan olarak yararlanıldığı, bu koruyucu etkinin ökaliptol ile öjenol türevlerinden ileri geldiği belirtilmiştir (Tanker ve Tanker 2003). Ayrıca antimikrobiyal ve böcek kovucu özelliklere sahip olduğu da rapor edilmiştir (Gruenwald vd. 2004).

Ünver vd. (2009) tarafından yapılan çalışmada *L. nobilis* yapraklarının DPPH metodu ile IC_{50} değerinin 1.901 mg/ml olarak bulunduğu; farklı bir çalışmada ise *L. nobilis* yapraklarının etanollü ekstrelerinin DPPH serbest radikal süpürücü aktivitesinin 0.1 mg/ml konsantrasyonda %67, uçucu yağında %53, dekoksiyonda ise %61 olarak tespit edildiği bildirilmiştir (Ferreira vd. 2006).

Disk difüzyon agar metodu ile *L. nobilis* yapraklarından elde edilen uçucu yağın *Salmonella enterica* ve *Klebsiella*'nın gram negatif suşlarına karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Goudjil vd. 2015). *L. nobilis* L. tohumlarının metanollü ekstrelerinin, uçucu ve sabit yağa göre daha yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Özcan vd. 2010).

L. nobilis yapraklarının dekoksiyonlarına ait asetilkolinesteraz aktivitesinin 0.5 mg/ml konsantrasyonda %19.9±3.9; 1 mg/ml konsantrasyonda %36.2±2.4 ve 5 mg/ml konsantrasyonda %56.1±5.5 olarak tespit edildiği, ayrıca uçucu yağda asetilkolinesteraz

aktivitesinin 0.5 mg/ml konsantrasyonda %51.3±1.7; etanollü ekstrede 0.5 mg/ml konsantrasyonda %48.4±6.9; 1 mg/ml konsantrasyonda %64.3±9.0 olarak bulunduğu bildirilmiştir (Ferreira vd. 2006).

L. nobilis uçucu yağının MTT yöntemine göre SH-SY5Y nöroblastom hücrelerine 24 saat uygulandığında, düşük sitotoksik aktivite (IC50 değeri 47,106 μg/mL.) gösterdiği bildirilmiştir (Caputo vd. 2017).

L. nobilis yapraklarının sulu ekstresinin streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş Wistar-Albino sıçanlardaki kan glukozu ve glutatyon düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 7 günlük süre içerisinde diyabetli olan grupta, diyabet sınırları içerisinde kalmak üzere kan glukoz değerlerinin bir düşüş gösterdiği saptanmış olup bu düşüşün diyabetojenik ajan streptozotosinden kaynaklandığı kanıtlanmıştır. Kan glutatyon düzeylerinin normal sınırlar içerisinde değişkenlik gösterdiği ve denemelerin sürdürüldüğü 28 günlük süre sonunda kan glukoz ve glutatyon düzeylerinde herhangi bir değişikliğin oluşmadığı rapor edilmiştir (Doğruman 1994).

Kaya (2007) tarafından yapılan çalışmada timol, *Salvia fructicosa, Origanum onites* ve *Laurus nobilis* uçucu yağlarının hücre çoğalması üzerindeki etkileri BrdU (5-bromo-2'-deoksi-uridin) deneyi ile A549 ve V79 379A hücreleri üzerinde araştırılmış olup sonuç olarak *S. fructicosa*, *O. onites* ve *L. nobilis* uçucu yağları ile timolün doza ve zamana bağlı olarak hücre çoğalması üzerinde bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir.

Koçak (2011) tarafından yapılan bir çalışmada *L. nobilis* yaprak ekstrelerinin insan lenfositleri üzerine genotoksik etkisi ve toprakta bulunan organik madde mineralizasyonu ile ilişkisi araştırılmış olup bu amaçla Çukurova Üniversitesi Kampüsü'nde yetişen üç farklı *L. nobilis* bitkisinin toprakları, yaprakları ve yapraklarının etken maddesi olan 1.8-sineol ile yaprak ekstreleri kullanılmıştır. Yaprak ekstresinin 3.0, 6.0 ve 12.0 μl/ml'lik dozları 24 ve 48 saatlik muamele sürelerinde denenmiş olup tüm toprak örneklerinde karbon mineralizasyonu 30 günlük inkübasyon boyunca yükseldiği, özellikle toprak karbonu kadar yaprak ve 1.8-sineol eklenen

topraklarda tanığa oranla daha hızlı arttığı, karbon mineralizasyon oranının tanıkta %2.22; toprak karbonuna eşdeğer ve yarısı kadar karbon içeren yaprak karıştırılmış toprakta %2.16 ve %2.94; aynı şekildeki 1.8-sineol karıştırılan toprakta ise %3.23 ve %3.84 olarak bulunduğu rapor edilmiştir.

Pattabanoğlu (2018) tarafından yapılan bir çalışmada *L. nobilis* L. ve *Cistus laurifolius* L.'dan elde edilen uçucu yağların GC-MS analizi ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmış olup çalışma sonucunda defne uçucu yağının mikroorganizmaların en yüksek duyarlılıktan daha düşük duyarlık derecesine göre sıralandığında *S. aureus*'da 0.195 µg/ml, *S. epidermidis*'de 0.195 µg/ml, *S. marcescens*'de 0.195 µg/ml, *P. aeruginosa*'da 0.195 µg/ml, *C. albicans*'da 0.195 µg/ml, *K. pneumoniae*'de 0.39 µg/ml, *S. enteritidis*'de 0.39 µg/ml, *E. durans*'da 0.781 µg/ml, *S. typhimurium*'da 0.781 µg/ml, *B. subtilis*'de 1.562 µg/ml, *E. aerogenes*'de 1.562 µg/ml, *P. fluorescens*'de 1.562 µg/ml, *E. faecium*'da 3.125 µg/ml, *S. infantis*'de 3.125 µg/ml, *E. coli*'de 6.25 µg/ml, *S. kentucky*'de 6.25 µg/ml, *E. faecalis*'de 12.5 µg/ml, *L. innocua*'da 12.5 µg/ml ve *L. monocytogenes*'de 100 µg/ml olarak tespit edildiği rapor edilmiştir. Defne uçucu yağının mikroorganizmalar üzerindeki bakterisit ve fungusit etkilerinin en düşük konsantrasyondan en yüksek konsantrasyona doğru sıralanışının *S. aureus* 0.195 µg/ml, *S. enteritidis* 0.39 µg/ml, *S. marcescens* 0.39 µg/ml, *K. pneumoniae* 0.781 µg/ml, *B. subtilis* 1.562 µg/ml, *E. aerogenes* 1.562 µg/ml, *S. typhimurium* 1.562 µg/ml, *E. durans* 3.125 µg/ml, *E. faecium* 3.125 µg/ml, *S. infantis* 3.125 µg/ml, *C. albicans* 3.125 µg/ml, *S. epidermidis* 6.25 µg/ml, *E. coli* 12.5 µg/ml, *P. fluorescens* 12.5 µg/ml, *L. innocua* 25 µg/ml, *E. faecalis* 100 µg/ml, *L. monocytogenes* 100 µg/ml, *S. kentucky* 100 µg/ml ve *P. aeruginosa* 100 µg/ml olduğu bildirilmiştir.

Afifi vd. (1997) tarafından yapılan çalışmada *L. nobilis* tohumlarının sıçanlarda (*Rattus rattus*, 150–350 g) %20 ve %40 sulu ekstresi ile zeytinyağlı ekstrenin antiülserojenik aktivite gösterdiği, erkek albino farelerde (23–27 g) sulu ve zeytinyağlı ekstrenin (i.p.) LD50 değerinin sırasıyla 13.66 g/kg ve 0.33 ml/kg olarak tespit edildiği bildirilmiştir.

2.7 *Scilla maritima*

Almanca: Echte meerzwiebel, Meerzwiebel, gemeine meerzwiebel
Arapça: ‘Unsul, Ishqîl, Bassal el fâr, Basul,
Farsça: Piyazi deşti, piyaz rumi
Fransızca: Scille maritime, Oignon marin, Charpentaire, Ornithogale de mer, Bulbe de scille
İngilizce: Sea onion, Medicinal squill, Squill root.
İtalyanca: Scilla marima, Cipolla marina, Squilla.
Latince: *Scilla maritima* L. *Ornithogalum maritima* Brot.- *Urginea scilla* Steinh.- *Urginea maritima* Bach.
Türkçe: Ada soğanı, Ansel, Unsul, Yaban soğanı, Ansel, Neşat soğanı, Nuteşir soğanı, Aksoğan, Ayısoğanı, Loteşir soğanı, Beyaz soğan, Ölü soğanı, Şalgaba (Mersin: Silifke), şalgaba, beyaz soğan (Tuncer 1974, Baytop 1999, Bedevian 2006, Demirhan Erdemir 2007, Yıldırımlı 2015).

Scilla maritima (Ada soğanı)’nın eski Mısırlılar döneminden itibaren Yunanistan ve İran geleneksel tıbbında tedavi amaçlı kullanıldığı, özellikle idrar söktürücü etkisinin yanı sıra kalp sağlığı ve solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkilere sahip olduğu, epilepsi ve sarılık gibi hastalıkları önlediği bildirilmiştir. Doğrudan tüketildiği takdirde zehirli bir etki gösterdiği, kusma ve ishal gibi durumlara sebep olduğu belirtilmiştir (Baytop 1999, Bozorgi vd. 2017).

S. maritima türlerinden olan beyaz ada soğanının yara ve tümör tedavisinde taze olarak uygulandığı, ayrıca nörolojik ağrıların tedavisi, cilt problemleri ve göz ağrısı gibi durumlarda etkili olduğu, kurutulmuş ada soğanının infüzyonunun güçlü bir müshil etkisine sahip olduğu bildirilmiştir. Eski farmakopelerin hepsinde yer almakta ve ballı sirkesinin ilk kez M.Ö. 6. yüzyılda yaşayan Pythgoras tarafından üretildiği belirtilirken Dioscorides tarafından ada soğanı sirkesinin üretim yönteminin tarif edildiği bildirilmiş olup bu karışımın özellikle bazı kanser türleri, göğüs hastalıkları (bronşiyal astım, alerjik öksürük, kronik bronşit), kabızlık, diyabet, kalp hastalıkları, cilt hastalıkları, böbrek hastalıkları ve romatizmal hastalıkların tedavisinde önemli etkilere sahip olduğu

ve hamilelikte kullanımının bebek düşürücü etki gösterdiği rapor edilmiştir (Hammouda vd. 2005).

İbn-i Sina'nın tarifinde geçen *S. maritima* (ada soğanı) sirkesinin yapılışı ayrıca 15. yüzyılda yazılmış olan "Kitabül Mühimmat" adlı kitapta da yer almış olup bu kitabın "29b.8" bölümünde "ak soğan", "14a.1" bölümünde ise "basalü'l-unsül (iskil, mürdesenk, 'unsûl)" olarak adı geçmektedir (Özçelik 2001).

Sultan IV. Mehmet'in hekimbaşısı olarak görev yapmış olan Salih Nasrullahoğlu tarafından 1650 yılında yazılan "Gayetülbeyan Fi Tedbiri Bedenil İnsan (İnsan Sağlığı ve Sağlığı Koruma Yöntemleri, Baştan Ayağa Bütün Organların Hastalıkları, Nedenleri ve İlaçları)" adlı kitabında "Sar'a hastalığına tutulanlar daima ada soğanı ve sirke ile yapılmış sirkencebin kullanmalıdır. Sar'a hastalığı tedavisi zor bir hastalıktır. 25 yaşına kadar olanlara ilaç verilir; fakat 25 yaşından sonra tutulanlara ilaç vermek zor ve zahmetlidir" şeklinde ifade edilmiştir (Özkök 1992).

Osmanlı İmparatorluğu'nda asırlar boyunca başkentlik yapmış olan İstanbul'da Topkapı Sarayı'nda hekimler tarafından hazırlanan ve birçok hastalığın tedavisinde kullanılan ilaç ve karışımların reçetelerinin yazılı olduğu "Helvahane Defteri"nde *S. maritima* 'nın farklı bir şekilde hazırlanışı yer almakta olup "Kurs-ı Iskîl" adı altında aşağıdaki şekilde ifade edilmiştir: "Kurs-ı Iskîl üretimi; 1200 dirhem Basal-ı unsul-i meşvî (kızartılmış ada soğanı), 1200 dirhem Dakîk-i kersene (burçak unu) ve Dühn-i verd (gül yağı) kadr-ı kifaye karıştırılır" (Terzioğlu 1992).

Hayati Zade Mustafa Feyzi Efendi tarafından 1641 yılında yazılan **"**Yabani Bitkilerin Tıpta İlaç olarak Kullanışları (II. Cilt)" isimli kitabında *S. maritima* "Bu ot nergis tarlasında çok bulunur. Yaprağı süsen yaprağına benzer. Bu yerden çıkardıkları zaman ortasında olan sapını ve kökünü burup çıkarmak lazımdır. Çıkar çıkmaz da burulan yeri ateşte kızdırılmış sak parçası ile dağlanmalıdır ki kuvveti ziyan olmasın. Pişirmek istenildiği zaman da hamura sarıp üzerini hamurla sıvayarak kızgın tandır veya fırında pişirilir. Ondan sonra kabuğu soyulup ve bir ağaç bıçak ile iki parça edip bir keten

ipliğine dizerek gölgede kurutulur. Fakat ipliklerin birbirine dokunmaması şarttır. Bilahare bütün ilaçlarda kullanılabilir. Tabiatı ikinci derecede har ve üçüncü derece yabistir. İyisi pişirilmiş ve başı burularak çıkanıdır. Yemesi çok lezzetlidir. Balla karıştırıp saçkırana ve soğuktan mütevellit ayak parmaklarının ağrılarına konsa faydası görülür. Raziye göre sar'a, mali hülya (kara sevda, depresyon) illetine karşı iyidir. Eski öksürüğe, dalağa, siyatiğe, istiska (vücutta su toplama hastalığı)'ya karşı yenilse çok faydası görülür. Işkılın terbiye edilmişi mideyi kuvvetlendirir. İdrar söker ve göğüs hastalıklarına iyi gelir. Soğanı pişirilip yılan sokanlara yedirilse faydalıdır. Aynı zamanda boğmaca öksürüğüne, nefes darlığına ve bronşite iyi geldiği gibi, balla yapılan murabbası (marmelat) iç ağrısına ve kan ve cerahat tükürenlere iyi gelir. Göğsü temizler, hazmı kolaylaştırır. Tohumu dövülüp balla karıştırılarak yenirse bağırsak işlemesini nizama sokar. Soğanı evin kapısına asılsa zararlı hayvanlardan ve zehirli böceklerden ev kurtulur. Fare yese hemen ölür. Suyu un ile karıştırılıp haplar yapılarak yenilirse istiskaya iyi gelir. Tohumunu döğüp şarapla karıştırarak hap yapıp bal içinde bir gün bırakılsa ve kulunçlu kimselere bu haplar yedirilse ağrıları derhal geçer. Yaprağının üsaresine iki misli bal katıp pişirilir, yenirse iç organ ağrılarına ve ihtiyarlara çok faydalıdır (Tuncer 1974).

El-Beyrunî (Biruni)'nin "Kitâbü's-Saydana Fi't-Tıb" adlı kitabında *S. maritima*; "İskil: Süryanicede iskala (İskala yerine maskal kullanılmıştır) ve Latince'de sakila ve afilatun (iskala ve akinitun) aknakavatis ve aslukutis ve unsuldur. Kitab el-Meşahir'de o yabani soğan olarak ifade edilir. Kitab el-Yakut'ta o unsul olarak belirtilir. Unsul (Beyaz ve kırmızı ada soğanı) piyaz-ı muş olarak da adlandırılır. O fareleri öldürür. Kitab el-Sumum'da (Zehirler Kitabı) onun torba gibi olduğu ve özellikle banyoda onunla deri ovulunca yaraya sebep olduğu söylenir. Farsça'da bu bitki piyaz muş diye adlandırılır. Fezari Sindisinin kuyabasal (Kandah, kandri) olduğunu ve Irak halkının onun yapraklarının pırasa gibi olduğunu ve yediklerini söylediklerini kaydeder. O uzun soğan nevindendir, yakıcı bir lezzeti vardır, acıya meyillidir. Onun çok miktarı Sarud Dağları'nda bulunur. O kadar çok miktardadır ki bir eczacı onun ağırlığının 35 ratl (406.2g) olduğunu söylemiştir. Ebu Curayh ve Razi bu bitkinin tarlaya ekilmeden alanda yetişip geliştiğini söyler. Onun yaprakları zambak veya kakalanınkine (Cardamon, hemame, kakule) benzer. Onun gövdesi uzundur ve kırmızımsı siyah

çiçekleri uç kısmında bulunur, fakat onun kendisi, yani gövdesi daha büyüktür. Onun kökü narın köküne benzer ve kabuğu beyazdır. Onun kötü keskin bir kokusu vardır ve ballı sirke hazırlamakta kullanılır. Paulus balabas'ı (Farsça zir denir, talhah piyaz da denir, bu sakallı delice otudur) onun yerine kullanılmıştır. Eczacılar onu kavurup saklar ve bu şekilde kitaplarda kaydedilmiştir. Ada soğanı hakkında Dioscorides bitkinin unla veya pişmiş kille sarılması gerektiğini ve üst kısmı kuruyana kadar ateş üzerinde pişirilmesi gerektiğini söyler. Bu dış kabuk soyulur ve yuvarlak top şeklindeki kısım iplikle dikilerek asılı bir durumda tutulur. Bazı kişiler, aslında onun suyun içine konarak ateşin üstüne konmasını ve top kısmı ve meyvesinin acı lezzeti kaybolana kadar suyunu değiştirerek fırın üstünde tutulmasını önermişlerdir. O daha sonra kurutulur. Bu bitkinin bir başka çeşidi, daramişan, Rahad ve Zebulistan arasındaki yerde yetişir, burası çok küçüktür. O fındık ağacı gibi kırmızımsı beyazdır; yakıcı bir lezzeti vardır, ancak acı değildir. İnsanlar ondan kuk denen bir ekmek yaparlar. Onun birçok yabani çeşidi vardır, bahçede yetişen soğanı vardır. Onlar bitkinin bazı ayırıcı niteliklerini paylaşır, aksi durumda o unsul (ada soğanı) olarak adlandırılmaz, böyle adlandırılmayı hak etmez. Işkil çözen, kanı incelten, ısıtmaktan çok yıkan bir bitki olarak bilinir. Sirke yapımında kullanılıştır. Bu sirke gaz atılmasında, tonik olarak ve derideki fazlalıkları atmak için kullanılmıştır. Zeytinyağı ile karıştırılarak eklemlere uygulanmıştır" şeklinde anlatılmıştır (Kâhya 2011).

S. maritima'nın doğal olarak yapısında bulunan sillaren glikozitinden dolayı kardiyotonik (kalp kuvvetlendirici) ve idrar söktürücü etkilere sahip olduğu, ancak bu glikozitin toksik etki göstermesi nedeniyle uygun olmayan oranlarda tüketimi sonucunda bulantı, kusma, kollaps (dolaşım yetersizliği ile kan basıncında düşme ve bitkinlik) vb durumların ortaya çıkmasına sebep olduğu bildirilmiştir. Bu bakımdan günlük alınması gereken en yüksek dozun 0.50-1.5 gr toz veya 0.20-0.50 gr ekstre veyahut da 2-6 gr tentür olduğu ifade edilmiştir. Geleneksel Halk Reçetelerinde ise drogun 0.1 gr'lık tozun hap şekline getirilmesi ve günde 3 kez alınabileceği tavsiye edilmektedir. Böylece kalp hastalığından kaynaklanabilecek ödemin vücuttan dışarı atılması üzerine etkili olduğu bildirilmiştir. Bir miktar *S. maritima*'nın cilt üzerinde oluşmuş apseli yere sürüldüğü takdirde kızarıklıklara ve kabarmaya sebep olduğu, bir süre sonra kabaran yerin patlayarak apse içeriğinin dışarı doğru aktığı, bu durumun *S.*

maritima'nın deri üzerinde vezikan (deri üzerinde kabarcık oluşturucu etki) yapıcı özelliğinden kaynaklandığı rapor edilmiştir. Bazı kaynaklarda ise *S. maritima*'nın kullanım şeklinin "0.1 gr toz drogun günde 3 kez hap veya güllaç" halinde alınması gerektiği belirtilmiştir (Demirhan Erdemir 2007, Baytop 1999).

2.7.1 *Scilla maritima* türünün botanik özellikleri

Urginea maritima (L.) Baker (Syn: *Scilla maritima* L.) (*Liliacea*) türünün sonbaharda toplanıp, dilimler halinde kurutulan soğan yaprakları olarak tanımlanmaktadır. Bu tür 50-150 cm yükseklikte, 1 cm kadar genişlikte, 3-5 cm uzunlukta, sarımsı veya pembemsi renkli parçalara sahiptir. Sonbahar mevsiminde beyaz renkli ve altı parçalı çiçekler açan, soğanlı ve çok yıllık bir bitkidir. Kokusuz, keskin ve acı lezzetlidir. Güney Anadolu Bölgesi'nde (Antalya civarında) yaygın olup genellikle kumluk, kayalık ve kurak yerlerde yetiştiği bildirilmiştir (Şekil 2.8) (Baytop 1999, Yıldırımlı 2015).



Şekil 2.13 *Scilla maritima*

Ada soğanı, *Drima matirima* L. stern Akdeniz ülkelerinde yetişen *Asparagaceae* familyasına ait önemli bir tıbbi bitki olup ayrıca İran'ın bazı bölgelerinde de yetiştiği gözlenmiştir. Dünya çapında 99 türü bulunmakla birlikte, Hindistan dâhil olmak üzere ekvatoral bölgelerde yayılım göstermektedir. Tıbbi amaçla özellikle soğanları kullanılmaktadır. Eylül ayında çiçekler açtıktan sonra soğanlar 30 cm çapına kadar ulaşmaktadır. *D. maritima*'nın 2 varyetesi olan beyaz ve kırmızı soğanlar aynı

morfolojiye sahiptir (Bozorgi vd. 2017). Özellikle beyaz varyetesi tıbbi amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır (Bozorgi vd. 2016, Rajput vd. 2018). Yaz sonunda ağırlığı 2-4 kg'ı bulan soğanlar topraktan çıkarılır, dış kısmındaki zar soyulur, etli ve kalın orta yapraklar koparılır, boyuna kesilir ve güneşte veya etüvde kurutularak drog elde edilmektedir. Elde edilen bu drog müsilaj içerdiğinden dolayı su tutma kapasitesi yüksek olup kuruma hızı oldukça yavaştır ve uzun zaman alır. Drog elde edildiği varyeteye bağlı olarak beyaz veya kırmızımsı esmer renkli bantlar biçiminde olabilmektedir. Bu bantlar kuru iken oldukça sert bir yapıya sahip olup ısıtıldığı takdirde yapısı yumuşamakta ve esnek bir hal almaktadır. Anatomik olarak iki yanda birer sıralı epiderma ve ortada parenkimatik mezofil hücrelerine sahip bir yaprak yapısına sahiptir. Bütün hücreler ince çeperli ve selülozik özelliktedir. Oldukça uzun rafitlerden (200-500 μ) yapılmış olan demetler karakteristik olup mezofil hücrelerinde nişasta ve müsilaj mevcuttur. Beyaz ada soğanı hekzaploit, kırmızı ada soğanı ise tetraploit varyetelerdir (Tanker ve Tanker 2003).

2.7.2 *Scilla maritima* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

Ada soğanının bünyesinde bulunan başlıca bileşenlerden biri olan kardiyak glikozitler, yapılarında bulunan aglikondan dolayı dijitalis benzeri kardiyotonik etki göstermektedirler (Hammouda vd. 2005). Drogta mevcut diğer heterozit ise "silliglaukozit"tir. Bu heterozit çok kuvvetli bir etkiye sahip olup aglikonu 10. karbona bağlı bir aldehit grubu ihtiva eder ve ozu glukozdur (Tanker ve Tanker 2003). Kardiyak glikozitler kardienolitler ve bufadienolitler olmak üzere 2 gruba ayrılmakta ve sırayla 5 veya 6 atom içeren lakton halkası içermektedirler. *S. maritima* bir bufadienolit kaynağı olup diğer bileşenleri ise steroller, flavanoitler ve okzalik asittir (Bozorgi vd. 2017). Kardiyoaktif steroit glikozitlerin (bufadienolitler %1-3) ise ana bileşenleri glukosillaren A, prosillaridin A, sillaren A olup diğerleri sillasiyanosit, sillaglaukosit ve müsilajdır **(**Gruenwald vd. 2004).

Drogdaki total heterozit miktarı %0.3-0.4 olup sillarozit A ise bu oranın 2/3 ünü teşkil etmektedir. Sillarozit A kristalize bir bileşik olup *S. maritima* soğanından üretilmektedir. İlaç hammaddesi olarak, damlaların veya çözeltilerin hazırlanmasında

kullanılmaktadır. Prosillaridol A ise drogdan tüketilip draje, damla, ampul, süpozituar halinde kullanılmaktadır. Drogta bulunduğu bilinen sillaren B (sillarozit B) heteroziti amorf bir madde olup tek başına kullanılmamaktadır. Bünyesinde bazı şekerler, tanen, organik asitler ve glikozitler (%0.3) taşımakta olup tedavi amaçlı olarak bilhassa Sillaren A kullanılmaktadır (Baytop 1999, Demirhan Erdemir 2007). Glikozitler, yapılarında bir şeker ve şeker olmayan bir grubun ester bağları ile bağlanmasıyla oluşmuş bileşikler olarak tanımlanmaktadır. Bazı glikozitlerin etkisi hayvanların sindirim sistemindeki enzimlerin bu maddeleri hidrolize etmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Glikozitler hidrolize olduklarında bazı toksik özellik gösteren siyonidli bileşiklere dönüşebilmektedir (Balabanlı vd. 2006).

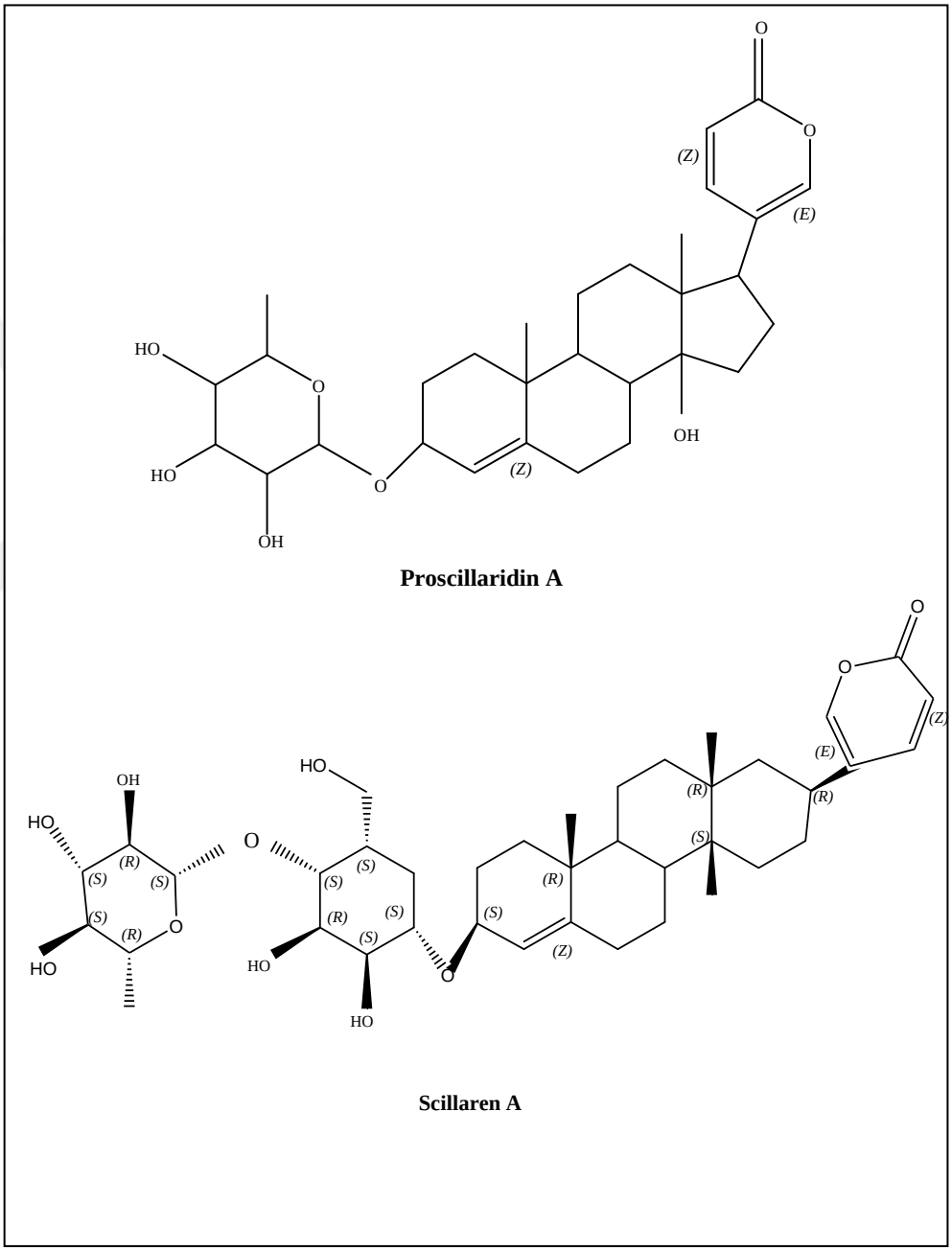
S. maritima %0.2-0.4 oranında bufadienolit (yaklaşık 41 bufadienolit) bileşen içermekte olup bunların başlıcası prosillaridin A (%0.005-0.05), sillaren A (%0.6) ve glukosillaren A (%0.05)'dır. Ayrıca silliglaukosit (%0.07), sillafaesoit (%0.04), 9-hidroksisillifeosit ve sillasyanosit (0.05) ile minör bileşenler de içermektedir. *U. maritima* yapraklarında visenin-2, viteksin, isoviteksin, orientin, ve isoorientin, sinitrin de bulunmaktadır. Doğal olarak yetişen *D. robusta* soğanının prosillaridin A miktarının 6.25 µg/mg olarak tespit edildiği bildirilmiştir **(Şekil 2.14)** (Baskaran vd. 2013).

Prosillaridin A sitotoksik özellikte bir bileşen olup bitkinin farklı türlerinde miktarı değişiklik göstermektedir. Kırmızı ada soğanı ek olarak sillirosit, silirubrosit ve kırmızı pigment de içermektedir. Kersetin, taksifolin ve viteksin gibi flavonoitler ile fitosterolleri de bünyesinde bulundurmaktadır (Edwards 2015).

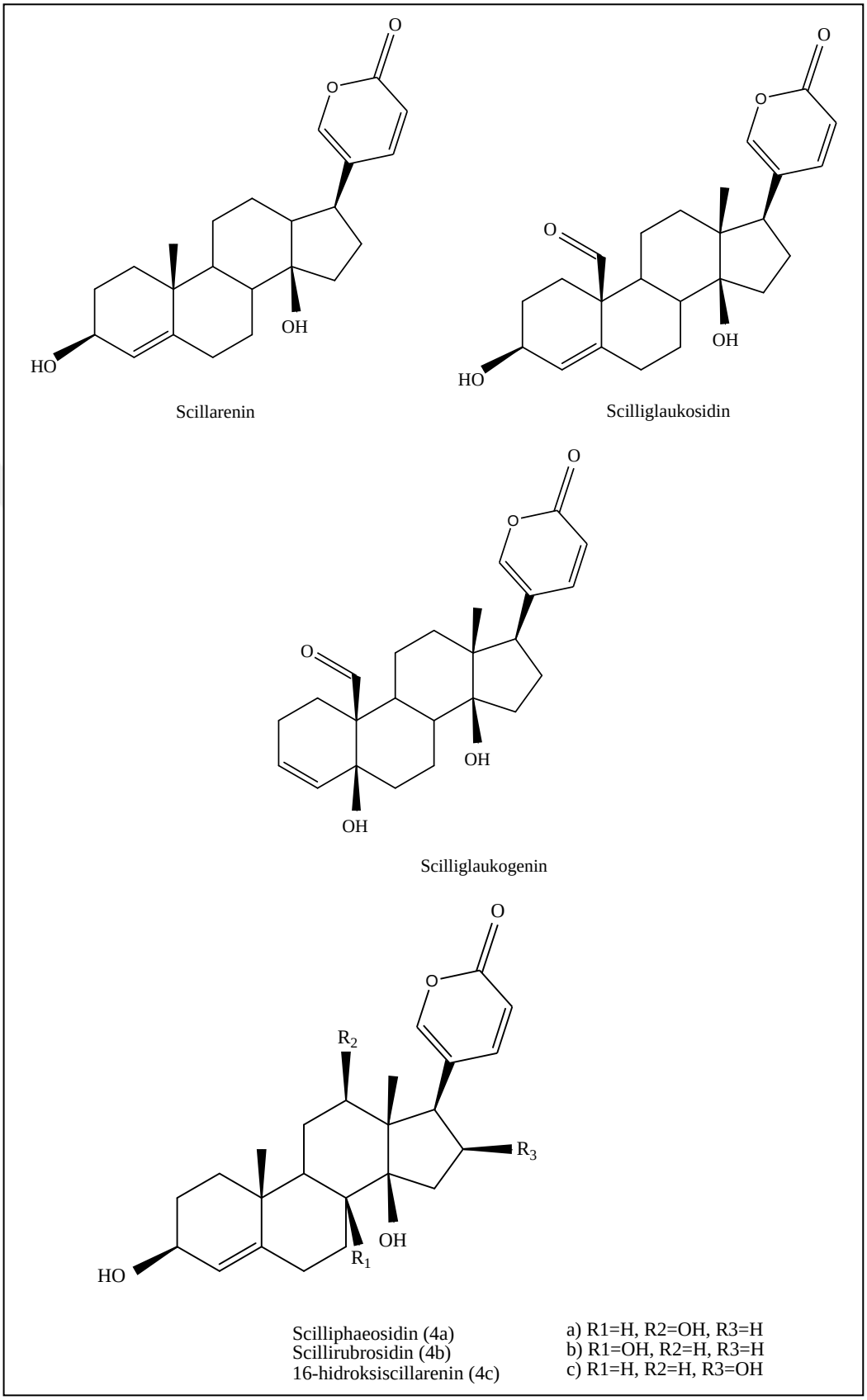
Şekil 2.15-2.16'da yapılan bazı çalışmalarda tespit edilen bufadienolit (steroit glikozitler) aglikonların yapısı gösterilmiş olup bunlar;

1. Sillaren A (sillarenin+ramnoz+glukoz)
2. Glukosillaren A (sillaren A+ glukoz)
3. Prosillaridin A (sillarenin+ ramnoz)
4. Sillaridin A
5. Sillisiyanozit

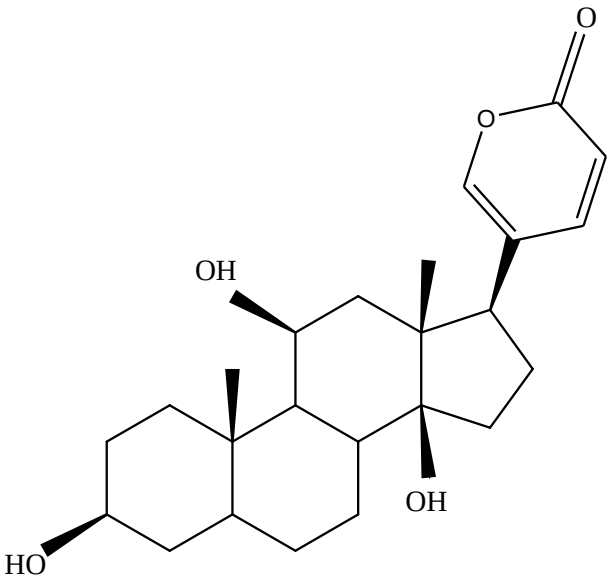
6. Silliglukozit
7. Sillifeozit (12B-hidroksiprosillaridin A)
8. Glukosillifeozit (12 B-hidroksisillaren**)** olarak sınıflandırılmaktadır (Hammouda vd. 2005).



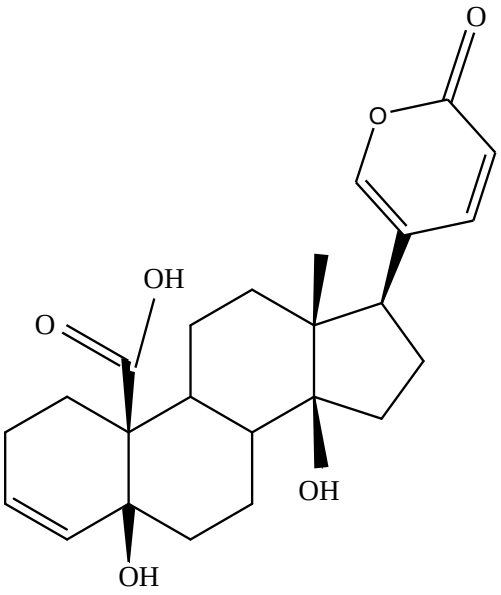
Şekil 2.14 *Scilla* türlerinden izole edilen bazı bufadienolitler



Şekil 2.15 Scilla türlerinden izole edilen bazı bufadienolit aglikon yapıları



Gamabufotalin



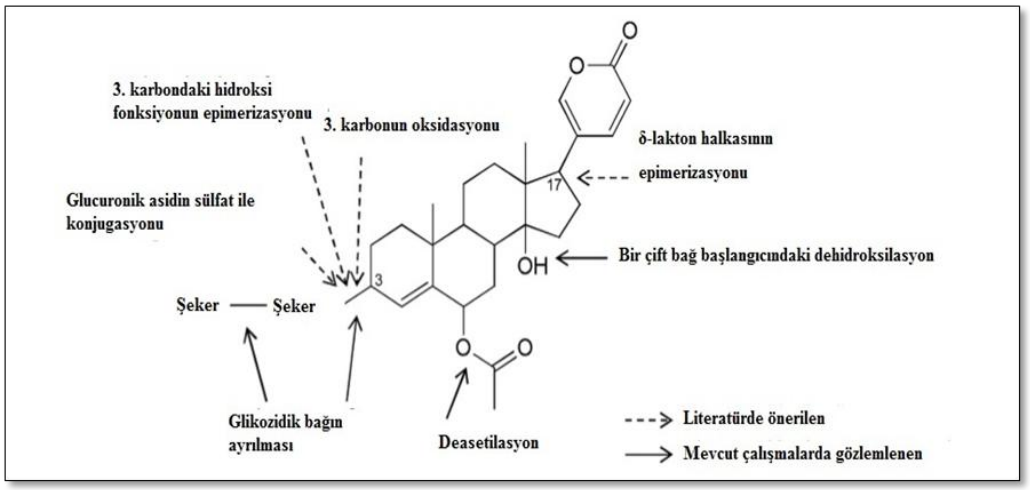
10-karboksi5,14-dihidroksibufa-3,20,22-trienolit

Şekil 2.16 Scilla türlerinden izole edilen bazı bufadienolit aglikon yapıları **(Devam)**

Sillaren A, Stoll tarafından 1933 yılında bu bitkiden izole edilen ilk bufadienolit olarak bilinmektedir (Bozorgi vd. 2016). Sillaren B ise saf haldeki sillaren A'nın aksine ada soğanı glikozitlerinin bir karışımıdır. Beyaz ada soğanındaki diğer bileşenler (viteksin, izoviteksin, orientin, izoorientin, skoparin, visenin-2, kersetin, dihidrokersetin, taksifolin, dihidrokersetin-4-monoglikozit), stigmasterol, silliglaukosidin ve müsilajdan (glukogalaktanlar) oluşmaktadır (Hammouda vd. 2005).

Balaşoiu vd. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada *Scilla bifolia'*nın soğan ve herbası kullanılarak üretilmiş olan metanollü ve etanollü ekstrelerinin prosillaridin A içermediği bildirilmiş olup başka bir çalışmada ise prosillaridin A'nın sadece metanollü ekstrede tespit edildiği rapor edilmiştir (Bozorgi vd. 2017).

Bufadienolitler, *S. maritima*'nın ana bileşenleri olup bazı yan etkilere sahiptirler. Yan etkileri azaltmak için, geleneksel uygulamalarda sirke ile kaynatma gibi farklı metotlardan da yararlanılmaktadır (Bozorgi vd. 2017). **Şekil 2.17**'de bufadienolit metabolizmasının potansiyel yolakları gösterilmiştir (Knittel vd. 2015).



Şekil 2.17 Bufadienolit metabolizmasının potansiyel yolakları (Knittel vd. 2015)

Yapılan bir çalışmada prosillaridin ekstraksiyonu amacıyla kullanılan metanol, etanol, aseton ve kloroform arasında en iyi çözücünün ultrasonik yöntemle birlikte metanol (8.4 µg/ml) olduğu tespit edilmiştir (Bozorgi vd. 2016).

Amessis-Ouchemoukh vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada *S. maritima* soğanlarının 2.159±0.069 mg (Kersetin eşdeğeri)/g flavonoit, 2.08±0.06 mg (Kersetin eşdeğeri)/g flavonol, 27.41±0.23 mg (Kateşin eşdeğeri)/g proantosiyanidin ve 11.703±0.589 mg (tannik asit eşdeğeri)/g toplam tanen içeriğine sahip olduğu bildirilmiştir.

2.7.3 *Scilla maritima* üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

Kuzey Afrika'da yetişen ve "kırmızı varyete" olarak adlandırılan türün soğanlarının (*Bulbus Scillae rubrae*) bünyesinde bulunan silirozit isimli glikozit nedeniyle oldukça toksik/zehirli olduğu, bu nedenle bu varyetenin soğanlarından özellikle Güney Fransa ve Sicilya gibi ülkelerde fare vb kemirgenler ile mücadelede preparat olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Tanker ve Tanker 2003, Baytop 1999, Bozorgi vd. 2016).

Villalobos (2002) tarafından *S. maritima'*nın anti-insektisit aktivitesi üzerine yapılan bir çalışmada *Tribolium castaneum* zararlısının beslenmesinde %2 bufadienolit alımının larva gelişimini önemli derecede inhibe ettiği ve yetişkin üremesini azalttığı; sillirosidin ve prosillaridin A'nın üreme inhibisyonunda daha etkili olduğu; aglikon olan sillirosidinin glikozit olan scillirositten daha etkili olduğu bildirilmiş olup başka bir çalışmada ise prosillaridinin analjezik, t hücre baskılayıcı, insektisidal aktivitesinin bulunduğu rapor edilmiştir (Bozorgi vd. 2016).

Yapılan bazı çalışmalarda beyaz ada soğanının zatürre, kronik nezle, bronşitte balgam söktürücü olarak, tümör ve yaraların tedavisinde kullanıldığı; taze soğan kullanımının özellikle deriyi kabartan, kızartıcı ve antihelmintik etkide bulunduğu; romatizma, ödem ve gut gibi hastalıkların tedavisinde faydalı olduğu; kardiyak etkisinin dijitalise benzer olduğu; nabzı düşürücü, kuvvet artırıcı, adet görmeyi kolaylaştırıcı, düşük yaptırıcı ve afrodizyak etkili olduğu rapor edilmiştir. Kuru toz haline getirilmiş soğanın tablet halinde alınıp internal tümöre karşı ağızda yavaşça emilmesi gerektiği bildirilmiştir. Kurutulmuş soğanın infüzyon halinin güçlü bir müshil etkisine sahip olduğu ve taze

soğanın sulu infüzyonunun diyabet tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir (Anonymous 2019).

Geleneksel İran Tıbbı'nda ise ada soğanı (*Drima maritima*)'nın ballı sirkesinin (oxymel) astım tedavisinde kullanıldığı ayrıca antienflamatuvar, antioksidan, antikolinerjik ve mukus salgısını düzenleyici etkiye sahip olduğu da rapor edilmiştir (Nejatbakhsh vd. 2017).

Nejatbakhsh vd. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada orta ve şiddetli astım hastalarında ek tedavi olarak *D. maritima* (L.) Stearn'nın geleneksel bir formülasyonu olan Squill Oxymel karışımı kullanımının etkisi araştırılmış olup bu amaçla randomize/rastgele seçilmiş 60 hasta bireye, plasebo kontrollü olacak şekilde, 5 hafta boyunca, günde 2 kez olmak üzere, rutin tedavilerine ek olarak, 10 ml squill oxymel (ada soğanı+bal+su karışımı), 10 ml ballı su karışımı ve plasebo verilmiştir. Çalışma sonunda 54 hasta birey arasında, özellikle squill oxymel (ada soğanı+bal+su karışımı) verilen bireyler diğer gruplarla karşılaştırıldığında spirometri parametrelerinde (FEV1 1.54±0.38 ve 2.11±0.49) önemli düzeylerde gelişmeler gözlendiği; FEV1 hacminde artış olduğu, %FEV1, %FEV1/FVC ve MEF'de ise %25-75 oranında önemli derecede ($p<0.001$) yüksek çıktığı rapor edilmiştir. Squill oxymel (ada soğanı+bal+su karışımı) ile basit bal+su karışımı verilmiş olan gruplardaki toplam 5 hastada bulantı ve kusma gözlendiği ve bunun dışında başka ciddi bir yan etkinin oluşmadığı belirtilmiştir Sonuç olarak squill oxymel (ada soğanı+bal+su karışımı)'in şiddetli astım hastalarının tedavisinde kullanımının etkili ve güvenilir olduğu rapor edilmiştir.

Amessis-Ouchemoukh vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada *S. maritima* soğanlarının asetilkolinesteraz aktivitesinin metanollü ekstrede %42.45 inhibisyon meydana gelerek IC_{50} değerinin 0.62±0.03 mg/ml olduğu; β-karoten inhibisyonunun %19.77 ile IC_{50} değerinin 0.17±0.01 mg/ml olduğu; 0.5 mg/ml ekstrede nitrik oksit süpürücü aktivite değerinin %32.06 ve metal şelasyon gücünün %13.05 olarak tespit edildiği bildirilmiştir.

Ziaei vd. (2016) tarafından yapılan çalışmada *S. maritima* soğanlarının geleneksel olarak yağ ile eklem ağrılarını hafifletmek amacıyla kullanıldığı ayrıca *S. maritima*'nın alkollü ekstrelerinin in vivo olarak antienflamatuvar, antiartrit ve analjezik etki gösterdiği rapor edilmiştir.

S. maritima'dan elde edilen drogların doğrudan doğruya böbrekler üzerine etkili olduğu ve kuvvetli bir diüretik etki gösterdikleri bildirilmiştir. Hem drogtan elde edilen ekstrelerin hem de sillarozit A ve prosillaridol A heterozitlerinin kalp yetmezliği hastalığında etkili bir şekilde kullanıldığı belirtilmiştir (Tanker ve Tanker 2003). Rajput vd. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada Hindistan'da yerel olarak Jungli Piyaz, Bhuikanda veya Hindistan ada soğanı adı ile anılan *D. maritima*'da bulunan bufadienolitlerin analjezik, antikanser ve kardiyovasküler etkileri incelenmiştir. *D. indica*'nın *D. maritima'* ya benzer özellikler gösterdiği ayrıca *D. indica*'nın antiülser, antinematodal, antitümör, antelmintik, antiartrit, antifungal, antioksidan, antienflamatuvar, antimikrobiyal, antialerjik aktiviteye sahip olduğu; akrep sokmasına karşı panzehir, balgam söktürücü, kalp ritimlerini düzenleyici, astım, romatizma, erkek infertilitesini önleyici, ödem ve gut gibi rahatsızlıkların tedavisinde oldukça etkili olduğu belirtilmiştir. *D. nagarjunae*'nin ise in vitro olarak antikanser etki gösterdiği ayrıca bildirilmiştir.

Ada soğanının eski zamanlardan beri epilepsi, sarılık, solunum sistemi hastalıkları, ödem, kemik ve eklem rahatsızlıkları gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan önemli bir tıbbi bitki olduğu ayrıca bünyesinde bulunan Prosillaridin A maddesinin analjezik, t hücre baskılayıcı, antitümör, konjesif kalp yetmezliğine karşı kullanılan en etkili bileşenlerden biri olduğu rapor edilmiştir. Prosillaridin aslında kalp rahatsızlıklarının tedavisinde klinik olarak uygulanan bir bileşik olup özellikle insan lenfoma, meme kanseri, insan fibroblastları, insan çoklu miyelom ve ileri adrenokortikal karsinoma gibi çeşitli hücre hatlarına karşı antitümör aktivitesi birçok çalışmada incelenmiştir (Bozorgi vd. 2016).

Yapılan bazı çalışmalarda *D. robusta*'nın farklı dokularının etanollü ekstrelerinin Gram-pozitif (*S. aureus* ve *E. faecalis*) ve Gram-negatif (*E. coli* ve *P. aeruginosa*) bakterilere karşı yüksek biyoaktiviteye sahip olduğu fakat metanollü ekstresinin önemli bir antibakteriyel etki göstermediği tespit edilmiştir (Baskaran vd. 2013, Bozorgi vd. 2017).

Alman Homoeopatik Farmakopesi'nde ada soğanının fermente sulu ekstresi yer almakta olup, *Lactobacillus* cinsi mikroorganizmaların bu fermantasyon aşamasını stabilize etmekten sorumlu oldukları ve karbonhidratlar ile aminoasitleri mikrobiyal metabolizma için substrat olarak kullanıldıkları, bununla birlikte sekonder bileşiklerin de bu bakteriler tarafından metabolize edilebildikleri bildirilmiştir (Knittel vd. 2015).

Bozorgi vd. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada *S. maritima'*nın sirke ile hazırlanan ekstrelerin farklı dozlarda (1000-5000 mg/kg) ratlara oral gavaj ile uygulanması sonucunda hayvanlarda ölüm vakasının gözlenmediği ve ekstrelerin hiçbirinin sitotoksik etki (IC_{50}>1000 µg(/ml) göstermediği rapor edilmiştir. Esasında bu çalışma ada soğanı sirkesindeki prosillaridin A içeriğinin, akut toksisite, sitotoksik etki, antibakteriyel etkisinin belirlendiği ilk önemli araştırmadır. Nitekim geleneksel tıbba göre ada soğanının bünyesinde bulunan bufadienolidlerin yan etkisinin sirke varlığında daha da azaltılabildiği belirtilmektedir. Sirkeli ada soğanı karışımının ayrıca kardiovasküler, antitümör, antioksidan ve insektisidal aktiviteye sahip olduğu da belirlenmiştir. İran tıbbında ada soğanının çiğ olarak tüketilememesi gerektiği bildirilmiş olup ada soğanı içeren formülasyonların hazırlanmasında sirke ve bazı katkı maddeleri ile kaynatma, sirkede bekletme gibi faklı işleme metotlarının uygulanması önerilmiştir. Günümüzde ada soğanı için sirke uygulaması neredeyse tek genel metot olarak bilinmektedir. Ada soğanı sirkesinin özellikle solunum ve karaciğer hastalıkları gibi rahatsızlıkların tedavisinde yaygın olarak şurup şeklinde kullanıldığı bildirilmiştir.

S. maritima'nın toksikolojik etkisinin özellikle bünyesinde bulunan glikozitlerden kaynaklandığı ve kalp üzerine kuvvetli bir toksisite oluşturduğu bildirilmiştir. İnsanlarda meydana gelen zehirlenme vakalarının genellikle adasoğanı preparatlarının tıbbi miktarının üzerinde alınması sonucunda ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Tahriş edici

etkisinin ise kalsiyum okzalat kristallerinden ileri geldiği belirtilmiştir. Hayvanların özellikle bu bitkinin yaprak ve soğanlarını tüketmedikleri gözlenmiştir (Baytop 1999).

2.8 Bal

TS 3036 Standardına göre bal "bitkilerin çiçeklerinde veya diğer canlı kısımlarında bulunan nektar bezlerinden salgılanan nektarın ve bitki üzerinde yaşayan bazı böceklerin, bitkilerin canlı kısımlarından yararlanarak salgıladığı tali maddelerin, bal arıları (*Apis mellifera*) tarafından toplanması, vücutlarında bileşimlerinin değiştirilip petek gözlerine depo edilmesi ve buralarda olgunlaşması sonucunda meydana gelen tatlı bir ürün" olarak tanımlanmıştır (Anonim 2010). Arının nektarı aldığı kaynağa göre bal; çiçek ve salgı olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır. Çiçek balı çeşitleri kekik, ıhlamur, turunçgil, yonca, pamuk ve akasya ballarıdır. Salgı balının kaynağını ise bitkilerin veya bitki üzerinde yaşayan böceklerin salgısıdır. Salgı balı çeşitleri ise meşe, çam, köknar ve yaprak ballarıdır (Mutlu vd. 2017).

Bal çok eski tarihlerden bu yana birçok farklı amaçlarla kullanılmış olup özellikle kalp rahatsızlıklarında ve soğuk algınlığı tedavisinde ve yara iyileştirici özelliğinden dolayı önerilmiştir. Balın redüktör özelliğinden dolayı bazı kodekslerde ferro tuzlardan preparat hazırlamak amacıyla kullanıldığı ve bu sayede II değerlikli olan demirin III değerlikli hale dönüşmesinini önlendiği bildirilmiştir. Ağız yoluyla alınan II değerlikli demir tuzlarının daha kolay absorbe olduğu belirtilmiştir (Tanker ve Tanker 2003). Balın kronik sindirim sistemi hastalıklarından özellikle peptik ülser ile hazımsızlık (Al Somai vd. 1994, Schmidt 1997, Molan 1997), duodenal ülser, çocuklarda ise bakteriyel gastroenteritise karşı oldukça etkili olduğu ve tedavi amacıyla kullanıldığı rapor edilmiştir (Şahinler 2000). Tarihi kaynaklarda balın müfred/bileşik ilaçların terkibine/bileşimine katıldığı, ilacın tadını güzelleştirdiği, ilaç bileşiminde bulunan maddeleri birbirinden ayırdığı, ilacın bileşimindeki maddelerin insan bünyesinde sinerjik etki oluşturarak metabolize edilmesini kolaylaştırdığı, ilaç içerisinde bulunan ve hoşa gitmeyen tat, lezzet ve kötü kokuyu gidererek ilacın tüketilebilirliğini olumlu yönde etkilediği yani ilacı insan tabiatı ile ilaç arasında normal bir kıvama getirdiği ifade edilmiştir (Karabulut 1993).

Balın genel olarak bileşiminde genel olarak monosakkaritler (%55-85 fruktoz, glukoz), disakkaritler (%2-15 sükroz), trisakkaritler (%1-7 melezitoz), flavonoitler (genistein, kersetin, kempferol, naringenin), fenolik asitler, prosiyanidinler, kumarinler, protein vb. maddeler (%0.2-0.4 oranında aminoasitler, glikoz oksidaz, invertaz, amilaz, katalaz, fosfataz gibi enzimler), kolin (%0.3-2.5 mg/kg.), asetilkolin (0.06-5 mg/kg), vitamin ve mineral maddeler (%0.1-0.5 oranında bor, kobalt, molibden, florür, iyot) ve su (%15-20) bulunmaktadır (Yeşilada 2015).

Yardibi (2008) tarafından yapılan bir çalışmada Tekirdağ yöresinde üretilen ayçiçeği ballarının ortalama kül değerinin %0.23, nem değerinin %18.02, asitlik değerinin 30.75 meq/kg, hidroksimetil furfural değerinin 7.02 mg/kg, sakkaroz içeriğinin %2.22, invert şeker oranının %74.90 ve fruktoz/glukoz oranının 1.14 olarak tespit edildiği bildirilmiştir.

Ege Bölgesi'nden üretilen çam balı, Akdeniz Bölgesi'nde üretilen pamuk balı, İç Anadolu Bölgesi'nde üretilen yayla (multifloral) ve Trakya Bölgesi'nde üretilen ayçiçeği ballarının kimyasal bileşiminin belirlenmesi amacıyla yapılan bir çalışmada çam balının ortalama nem oranının %17.12±0.09, asitlik değerinin 27.90±0.53 meq/kg, sakkaroz miktarının %0.44±0.08, früktoz+glukoz toplamının %56.37±0.54, früktoz/glikoz oranının %1.15±0.01, iletkenlik değerinin 1.04±0.02 mS/cm olduğu, diastaz sayısının 15.51±0.50 DN ve 5-Hidroksimetilfurfural (HMF) değerinin 4.63±0.31 mg/kg olarak tespit edildiği, pamuk balında ise bu değerlerin sırasıyla %17.88±0.57, 13.92±1.11 meq/kg, %2.04±0.74, % 61.30±1.08, %1.19±0.02, 0.24±0.03 mS/cm, 10.92±0.64 DN, 3.86±0.04 mg/kg tespit edilirken, yayla balında %19.03±0.15, 26.92±1.17 meq/kg, %3.08±0.08, %70.71±0.69, %1.13±0.02, 0.32±0.03 mS/cm, 20.72±0.82 DN, 2.73±0.06 mg/kg olduğu; ayçiçeği balında ise sırasıyla %20.13±0.21, 30.81±0.78 meq/kg, %2.99±0.01, %72.69±0.39, 1.13±0.01, 0.44±0.01 mS/cm, 25.61±1.11, 2.58±0.03 mg/kg olarak bulunduğu bildirilmiştir (Yıldız 2016).

Aksoy ve Dığrak (2006) tarafından yapılan bir çalışmada Bingöl İl'i ve çevresinden toplanan bal ve propolis ekstrelerinin antimikrobiyal aktivitesi araştırılmış olup sonuç

olarak *Enterobacter cloaca* ATCC 13047, *Klebsiella pneumoniae* 13883, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Bacillus brevis* FMC 3, *Micrococcus luteus* LA *Pseudomonas aeroginosa* 9027, *Staphylococcus aureus* 6538, *Bacillus subtilis* IMG 22, *Bacillus megaterium* DSM 32, 2971, *Mycobacterium smegmatis* RUT, *Enterobacter aeroginosa* ATCC 27859, *Rhodotorula rubra* 116, *Corynebocterium xerosis* ATCC 373 bakterileri üzerine antibakteriyel; *Kluyveromyces marxianus* 332, *Candida albicans* 30114 mantar türleri üzerine antifungal ve Gram negatif (-) ve (+) bakterilere karşı antimikrobiyal etkiye sahip oldukları rapor edilmiştir.

2.9 Üzüm ve Üzüm Ürünleri

Ülkemiz, asmanın gen merkezlerinin kesiştiği ve ilk kez kültüre alındığından dolayı, çok köklü bir bağcılık kültürüne sahiptir. Üzüm yaklaşık 7-8 bin yıl önce Anadolu'da kültüre alınmıştır. Türkiye, yaklaşık 4185126 ton yaş üzüm üretimi ile önemli bağcı ülkelerden birisidir. Bağ varlığı sıralamasında Fransa, İtalya ve İspanya'dan sonra 4., yaş üzüm üretiminde Çin, İtalya, ABD, İspanya ve Fransa'dan sonra 6. sırada yer almaktadır. Bağ alanlarının %52.8'i sofralık, %36.4'ü kurutmalık ve %10.8'i şıralık-şaraplık çeşitlerden oluşmaktadır (Kara vd. 2016). Üzüm (*Vitis vinifera*) taze veya kuru olarak tüketilebildiği gibi, farklı işlemlerden sonra üzüm suyu, şarap, sirke, rakı, pekmez, pestil vb. ürünlere işlenerek de tüketilebilmektedir (Altındişli vd. 2011).

Üzüm salkım olarak sap, dane ve dane çöplerinden oluşmakta olup dane ise dane kabuğu, dane eti ve çekirdekten meydana gelmiştir. Salkım ağırlığının %3-5'inin kabuk, %4-9'unun çekirdek, %3-4'ünün ise etli kısımdan oluştuğu bildirilmiştir. Üzümün sıkılmasıyla elde edilen şıranın ortalama bileşiminin %65-85 su, %15-35 şeker, %0.4-0.9 asit, %0.1-0.3 tanen (kırmızı şarapta), %0.2-0.5 mineral madde, %0.05-0.1 azotlu maddelerden meydana geldiği belirtilmiştir (Akbulut ve Karagözlü 2014). Yapılan bir çalışmada *V. vinifera* üzüm saplarında selüloz oranının %30.3, hemiselüloz oranının %21.0, lignin oranının %17.4, tanen miktarının %15.9 ve protein miktarının %6.1 olduğu tespit edilmiştir (Prozil vd. 2012).

Üzüm suyu üretimi amacıyla genellikle beyaz üzümler kullanılmakta olup beyaz üzümlerin işlenmesi sırasında bantlı bir yıkama makinasında yıkandıktan sonra üzümler sap ayırma makinasında sapları ayrılarak tanelenir ve aynı zamanda birbirine doğru dönen lastik kaplanmış silindirler arasında ezilir. Elde edilen mayşeye sıcak enzimatik fermentasyon uygulanmaz. Ancak bazen 1-2 saat süreli soğuk enzimatik fermentasyon uygulanmaktadır. Presten alınan üzüm ham suyu durultulur. Durultmada önce pektolitik enzim ve daha sonra jelatin çözeltisi ve bentonit ilave edilir. Durultulmuş ve filtre edilmiş üzüm suyu hemen ambalajlanırsa zamanla bulanır ve tabanda sadece üzüm sularına özgü bir olay olan "şaraptaşı" kristalleri oluşur. Şaraptaşı üzüm suyunda bulunan potasyum hidrojen tartaratın ($KHC_4H_4O_6$) değişen koşullara bağlı olarak kristaller halinde çökmesiyle oluşur. Şaraptaşını ortamdan uzaklaştırmak için doğal kristalizayon yani soğuk uygulayarak hızlandırmak mümkündür. Bunun için üzüm suyu -2º ile 0ºC'ye kadar soğutulup ince-uzun şekilli tanklarda düşük devirli bir karıştırıcı ile devamlı karıştırılarak 8-10 gün bekletilir. Bu süre içinde şarap taşının %90'ı kristalize olup ayrılır, tekrar filtre edilerek kristallerden arındırılır. (Cemeroğlu ve Karadeniz 2009).

2.9.1 Sirke

Sirke, çok eski zamanlardan beri bilinen bir fermentasyon ürünü olup gıda sanayinde özellikle turşu, mayonez, ketçap, hardal, sos ve balık konservesi gibi ürünlerin üretiminde hem çeşni hem de koruyucu madde olarak kullanılmaktadır (Canbaş ve Kelebek 2014). TSE 1880'e göre sirke; "Tarım kökenli sıvılar veya diğer hammaddelerden, iki aşamalı önce etil alkol fermantasyonuna ve sonra asetik asit (sirke) fermentasyonuna terk edilmesiyle, biyolojik yolla üretilen kendine özgü ürün" olarak tanımlanmıştır (Anonim 2003).

TS 1880 EN 13188 standardına göre sirke bileşiminin toplam asit içeriği (suda serbest asetik asit cinsinden) 40g/l'den az olmamalıdır. Kalıntı alkol oranı ise şarap sirkesi dışındaki sirkelerde hacimce %0.5, şarap sirkelerinde hacimce %1.5 ve özel sirkelerde hacimce %3'ten fazla bulunmamalıdır. Toplam kuru madde miktarı şeker dışında en az 8 g/l ve kül miktarı ise en az 0.8 g/l'dir. Alkol sirkelerinde kuru madde miktarı 0.5 g/l

ve kül miktarı 0.05 g/l olarak ifade edilmiştir. Koruyucu olarak kullanılan kükürt dioksit miktarı (SO_2) 170 mg/l olarak sınırlandırılmıştır. Sirke asetik asit bakterilerinin fermentasyonu gerçekleştirebilmesi için hammaddedeki alkol oranı %10 civarında olmalıdır, en çok %14 olabilmektedir (Anonim 2019). Yapılan bir çalışmada *Vitis vinifera*'dan elde edilen sirkenin toplam fenolik içeriğinin 160.23±0.007 µg GAE/ml toplam flavonoit içeriğinin 298±0.069 µg kateşin eşdeğeri/ml, toplam antioksidan kapasitesinin 113.12±0.011 µg (askorbik asit eşdeğeri/ml) olduğu tespit edilmiştir (Aydın ve Demir Gökışık 2019).

Sirke üretimin iki aşamalı olarak gerçekleşmektedir. Birinci aşamada; mayalar, aneaerobik yolla şekerleri etanole çevirir. Yani şekerli hammaddenin etil alkol fermentasyonuna bırakılarak, şekerin etil alkole dönüştürülmesi işlemidir (Erten ve Tangüler 2014). İkinci aşamada ise üretilmiş olan alkol, sirke bakterileri tarafındnan aerobik koşullar altında asetik aside okside edilmektedir. Ticari sirke üretiminde yaygın olarak *Acetobacter* türleri kullanılmaktadır. Özellikle *A.aceti, A. peroxidans ve A. pasteurianus* kullanılan türlerdir. Sirke bakterileri oksijen ile alkolü okside ederek asetik aside dönüştürmektedir. Asetik asit bakterileri Gram (-), genelde çubuk şeklinde, aside toleranslı, aerob bakterilerdir. 25-30ºC optimum gelişme sıcaklıkları olup, pH aralığı 5.4-6.3'tür (Akbulut ve Karagözlü 2014).

2.9.2 Şarap

Vitis türleri içerisinde şarap üretiminde en sık *V. vinifera* kulanılmaktadır (Blouin ve Peynaud 2001; Riberau-Gayon vd. 2000). Üzümde bulunan şekerler fermente olarak etil alkole dönüşürler. Üzümün asit özelliği (pH:3.00-3.5) tadında bir denge oluşturmakta olup aynı zamanda istenmeyen mikroorganizmalara karşı da koruyucu bir etki göstermektedir (Riberau-Gayon vd. 2000). Etil alkol fermantasyonu *Saccharomyces* cinsi mayalar tarafından gerçekleştirilmekte olup bazı koşullarda mayalar, şarap üretiminde kullanılan üzümlerde olduğu gibi doğal ortamlarda da bulunabilmektedir (Lee 1996, Canbaş ve Kelebek 2014).

Kırmızı şarap yapımında, beyaz şarap yapımına kıyasla farklı bir aşama söz konusu olup kabuktaki renk maddelerinin şıraya geçirilmesi sağlanmaktadır. Bu amaçla özellikle orta ölçekli işletmelerde "cibre fermantasyonu" adı verilen ve 2-4 gün süren bir işlem gerçekleştirilmektedir. Bu aşamada değirmenlerde parçalanan siyah üzümler cibresi ile içerisine maya ve kükürt dioksit ilave edilerek fermantasyona bırakılmaktadır. Bu sırada fermentasyon ve alkolün etkisi ile renk maddleri şıraya geçmekte ve daha sonra cibre preslerde sıkılarak şırası ayrılmaktadır. Büyük kapasiteli işletmelerde cibre fermentasyonu yerine cibreye 50ºC'de 1 saat veya 80ºC'de 3-5 dk sıcaklık uygulamasıyla renk maddelerinin şıraya geçirilmesi sağlanmaktadır. Isıl işlem uygulamasından sonra cibre kısa bir süre soğutulduktan sonra preslenerek şıra ayrılmaktadır. Bundan sonraki tüm aşamalar beyaz ve kırmızı şarap üretiminde aynıdır. Şıraya daha sonra kükürtleme, tortu alma, mayalama ve fermantasyona bırakma işlemleri uygulanmaktadır (Akbulut ve Karagözlü 2014).

Glukoz içeren bitki usarelerinin fermentasyonuyla elde edilen şaraplar normal şartlarda yaklaşık %12, kuvvetli şaraplarda ise yaklaşık %20 etanol ihtiva etmektedirler. Usarenin cinsine ve özelliğine göre farklı *Saccharomyces* türleri ile çeşitli fermentasyon yöntemleri uygulanarak değişik tipte ve kalitede şarap elde edilmektedir. *Vinum album* (beyaz şarap), *V. forte austerum* (kuvvetli şarap), *V. forte dulce* (tatlı kuvvetli şarap), *V. rubrum* (kırmız şarap) ve *V. spumands* (köpüren şarap) türlerinden çok farklı şaraplar üretilmektedir. Geçmişten günümüze dek şarabın bazı tonik ilaçların bileşimine girdiği ve bazı farmasötik preparatlarda eritici olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Tanker ve Tanker 2003).

2.10 Nanoenkapsülasyon ve Elektrodöndürme Yöntemi

Gıda işleme teknolojileri, farklı fonksiyonel ürünlerin geliştirilmesi, biyoaktif maddelerin gıda içerisinde kullanımı ve bileşenlerin kontrollü salımı, patojenlerin tespiti, yeni ambalaj materyalleri tasarlanarak gıdanın raf ömrünün uzatılması gibi uygulamalar nanoteknolojinin gıda sanayinde uygulamaları arasındadır. Karbonhidrat, protein, yağ ve biyoaktif maddelerin nanoparçacıklarla, gıda ürünlerine fonksiyonellik,

tekstür, aroma kazandırma gibi uygulamalar ile istenilen özelliklerin ortaya koyulması bu teknoloji sayesinde sağlanabilmektedtir (Gökırmaklı ve Bayram 2018).

1959 yılında Richard Feynman tarafından nanoyapılar kavramından bahsedilirken, 1974 yılında Nario Taniguchi nanoteknoloji terimini mikron altı parçacıklar için kullandığı bildirilmiştir. Nano kelimesi 10^{-9} m'yi ifade etmektedir (Quintanilla-Carvajal vd. 2010). Nanoteknolojinin gelişmesini sağlayan esas buluşun "Taramalı Tünelleme Mikroskopu (Scanning Tunneling Microscopy)"nun 1981 yılında keşfedilmesi olarak kabul edilmektedir. Binnig G. ve Rohrer H. Tarafından gerçekleştirilen bu buluş sayesinde 1986 yılında Nobel Fizik Ödülünün sahibi olmuşlardır. Bu buluşun ardından 1986 yılında karbon nanotüplerin keşfi ortaya çıkmış olup 2000 yılında ABD'nin nanoteknolojiye yönelik yatırımlar yapması sonucu tüm dünyada birçok ülkede nanoteknoloji araştırmaları hız kazanmıştır (Turgut vd. 2011).

"Nanogıda" terimi, nanoteknolojik teknikler veya aletler kullanılarak ekilmiş, üretilmiş, işlenmiş, paketlenmiş veya nanomalzemeler ile imal edilmiş olan gıda maddeleri olarak tanımlamaktadır (Momin vd. 2013). Nanoteknoloji uygulamaları kullanılarak üretilen nanoparçacıklar ile gıda maddelerine bazı tekstürel ve aroma maddeleri gibi istenilen özelliklerin kazandırılması sağlanabilmektedir. Özellikle antimikrobiyal paketleme, biyobozunur malzemeler ve yenilebilir filmler ile gıdaların güvenilirliği ve raf ömrü güvence altına alınmaktadır. Akıllı ambalajlar ve nanosensörler vasıtası ile gıdalardaki bozulma belirtileri daha erken tespit edilebilmektedir. Nanoteknolojinin gıda alanındaki uygulama alanları dört ana başlık altında toplanmaktadır. Bunlar;

a) Gıdaların işlenmesi ve fonksiyonel ürünlerin geliştirilmesi
b) Biyoaktif maddelerin taşınması ve kontrollü salımı
c) Patojenlerin tespiti ve gıda güvenliğinin sağlanması
d) Paketleme sistemlerinin geliştirilmesi olarak sıralanabilir (Saka ve Terzi Gülel 2015)

Enkapsülasyon, ilaç ve gıda endüstrileri de dâhil olmak üzere birçok alanda uygulama alanına sahip olan, hızla genişleyen bir teknoloji olarak kabul edilmektedir. Biyoaktif bileşikleri (polifenoller, mikro besinler, enzim, antioksidanlar ve nutrasötikler) olumsuz

koşullardan muhafaza etmek ve hedeflenen bölgelerde kontrollü salım amacıyla enkapsülleme yöntemlerinden yararlanılmaktadır (Gouin 2004). Mikrokapsüller, çapı 3-800 μm arasında olan parçacıklar olup nanopartiküllerin ise çapları 10-1000 nm arasında değişen kolloidal büyüklükteki partiküller olarak tanımlanmakla birlikte hem nanokapsül hem de nanosfer olarak da ifade edilmektedir (Konan vd. 2002, Ezhilarasi vd. 2013).

Jafari ve McClements (2017) tarafından yapılan sınıflandırmaya göre nanoenkapsülasyon teknikleri lipid formülasyonlu, doğal nanotaşıyıcılı, özel ekipmanlı ve biyopolimer nanoparçacık bazlı nanoenkapsülasyon teknikleri şeklinde ayrılmıştır. Lipid formülasyon bazlı nanoenkapsülasyon teknolojileri, nanoemülsiyonlar, nanolipozomlar, nanoyapılandırılmış lipid taşıyıcılar ve katı lipid nanoparçacıkları olarak 4 alt grupta sınıflandırılmaktadır. Hem eczacılık hem de gıda sektörleri için oldukça önemli sistemler olup bu tekniklerle bazı vitaminler, yağlar, uçucu aroma maddeleri gibi hidrofobik materyallerin enkapsüle edilebildiği ayrıca hidrofilik materyallerin enkapsülasyonunun da mümkün olabileceği bildirilmiştir. Özel ekipman bazlı nanoenkapsülasyon teknolojilerinde homojenizatörler, değirmenler ve karıştırıcılarla birlikte elektroeğirme, elektropüskürtme ve nanopüskürtmeli kurutma gibi özel ekipmanlar da kullanılabilmektedir. Bu tekniklerle üretilen nanokapsüllerin fizikokimyasal özellikleri, parçacık boyutu, salım özellikleri, yatırım ve işletme maliyeti birbirinden çok farklı özelliklere sahip olmaktadır (Tontul 2019).

Nanokapsülasyon teknolojisinin bazı avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- ✓ Üretim teknikleri basit ve kolay uygulanabilirdir.
- ✓ Sterilizasyonları kolaydır
- ✓ Fiziksel olarak parçalanabilirler.
- ✓ Etken maddeyi hapsetme kapasiteleri yüksektir.
- ✓ Hücre içerisine etken maddenin çok miktarda salımı yapılabilir.
- ✓ Biyolojik alanlarda birçok uygulamada kolaylık sağlarlar.
- ✓ Boyutları küçük olduğundan hücre içerisine alımı daha kolaydır.
- ✓ Etken maddenin kararlılığını ve verimini arttırır (Atak vd. 2017).

Yapılan bazı hayvan deneyleri sonucunda nanopartiküllerin doğrudan trake içerisine verilmesinin akciğerlerde hasar, inflamasyon, sitotoksisite ve epitelyum geçirgenliğinde artışa neden olduğu, partikül boyutundaki farklılıklara göre toksisitenin değiştiği, nano büyüklükteki partiküllerin mikro büyüklükteki partiküllerden daha toksik olduğu, in vitro hücre kültür çalışmalarıyla kan-beyin bariyerini ve plesantayı geçerek yavruda toksisiteye neden olduğu tespit edilmiştir. 100 nm'den daha küçük çapta sahip olan partiküllerin reseptörler aracılığıyla endositozla hücrelere, 40nm'den daha küçük çapa sahip olanların ise hücre çekirdeğine, 10-24 nm boyutunda olanların alveollere, 20-30 nm boyutunda olanların dermal yoldan, 8-12 nm boyutunda olanların renal hücrelerden ve 35nm'den daha küçük boyutta olanların ise kan-beyin bariyerini kolayca aşabildiği rapor edilmiştir (Karahalil 2013).

Nanopartiküllerin tüketimi sonucu meydana gelebilecek toksisite oranı, biyolojik birikim, sindirim riskleri gibi risk değerlendirme hakkındaki bilimsel bilginin yetersiz oluşu gibi durumlar aslında büyük bir endişenin oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Nanopartiküllerin endotel hücreleri (kan damarı hücreleri), pulmoner epiteli (akciğer dokusu), alveoler makrofajlar (lenfoid hücre grubu), diğer makrofajlar, bağırsak epiteli, sinir hücreleri ve diğer hücreler tarafından hücre içerisine alındığı tespit edilmiştir. Crohn hastalığı gibi iltihaplı sindirim sistemi hastalıklarının ve artan bağışıklık sistemi bozukluklarının nanomateryal mevcudiyeti ile ilişkili olabileceği birçok araştırmacı tarafından ileri sürülmüştür. Ayrıca hücrelerde oksidatif hasara neden olabildikleri de bildirilmiştir (Chaudhry vd. 2008). Nanomateryallerin, kan yolu ile akciğerler üzerinden diğer hayati organlara ve merkezi sinir sistemine kolaylıkla ulaşılabildiklerinden dolayı Parkinson ve Alzheimer hastalıklarının ortaya çıkmasına sebep olabilecekleri bildirilmiştir (Sahoo vd. 2007). 70 nm'den daha küçük çapa sahip olan partiküllerin hücre çekirdeğine girebilecekleri ve hatta DNA replikasyonu ve transkripsiyonu gibi bozukluklarına neden olabilecekleri ile ilgili endişelere yönelik eleştiriler ortaya çıkmaktadır (Momin vd. 2013). Nanomalzemenin güvenliği üzerindeki toksikolojik araştırmalar henüz yeterince gelişim gösterememekle birlikte EFSA (Gıda Güvenliği Ajansı) tarafından yapılan risk değerlendirmeleri henüz yeterli düzeyde değildir. Gıdalar vasıtasıyla vücuda alınan nanopartiküllerin sindiriminin uzun dönemli sağlık

sonuçlarının halen yeterince bilinemediği rapor edilmiştir (Chaudhry ve Castle 2011, Var ve Sağlam 2015).

1934'de Formhals tarafından, elektrostatik kuvvetler kullanılarak polimerlerden lif üretilmesi işleminin patenti alınmış olup, bu yöntem "elektrospinning" (elektrodöndürme, elektroeğirme) olarak tanımlanmıştır (Süpüren vd. 2007). Elektrodöndürme işlemi nano büyüklükte liflerin üretilmesinde kullanılan basit, çok farklı polimerlerin kullanılmasına olanak sağlayan, kurulumu ucuz, hızlı, ticari üretime uygun bir uygulamadır (İkiz 2009). Bu yöntemin elektronik, bilgisayar, tekstil, ilaç, biyoteknoloji, tıp, çevre, tarım ve gıda gibi birçok alanda kullanıldığı bildirilmiştir (Tarhan vd. 2010).

Elektrodöndürme (electrospinning) yöntemi ile polimer çözeltisi, yüksek bir gerilim kullanılarak elektriksel olarak yüklenmekte, karşısına yerleştirilmiş olan topraklanmış levhaya doğru hareket etmektedir. Böylece polimer çözeltisi çok ince fiberler halinde saçılmakta ve nano boyutta lifler elde edilebilmektedir. Polimer çözeltisine verilen elektrik akımı ile elektriksel bir alan oluşturulmakta ve voltaj 30 kV'a kadar yükseltilebilmektedir. Elektriksel alanın şiddeti arttığında şırınga ucundaki çözelti, konik bir şekil oluşturacak şekilde uzamaktadır. Bu şekil "Taylor Konisi" (Taylor Cone) olarak adlandırılmakla birlikte aynı yüke sahip olan partiküllerin birbirini iterek polimer jeti çok ince lifler halinde ayrılarak karşısındaki metal levha üzerine düşmektedir. Fışkıran polimerin uzaması ve çözücünün uçmasıyla liflerin çapı küçülmekte, daha küçük çaplara bölünmektedir (Yılmaz ve Altan 2017, Süpüren vd. 2007, İkiz 2009).

Sentetik biyobozunur polimerlerin istenen molekül büyüklüğü, yük, hidrofob veya hidrofilik yapı, ilaç yükleme kapasitesi gibi özelliklere göre sentezlenebilmeleri, yüksek miktarlarda ve saflıkta üretilebilmelerinin kolay ve ucuz olması gibi avantajları ile birlikte bazı polimerlerin toksisitesi ve uzun süren biyoparçalanma sürecinden dolayı birtakım dezavantajlara da sahiptir. Sentetik polimerlerden bazıları, poliesterler poli(glikolik asit) (PGA), [poli(D,L-laktik asit) (PLA), poli(D,L-laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), polikaprolakton] ve bunların polietilen glikol kopolimerleri,

poli(hidroksibütirat),poli(Є-kaprolakton), poli(alkil-siyanoakrilat), psödohidroksibütirat, poli(dioksanon), polihidroksivalerat, poliaminoasitler, poli(ortoesterler), poliamid, poliakrilamid, polianhidritler (sebasik asit kopolimerleri), psödopoliaminoasitler, polistiren, vinil türevleri, polikarbonat ve polifosfazenler (risinoleik kopolimerleri)'dir (Yapar 2012).

2.11 Anadolu Tıbbı

Anadolu Selçukluları ve Osmanlı tıp yazmalarında ilk olarak sağlıklı yaşamak için uyulması gereken kurallar ele alınmaktadır. Osmanlı döneminde hekimler, Hipokrat ve Galen Tıbbı'na dayanan İslam Tıbbı'nı esas almışlardır. Osmanlı Tıbbı denildiğinde 14.yy'dan 19.yy'a kadar geçen sürede tıp bilimleri alanında önemli gelişmelere imza atılmıştır. Bu dönem "Klasik Osmanlı Tıbbı" olarak adlandırılmaktadır (Altıntaş 2017). Darüşşifalarda Klasik Osmanlı Tıp eğitiminde mutlaka öğrenilmesi gereken eserler arasında Hipokrat ve Galen'in on altı kitabı, Dioskorides'in ve İbnü'l-Baytar'ın ilaçlar bilgisi kitapları, Ebu Bekir Er-Razi'nin, İbn Sina'nın bütün eserleri yer almaktaydı (Altıntaş 2012). Bununla birlikte ilaçlar ve besinler konusunda en sık İbn-i Sina ve İbn-i Baytar'ın eserlerinden yararlanılmış olup özellikle bu amaçla "yazar hekimler" adıyla anılan bir grup hekim çeşitli tıp kitaplarında verilen bilgilerden derlemeler yapar, kendilerinden önceki hekimlerin kaydettiği tecrübelere bazen kendi tecrübelerini de ilave ederlerdi. Böylece, bir ilacın tıbbi etkisi birçok kaynakta aynen tekrarlanırken, bir başka kitapta farklı etkilerinden de söz edilebilmektedir (Sarı 2008).

Selçuklu Dönemi'nde Biruni ve İbn-i Sina'nın tedavi yöntemleri oldukça geniş bir uygulama alanı bulmuş olup Biruni eczacılık adını taşıyan "Saydana" adlı eserinde her bir drog için, örneğin Farsça, Arapça, Latince veya Sanskrit dilindeki adlarını, yöresel kullanımlarını, değişime uğrayıp uğramama durumları hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgi vermektedir (Kâhya 2011).

Akrabadin terimi aslen Yunanca "krabadin" yani terkibleri toplayıcı anlamında kullanılmakta olan bir Farmakope (Pharmacopee) kitabı olarak anılmaktadır. Osmanlı

Dönemi'nde yaşayan hekimler eczacılığı Akrabadin ve Edviye-i Müfrede kitaplarından öğrenmiş olup bunların bir kısmı oldukça eski doğu ve batı bilginleri tarafından yazılmış ve henüz belirli bir kısmı tercüme edilmişlerdir. Akrabadinlerin en bilinenini İbni Sina tarafından yazılmıştır. Bu kitapların ülkemiz kütüphanelerinde oldukça fazla miktarlarda bulunduğu ve yabancı yazarların Akrabadin eserlerinin bulunduğu ifade edilmiştir. Edviye-i Müfrede kitapları içerisinde sadece deva teşkil eden maddelerden bahsedilmekte olup ayrıca akrabadinler mürekkep devalardan (bileşik ilaçlardan), bu devaların hangi hastalıklarda kullanılması gerektiği, hazırlanma metotları, muhtelif şekilleri ve ne kadar zaman durduktan sonra kullanılabileceklerinden de bahsedilmektedirler. Eczacılığın en önemli müracaat kitapları idi. Akrabadinler her asırda bazı yeniliklerle tekamül etmiş olup daha sonraları batı kitaplarından ilavelerle yeniden düzenlenmiş, şimdiki Farmakope ve kodekslerin esas bünyelerini teşkil etmişlerdir (Baylav 1953).

Selçuklu Dönemi'nde darüşşşifalarda kullanılan farmasötik formların aşağıdaki gibi sıralanabileceği belirtilmiştir;

- Tiryaklar (antidotlar)
- Eyariç (müshiller)
- Süfuf (tozlar)
- Loklar (pastil benzeri preparatlar)
- Eşribe (şuruplar)
- Kurslar (tabletler)
- Edhan (yağlar)
- Merhemler (pomatlar)

Bu dönemde ilaçların iki grupta toplandıkları bildirilmiştir;

1. Müfred Devalar (basit ilaçlar; tek drogdan oluşan)
2. Mürekkep Devalar (Bileşik ilaçlar; birden fazla drogdan oluşan) (Şen 2016).

Osmanlı Dönemi'nde yazılan reçetelerin çoğunun mürekkebat yani bileşik ilaçlardan (polifarmasi) oluştuğu, drogların tek tek havanda dövülerek toz haline getirildiği, eleme,

karıştırma, yoğurma, kaynatma, şarapta veya sirkede bekletme, buharlaştırma gibi aşamalar ile ilaçların elde edildiği rapor edilmiştir. Tabletler, şuruplar, pastiller, enfüzyonlar, dekoksiyonlar, pomatlar, toz halindeki ilaçlar, emülsiyonlar, fitiller ve lavmanlar gibi pek çok türde ilaçların üretildiği ve bu ilaçların genelde ağız yoluyla, toz ilaçlar ve tütsülerin burun yoluyla çekildiği, bazen de burun deliklerini açacak bir boruyla birlikte kullanıldığı, merhemlerin de cilde sürülerek uygulandığı bildirilmiştir (Mossenshon 2014).

Anadolu tıbbında ilaçların önemli bir kısmını macunlar oluşturmaktaydı. Macun şeklindeki ilaçlar tadı hoş olmayan bitkilerin temasını daha da kolaylaştırmakla birlikte uzun süre muhafazasını da sağlamakta idi. Osmanlı tıbbında en iyi bilinen macunlardan biri olan Mesir macunu bir çeşit tiryak bileşimine sahiptir. Hekimlerin hastalıkların tedavisi sürecinde vücudun bağışıklık sistemini harekete geçirmek ve kuvvetlendirmek amacıyla hazırladıkları ilaçların başında tiryaklar gelmekteydi. Tiryakların en önemli etkileri arasında bireylerin hastalık öncesi veya hastalandıktan sonra bağışıklık sistemini kuvvetlendirmeleri veya bazı akrep, yılan sokması vb. zehirlenmelerde etkili olmaları yer almaktadır. Evliya Çelebi tarafından bildirilen kayıtlara göre sadece İstanbul'da 200 adet macuncu dükkânı ve bu işle uğraşan yaklaşık 500 kişi mevcuttu. Bu işletmelerde macunlar müstahzarat haline getirilmekte ve halkın en sık kullandığı macunlar özel olarak hazırlanıp satılmaktaydı. Bu şekilde ilaç hazırlayıp satanların başında ise attar (aktar) adı verilen kişiler ile zamanla ispençiyarlar (eczacılar) bulunmaktaydı. Özellikle tedavi amaçlı maddelerin hazırlanması ve satılması ile uğraşanlara ise macuncu, şerbetçi, tutyacı isimleri verilmekte ve genellikle çiçek yağları ile çiçek suları hazırlayıp satarlardı (Altıntaş 2012).

Antik çağlarda akrep ve yılan sokmalarına karşı antidot olarak kullanılan tiryâk daha sonraki yüzyıllarda da değerini kaybetmemiş olup her derde devâ olarak kullanıldığına dair kayıtlar mevcuttur. Antidot etkideki ilaçlar özellikle Pontus Kralı Mithridates Eupator (M.Ö. 120-63) ile başlamı olup Mithridates Eupator kral olduktan sonra devrin çok yaygın bir öldürme metodu olan zehirlenmeye karşı kendini korumak amacıyla yaklaşık 54 farklı drogdan oluşan "Mithridaticum" adı verilen bir antidot hazırlattığı bildirilmiştir. Bu ilacın formülü daha sonra Romalı hekimler ve Galen tarafından bazı

değişiklikler yapılarak geliştirildiği belirtilmiştir. Orta çağ dönemine ait bazı İslam tıbbında önemli bir yere sahip olan tiryâk, özellikle İbn Sînâ'nın (980-1037) "Kānûn" adlı eserinde "oldukça faydalı ilaç" olarak tanımlanmıştır. Tiryâkın terkibindeki drogların dövülüp, elendikten sonra şarap ve balla yoğrulup, macun haline getirdikten sonra toprak, kalay veya gümüş bir kap içerisinde saklandığına dair bilgiler de bazı kaynaklarda mevcuttur. Tiryâklar, uzun yüzyıllar boyunca Avrupa ülkelerinde önemini korumuş olup Venedik, Napoli, Paris ve Madrid gibi bazı Avrupa şehirlerinde yılın belirli günlerinde törenlerle hazırlanarak dağıtıldığı, 1837 ve 1866 Fransız Kodekslerinde yer aldığı bildirilmiştir. Venedik'in uzun süre tiryak karışımı hazırlama yetkisini elinde tuttuğu ve "Theriaca Veneta" adıyla hazırlanan tiryâkın çeşitli ülkelere ihraç edildiğine dair kayıtlara rastlanmıştır (Şar ve Süveren 2006).

Osmanlı tıbbında kullanılan darüşşifalar arasında en büyük ve geniş kitleye hizmet veren eczanenin Topkapı Sarayı Eczaneleri olduğu, Fatih Sultan Mehmet döneminden Abdülmecid dönemine kadar kullanılan sarayda 25.000-40.000 kişi barındırdığından dolayı bu kadar çok kişinin sağlığını korumak adına sarayda birçok hastane, hasta odası, eczane, hekim ve eczacının bulunduğu bildirilmiştir. Bunlar dışında geceleri acil durumlarda kullanılacak ilaçların bulunduğu "Ecza dolapları"ndaki ilaçları nöbetçibaşı tarafından verilmesine izin verildiği belirtilmiştir (Şen 2016). Topkapı Sarayı'nda bulunan Helvahane'nin ecza bölümünde, Hekimbaşının nezaretinde olmak üzere bazı baharatlar, bitkiler ve diğer maddelerle hazırlanan ilaçların saray eczanesinde korunduğu, 17. yy'da 18 saray eczacısı ve 300 eczacı yardımcısının çalıştığı büyük saray eczanesinin önünde, şifalı otların ve çiçeklerin yetiştirildiği özel bir bahçenin bulunduğu bildirilmiştir. Helvahane'de "rutin" macunlar dışında yılda bir kez olmak üzere 21 Mart günü Nevruziye (Mesir Macunu) gününün kutlandığı, birçok hastalığın tedavisinde olumlu etkilere sahip olduğuna inanılan Nevruziye'nin çok farklı sayı ve çeşitte baharat karışımından oluştuğu belirtilmiştir. Hazırlanan bu macunların süslü kaplar içerisinde baharın ilk günü olan Nevruz'da padişaha, saraydakilere ve devletin ileri gelenlerine dağıtıldığı, bazı kaynaklara göre ise ilk kez 1539 yılında Manisa'da Hafsa Sultan Daruşşifası'nın hekimi olan Merkez Efendi tarafından hazırlanan Nevruziye'nin Valide Sultan'ın arzusu üzerine her yıl halka ücretsiz olarak dağıtıldığı bildirilmiştir. Bu gelenek günümüzde de halen devam etmektedir (Yerasimos 2007).

Helvahane adı verilen yerlerde senede bir defa olmak üzere büyük kazanlar içerisinde hekimler tarafından verilen tariflere uygun olarak ve ilgili denetimleri gerçekleştirilerek üretilen macunlar hekimbaşı olarak adlandırılan kişilerin himayesinde muhafaza edildiği belirtilmiştir. Fatih Sultan Mehmet tarafından Yeni Saray'da bulunan Kiler-i Hassa Koğuşunun kapısının dış bölümüne yaptırılan bir ecza dolabında hasta bireyler için gerekli olan ilaçlar listeye bağlı bir senetle ve hekimbaşının onayından geçmek suretiyle alınıp bu ecza dolabına koyulduğu bildirilmiştir. Topkapı sarayı eczanesi için 18. ve 19. yy'da miskçibaşı tarafından verilen ecza listelerine ait bazı örneklerin "Eftimom (cuscuta=gelin saçı), kudret helvası (manna), cevz-i bevva (küçük hindistan cevizi), laden, sandal, çörek otu, anason, kimyon, mumyayı madeni (momordian balsam), asilbent (gummi benzoe), kafur, hindibağ kökü, susam, cevz-i hindi, koyun otu, gül kurusu, papatya, kavun çekirdeği, karpuz çekirdeği, hardal, ebegümeci, kilermeni, ravend, ak günlük, mumya, meyan balı, meyan kökü, sinameki, mazı, kişniş, göz taşı (bakır sülfat), sarı sabır, şap, salep, kakule, gelincik çiçeği, havlıcan, kırmız (cochineal), afyon (opium), nişadır (amonyum klorür), zerdeçal, karahalile, altın otu, çöp çini, çam sakızı, haşhaşbaşı, anzarot, safran, zamk-ı arabi, kimyon, tebeşir (calcium carbonicum $CaCO_3$), peygamber ağacı, raziyane (rezene), hatmi tohumu, baldırıkara, sumak" şeklinde olduğu belirtilmiştir (Dramur 1990).

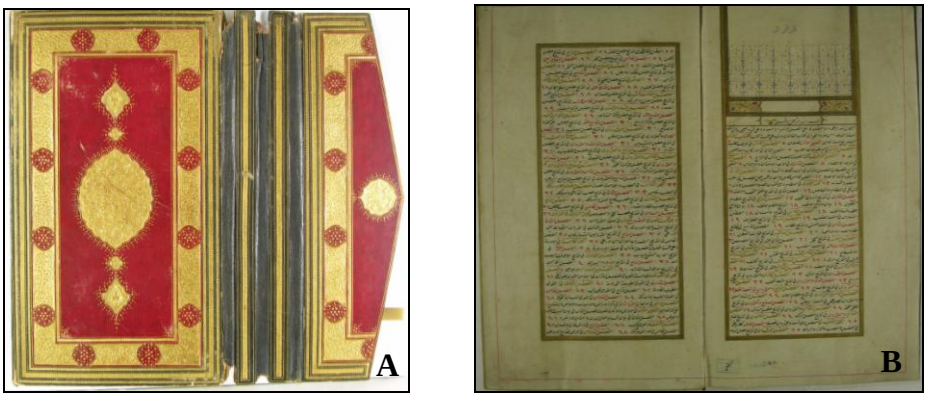
2.11.1 İbn-i Sînâ'nın hayatı ve eserleri

İbni Sînâ 980 yılı (Hicri 370) ağustos ayında Buhara'nın Khormisen kasabasında dünyaya gelmiş olup 21 Haziran 1037 (Hicri 428) senesinde vefat etmiştir (Günaltay 1937). Birbirinden çok farklı konularla ilgilenmiş olup bunlar arasında başlıca felsefe, astronomi, fizik, kimya, tasavvuf ve tıp bilimleri bulunmaktadır. İbn-i Sînâ'nın tıp bilimi adına ortaya çıkardığı eserlerinin hemen hemen hepsinin Türkiye'deki yazma eserler kütüphanelerinde nüshalarının bulunduğu belirtilmiştir. Bunlar aralarında en çok bilineninin gerek Doğu gerek Batı'daki tıp adamları tarafından el kitabı olarak uzun yüzyıllar kullanılmış olan "El-Kânûn fi't-Tıbb" isimli eserdir. Ayrıca Edviyetü'l-Kalbiyye (kalp ile ilgili), Urcûze fî't-Tıbb, Urcûze fî'l-Hıfsıhhat (genel hıfzıssıhha), Urcûze fî'l-Fusûli'l-Erbaa't, Urcûze fî'l Bâh, Urcûze fî't-Teşrih, Urcûze fî Vesâyât-ı İbokrat, Urcûze fî'l Vesâyât-ı Tıbbiye, Urcûze fi'l-Mücerrebat, Risâle fi't-Telhît el-

Agdiye, Risâle fi'l-Bâh (Mes'ele-i Tıbbıyye), Risâle fi'l-Tedbîr-i Seyelâni'l-Meni, Risâle fi'l-Hıfzı's-Sıhhat, Hasbü'l-Beden, Dustûr-u Tıbbî, Def'i-Mu'dâri'l-Kilye 'ani'l-Ebdâni'l-İnsâniyye, fi Mes'eleti'l-Tıbbiye, Mesâilü'l Cenîn (fetüsle ilgili), Mesâilü'l Ma'dûdet (mide rahatsızlıkları), Risâle fi'l-Sekencebîn gibi tıp bilimi ile ilgili eserleri de mevcuttur (Kâhya 2009).

İbn-i Sina'nın "El-Kânûn fi't-Tıbb" isimli eseri toplamda beş farklı ciltten oluşmakta olup dönemin bilim dalı olan Arapça lisanı ile yazılmıştır. İstanbul İl'inde bulunan kütüphanelerde 66 nüshasının mevcut olduğu bildirilmiştir. Bu eserin Avrupa ülkelerine XI. asır sonlarına doğru İspanya ve İtalya yolu ile girdiği, Avrupa Tıp Fakültelerinde XVII. asır sonlarına kadar müfredat programında önemli bir yere sahip olduğu ve Latince tercümelerinin okutulduğu belirtilmiştir. Eserin ilk Latince tercümesinin İspanya'nın Toledo şehrinde Arapça öğrenen Gerad (1114-1187) tarafından yapıldığı, Venedik'te (Avicennae: Liber Canonis) 592 varak olarak basılan 1544 tarihli nüshasının Tıp Tarihi Enstitüsü Kütüphanesi'nde bulunduğu bildirilmiştir. Eserin Latincesinin birçok kere basıldığı, İbranice tercümesinin 1491 yılında Napoli'de basıldığı, Arapça metninin ise kitap ticareti amacıyla 1593 yılında Roma'da Medicea Matbaası'nda basıldığı bilinmektedir. Eser İngilizceye de çevrilmiş olup beşinci kitabının çevirisi Almanca olarak da yapılmıştır (Ünver 1943, Acıduman 2014).

XVIII. asırda ve Sultan III. Mustafa (1757-1773) zamanında hassa hekimlerinden "Tokatlı Hekim Mustafa" efendi, padişahın emri ile ve Hekimbaşı Katibzade Mehmed Refi' Efendi nezaretiyle İbn-i Sina'nın "El-Kânûn fi't-Tıbb" eserini 1766 yılında Türkçe'ye yaklaşık 5 yıl içerisinde çevirmişlerdir. Bu tercümenin ülkemizde üç nüshasının mevcut olduğu, bunlardan birinin el yazısı ile olan müsveddesi olduğu ve İstanbul'da Ragıp Paşa Kütüphanesi'nde "ilaveler No. 1542" kayıt numarasıyla bulunduğu bildirilmiştir. Eserin istinsah edilen nesih hatlı ve müzehhep nüshasının Murad Molla Kütüphanesi'nde I. Sultan Abdülhamid kitapları arasında "No. 1015" kayıt numarası ile bulunduğu, Topkapı Sarayı Müzesi'ndeki kütüphanede bulunan diğer nüshasının (Bağdat K. N. 342) ise ta'lik hattı ile yazıldığı, tezhipli ve fihristli olduğu bilinmektedir **(Şekil 2.18)** (Ünver 1937; 1950, Bayat 1999).



Şekil 2.18 Topkapı Sarayı Kütüphanesi'nde bulunan ve Tokatlı Mustafa Efendi tarafından Osmanlı Türkçesine çevrilmiş olan El-Kânûn fi't-Tıbb nüshasının kapağı (A) ve eserin ilk sayfası (B)

İbn-i Sina'nın "El-Kânûn fi't-Tıbb" eseri toplamda beş ayrı ciltten oluşan bir kitap olup, birinci cilt kitapta genel tıp bilgilerinin yer aldığı insan vücudunun tanımı, anatomisi, fizyolojisi ve bütün özellikleri ele alınarak incelenmiştir. İkinci cilt kitapta ise hastalıkların tedavisinde kullanılan basit ilaçlardan (droglardan) söz edilmektedir. Yaklaşık sekiz yüz farklı çeşit bitkisel ilacın alfabetik sırayla isimleri, drogların tanınmasını kolaylaştıracak botanik özellikleri ve kullanım şekilleri anlatılmaktadır. Üçüncü cilt kitapta sağlığı koruma yöntemleri, vücutta meydana gelebilecek hastalıklar ve tedavi yöntemleri ele alınmışken dördüncü cilt kitapta ateşli hastalıklardan, vücuttaki şişlikler ve yaralardan, zehirlenmelerden, deri hastalıklarından ve cerrahi operasyonlardan bahsedilmektedir. Beşinci cilt kitapta ise mürekkep (bileşik ilaçlar; birden fazla drogdan oluşan) ilaçlardan, özelliklerinden ve hazırlanış yöntemlerinden bahsedilmektedir (Şar 2009). Bu beşinci cilt kitap aynı zamanda Akrabadin adı verilen bir farmakopedir. Beşinci ciltte mualeceler (ilaçlar) kısmında Hipokrat, Calinos, Rofüs, Folüs, Sanitis, Kayyuma, Endromahs, Aristetalis, Askpyazis, Kindi, Bermeki, İbnilharis, İbni Hübeyre ve Hürmüs gibi isimlerden de bahsedilmektedir (Ünver 1955). Beşinci cilt kitap üç ayrı kısımdan meydana gelmiş olup birinci kısımda ele alınan terkip şeklindeki ilacın neye yaradığı, içeriği ve nasıl hazırlandığı konusunda bilgi verilmektedir. Terkipler ilacın yapısal özelliklerine bağlı olarak kendi aralarında macunlar, yağlar, yakılar, müshiller vb. şeklinde sınıflandırılmışlardır. Adlandırılmasında ikinci özellik ise terkibin hâkim maddesi veya onu hazırlayanın adı olarak belirlenmektedir. Beşinci cilt kitabın ikinci kısmında ise hangi hastalığa hangi ilacın verilmesi gerektiği yazılmıştır (Kâhya 2010).

İbn-i Sina tarafından yazılmış olan "El-Kânûn fi't-Tıbb" adlı eserinin beşinci cilt kitabının (akrabadin, farmakope) İsmail Saib tarafından Türkçeleştirilmiş mukaddimesinden bazı bölümler şu şekildedir: "Kanunun beşinci kitabı mürekkep devaların kanunu ve Akrabadin tertibi beyanındadır. Biz geçen dört kitapta tıbbın sıhhate müfit olan nazari ve ameli kısmının ekserisini zikrettik. Kanunu beşinci kitap ile bitirip onu Kanun'a Akrabadin gibi yaptık… Mürekkep devalara ihtiyaç: Biz bütün hastalıklara hepsine karşı gelir müfred devalar bulmayız ve bazı mürekkep hastalığa mukabil ve ilaç olmaya layık bulduğumuz mürekkep devanın tek bir cüz'ü bazı kere fazla bir kuvvete muhtaç olur. Binaenaleyh ona biz başka bir cüzü katmaya mecbur oluruz. Fazla kuvvete haceti olan ilk cüz'e fazla kuvvet verir. Mesela papatyada tahlil (çözme) ve kabız (tutma) kuvvetleri vardır. Tahlili (çözmesi) çok ve kabzı azdır. Papatyayı kullandığımızda ona diğer bir kâbız katmakla kabzını takviye eylemeye muhtaç oluruz. Bazı defa dahi lüzumundan fazla ekser ısıtıcı deva buluruz ve ona soğutucu bir deva katmaya muhtaç oluruz… Bazı defa bir hastalık için istimal olunan (uygulanan), muradımız üzere o hastalığa yara bir deva olur. Lakin diğer cihetten muzir olur. Bu mazarratı def için diğer bir deva katmak lazım gelir. Bazen de deva ilaç olmaya yarar velakin taamı fena ve kerih olmakla ani mide atar. Ani mide atmasın diye ana tayyip edici deva karıştırılmasına lüzum olur. Bazen de devanın uzak bir uzva icrayı tesir etmesi matlup olur. O uzak uzva varıncaya kadar birinci ve ikinci hazımlar devanın kuvvetini bozar diye korkulur. O cihetle bu tegayyürden devayı saklamak için bu birinci ve ikinci hazımlardan müteessir olmayan başka bir devayı bu devaya karıştırmak icab eder. Ta ki ilaç olan deva kuvveti baki olduğu halde salimen hastalık yerine ulaşsın. Tiryaklı devalara onun için afyon konur. Bazı kere hastalığın devasına başka bir deva katmaktan garaz ilaç olan devayı hastalık yerine ulaştırmaktır. Kâfur kurslarına safran konması onun içindir. Zira safran ol kursların devalarını kalbe ulaştırır… Bazı defa dahi biz devanın geçeceği yerde o devanın ameli üstün ve çok olması için az durmasını isteriz. Lakin o devanın nüfuzu çabuk olmakla durmaz ve çabuk geçip ameli tam olmazsa o devaya tehir edici ve hapsedici deva katarız. Onun hepsi ile geçeceği yerde veçhi mezkur üzere durmakla onlara faydası tam olur. Açıcı devaların ekserisi karaciğerde durmaz ve serian nüfuz edip karaciğeri hilaf cihetine cazip bir deva katılır. Mesela açıcı devaya biraz turp katılır. Açıcı deva kendi kuvveti dolayısı ile karaciğerden çabuk nüfuz etmek istedikte biraz turp onu mide ağzına çeker ve açıcı

deva iki kuvvet arasında şaşırıp bu şaşırma müddetinde durur. Bu durma esnasında tesir edip karaciğeri düzeltir ve sonra nüfuz eder" (Ünver 1937).

2.11.2 İbn-i Sina'ya göre epilepsi (Sar'a) hastalığı

İbn-i Sina tarafından yazılan El-Kânûn Fi't-Tıbb isimli eserde sar'a (epilepsi) hastalığı ile ilgili olarak ifade edilen bazı bölümler şu şekildedir: "Sar'a bir hastalıktır; nefsani ruhla ilgili organları, yani his ve hareket organlarının fonksiyonlarını yapmasını engeller. O hastalığa yakalanan kişinin beyni bağlantılarını tam yapamaz. Hastalığın sebebi ruhun gidiş yolunda tamamlanmamış tıkanıklıklar olur. Saranın çoğu beynin karıncıklarından ön karıncıkta bozukluk oluştuğunda titremenin her türlüsü için gerekli olan olgunlaşmamış tıkanıklıkların oluşması ile olur. Zira doluluk bozukluğu, his ve hareket kuvvetlerinin beynin ön karıncığına ve diğer organlara nüfuzuna engel olur. Sarada titreme bütün organlarda olup, kişinin her tarafı titrer. Tıkanıklığın verdiği eziyeti, sıkıntıyı defetmek için bu hastalıkta beyin tutulur, gerilir…" "…Hippokrates saralı koyunların beyinlerinin açılıp bakıldığında, çoğunlukla kötü mizaçlı rutubet görüleceğini ve yara olduğunu söylemiştir. Beyinde olan saranın sebeplerinin tamamı sindirim zaafından ortaya çıkar. İlkin sindirim zayıf olur. Bunun gibi kişilerde sara görülür. Daha sonra o sebepten beynin maddesinde (cevherinde) ve çevresinde fevkalade kötü mizaçtan rutubet olur. Bu rutubet beyin zarlarında da bulunur. Bu tip bir safra hafif bir saraya sebep olur. Sevdadan kaynaklanan sara daha şiddetlidir; sıkça görülür. Sevdavi kötü balgamın yukarı çıkması zararlıdır. Çünkü sevdavi balgam ruhun geçiş deliklerini sağlam ve güçlü bir şekilde tıkar. Bu tip tıkanıklık görülen kişide bu madde öldürücü olur. Eğer ağrı nöbetleri sık sık görülüyorsa bu tip baş ağrılarında sara öldürücü olur." "…Çocuğa arız olan saranın tedavisi kolay ve hafiftir. Bu hastalık buluğa erdikten sonra kaybolur. Eğer kötü tedbirle ve ilaçlarla sara güçlendirilirse, hata edilmiş olunur. Bazı kere sara gençlikte arız olur. Eğer yirmi beş yaşından sonra gençlikte oluşup sebebi de beyinde olursa, özellikle sebebi beynin cevherinde ise saranın atlatılması zordur; iyi olmaz. Ona ilacın yararı, sara nöbetlerinin eziyetini biraz azaltmak ve nöbet aralarını uzatmak şeklinde olur. Hippokrates dedi ki: "Bunun gibi sara hastalarında sara iyileşemez, kalıcıdır, hasta saradan kurtulamaz…" El Kanun Fi't-

Tıbb adlı eserinde sara (epilepsi) hastalığı ile ilgili daha ayrıntılı ifadeler mevcuttur (Kâhya 2014).

2.11.3 Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun hayatı ve eserleri

Fatih Sultan Mehmet Han döneminin (1451-1481) ünlü hekimlerinden biri olan Şerefeddin Sabuncuoğlu, Miladi 1385 (Hicri 787) yılında Amasya'da dünyaya gelmiş olup Amasya Darüşşifası'nda yaklaşık ondört yıl boyunca hekimlik yapmış ve öğrenci yetiştirmiştir. Arapça ve Farsça'yı çok iyi bilen, Türk ve dünya tıp bilimine önemli katkıları olan kaynak niteliğine sahip birçok eser kaleme almıştır. Bu eserlerden en önemlileri Akrabadin çevirisi, Cerrâhiyyetü'l-Hâniyye ve Mücerreb-Name'dir (Canda 2005, Uzel 2004).

Şerefeddin Sabuncuoğlu, uzun yıllar hekimlik yaptıktan sonra kırk iki yaşında iken Zahire-i Harzemşahi kitabının sonundaki Akrabadin kısmını Türkçe'ye tercüme ederek kitaba "Terceme-i Akrabadin" adını vermiştir (Baylav 1953). Bu kitapta ilaçların hazırlanma yöntemleri, o dönemde tıp biliminde hastalık patogenezini açıklayan "Dört Humor Teorisi"ne göre düzenlenmiştir. Basit ve birleşik droglar, macunlar, tabletler, tozlar, şuruplar, gargaralar, yağlar ve merhemlerin yapılışları ile hangi tür hastalıkların tedavisinde kullanıldığı detaylı bir şekilde anlatılmıştır **(Şekil 2.19)** (Uzel 2004).

"Cerrâhiyyetü'l-Hâniyye" isimli eser ise Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun 1465'te yazdığı dünyaca tanınmış ilk cerrahi ders kitabı niteliğini taşımaktadır. Cerrahi işlemler, insizyonlar ve cerrahi araçları içeren Türk-İslam Tıp literatüründeki ilk kitap olarak kabul edilmektedir. Bu eserinde Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun Hipokrat, Galen, Albucasis gibi birçok bilim adamlarından alıntı yaptığı belirtilmiştir (Batırel ve Yüksel 2014). Bu kitapta ayrıca resimlerle betimlenen cerrahlıkla ilgili bilgilere yer verilmişken aynı zamanda cerrahi tedavi sırasında kullanılan ilaçlardan da bahsedilmiştir (Şen 2016).



Şekil 2.19 Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun "Cerrahiyetü'l-Haniyye" isimli kitabı

Şerefeddin Sabuncuoğlu bilgi ve tecrübe birikimiyle 85 yaşında Amasya'daki hekim çevresinin isteği ile "Mücerreb-name" (1468) adlı kitabını yazdıktan bir süre sonra vefat etmiştir. "Mücerreb-name" isimli eserinin günümüz Türkçesindeki karşılığı "Sınanmış Tedavi Yöntemleri Kitabı" anlamına gelmektedir. Şerefeddin Sabuncuoğlu bu eserinde tecrübe ettiği tedavi yöntemleri ve etkili ilaçların hazırlanış ve kullanımlarına dair pek çok bilgiyi derlemiştir. Galen geleneğine uygun olan hayvan deneylerini yaptığı, insanlar üzerinde yapılacak deneylerin riskli olabileceğinden dolayı tehlikeli hatta öldürücü olabilecek bir yılan zehrini kendi üzerinde denediği bildirilmiştir (Canda 2005). Bu eserinde ayrıca "Matiere Medicale" isimli kitaptan da söz edilmektedir. Bu yazma kitabın birer nüshası İstanbul Üniversitesi Kütüphanesinde "T.Y. 7071" kayıt numarası ile bulunurken diğer nüshası Süleymaniye Kütüphanesi Hamidiye 104372 kayıt numarası ile muhafaza edilmektedir (Demirhan Erdemir 2007). Sabuncuoğlu "Mücerreb-nâme" isimli eserini bir ilaç rehberi (farmakope) niteliğinde ve ilaçların kullanılış şekillerine göre 17 ayrı başlık altında toplayarak yazmıştır. Bu sıralanış, daha önce yazılan eserlerde rastlanan baştan ayağa doğru sıralanışın tersine, o dönemde en çok kullanılan ilaçlara öncelik verilerek düzenlenmiştir (Şar ve Süveren 2006).

Sabuncuoğlu'nun "Mücerreb-name" isimli eserinde yer alan tiryakların hayvanlar ve kendi üzerinde denedikten sonra hastalara tavsiye ettiği bildirilmiş olup kendi üzerinde yaptığı deneyi şu şekilde ifade etmiştir: "… bir gün bir yılancı geldi, bir kuvvetli ef'a (engerek) yılanım vardır diyerek övdü. Daha önce ben bu tiryâktan yemiştim, git ef'anı getir dedim. Gitti yılanı getirdi. Elinden alıp sol elimin orta parmağına tuttum, ısırttım. Ondan sonra bu tiryâktan şerbet yapıp içtim ve yılanın ısırdığı yere de tiryâktan sürdüm. Zehirin etki süresi içinde ne parmağımda ne de vücudumda herhangi bir değişiklik olmadı…". Şerefeddîn Sabuncuoğlu, yaptığı bu uygulama ile kendi hayatını ortaya koymuş ve tedavide kullandığı ilacın güvenirliliğini kanıtlamıştır. Bunun dışında, tiryâkların tazeliğini ve tedavideki etkinliğini ölçmek amacıyla hayvanlar üzerinde de deneysel çalışmalarda bulunmuştur. Eserinde Tiryâk-ı Fârûk'un yılan zehrine karşı etkili olup olmadığını saptamak amacıyla horoz üzerinde yaptığı deneyi ise şu şekilde ifade etmiştir: "Bir gün gördüm, bir havi geldi. Bir iyi kuvvetli ef'a yılanım vardır diye. Öyle olsa ol kişiye eyittm (dedim). Benim kuvvetli bir tiryâkım vardır, var ol ef'anı getir, ol tiryâkı tecrübe edelim dedim. Ol kişi vardı. Ol yılanı getirdi. Gördüm bir semihnak ef'adır. Şöyle ki zehiri dişlerinin dibinde eski inci tanesi gibi durur. Ol saat bir horoz hazır edip bir budunu yoldum. Yününü giderdim. Ol ef'aya ol horozu tutturdum, üç kere ısırdı. Bu tiryâktan bir pare ol horozun boğazından aşağı soktum. Ol horozu bir hücreye bıraktım. Bir zaman sonra geldim, horozu tuttum. Buduna nazar ettim, gördüm ki ol horozun ol yılan ısırdığı budu yeşil yaprağın rengine dönmüş, bu hali göriçek şüpheye vardım ki tiryâkı az vermişim mukavemet etmedi diye. Öyle olsa ol horozu yine höcreye bıraktım. Ertesi gün geldim, gördüm, horoz banlar ve gezer öyle olsa ol horozu tuttum. Ol yılanın urduğu buduna nazar ettim, gördüm, kim ol yeşillik gitmiş, ağarmış. Ama yılanın dişleri yeri kızılca olmuş. Andan sonra tiryâkın baki tecrübelerinden dahi ettim. Tiryâk-ı Fârûk'tan mecmu faidesini bu terkibde buldum" (Uzel ve Süveren 1999).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Bitki örneklerinin toplanması, teşhisi ve üretimde kullanılan hammaddeler

Bu çalışmada bitkisel materyal olarak, Türkiye'de doğal olarak yetişen *Scilla maritima* kurutulmuş soğan kısımları, *Inula helenium, Aristolochia clematitis ve Gentiana lutea* kurutulmuş kökleri, *Laurus nobilis* kurutulmuş tohumları, *Commiphora molmol* zamkı kullanılmıştır **(Çizelge 3.1)**.

Çizelge 3.1 Bitkilerin toplandığı lokaliteler

Bitki Türü	**Lokalite**	**Toplanma Tarihi**	**Toplayan**	**Teşhis Eden**
Scilla maritima	C3, Antalya, Kemer, 3 km ilerisi, Aslanbucak mah. Kuzdere caddesi, Kemer Orman Deposu mevkii, 30 m	15.06.2016	G. Çoksarı	G. Yılmaz M. U. Özbek
Inula helenium	A8, Erzurum, Mescit Dağları, Tortum Çatal Dere Köyü, İspir-Tortum Sınırı, Tortumdan 120 km kuzey hattı	20.08.2016	G. Çoksarı	G. Yılmaz M. U. Özbek
Gentiana lutea	B2, Kütahya, Domaniç, Alagöz Orman Şefliği, Çiçek Alanı Mevkii, 1800 m	10.09.2016	G. Çoksarı	G. Yılmaz M. U. Özbek
Aristolochia clematitis	A2, Bursa, Karacabey, Bakacak Çiftliği, Nilüfer Nehri kıyısı, 100 m	18.09.2017	G. Çoksarı	G. Yılmaz M. U. Özbek
Laurus nobilis	A2, Bursa, Karacabey, Bakacak Çiftliği, Nilüfer Nehri kıyısı, 100 m	18.09.2017	G. Çoksarı	G. Yılmaz M. U. Özbek

Commiphora molmol (mürr) İspanya'dan (Naturey) 2017 yılının Eylül ayında, bitkisel karışımların üretiminde kullanılan çiçek balı Balparmak firmasından 2016 yılı Temmuz ayında, üzüm şırasının eldesi için kullanılan Kalecik Karası üzüm çeşidi Ankara Üniversitesi Kalecik Üretim tesislerinden 2016 yılı Eylül ayında, üzüm sirkesi Atatürk Orman Çiftliği'nden 2016 yılı Eylül ayında temin edilmiştir.

Avrupa dillerinde "Avecenna" olarak tanınan İbn-i Sina tarafından yazılan "El-Kânûn fi't-Tıbb" isimli eser 18. yy'da Tokatlı Mustafa Efendi tarafından Türkçe'ye çevrilmiştir. İstanbul'da Ragıp Paşa Kütüphanesi'nde talik hattı ile yazılmış olan, Topkapı Sarayı'nda nesih hattı ile istinsah edilmiş diğer biri de Çarşamba'da Murat Molla Kütüphanesi'nde bulunmaktadır. Fihristi olması açısından Topkapı Sarayı'ndaki

nüsha önem arz etmektedir. Topkapı Sarayı'nda bulunan nüsha Bağdat Köşkü Kütüphanesi'nde 342 numarada kayıtlıdır. Büyük bir cilttir. 1792 sayfadır. 41 satırlı bir taliktir (Ünver 1955). Fihristi olması açısından çalışmamızda Topkapı Sarayı'nda bulunan Tokatlı Mustafa Efendi tarafından Osmanlı Türkçe'si olan nüshadan (1766) günümüz Türkçe'sine ilgili bölümler çevrilmiştir. Roma baskısı olan Arapça nüsha (1593) ve Prof. Dr. Esin Kâhya tarafından yapılan Türkçe tercümesinden yararlanılmıştır. Bitkisel drogların günümüzde kullanılan Latince karşılığı için farklı kitap ve sözlüklerden yararlanılmıştır (Baytop 1999, Baytop 2007, Bedevian 2006, Tuncer 1974, Kâhya 2010, Kâhya 2011, Uzel ve Süveren 1999, Amiri vd. 2013, Ziaei vd. 2016, Rashid vd. 2015, Sahranavard vd. 2014, Kahl 2010, Bayan vd. 2013, Pathak vd. 2012).

3.1.2 Bitkisel karışımların hazırlanması

3.1.2.1 Ada soğanı sirkesi (ASS)'nin hazırlanışı

İbn-i Sina'nın "El-Kânûn fi't-Tıbb" adlı eserinde epilepsi (sar'a) hastalığını tedavi ettiği yazılı olan Adasoğanı sirkesi, *Scilla maritima* (unsul, ışkıl, ada soğanı) kurutulmuş yaprakları ve sirke ile hazırlanmıştır. Rotavapor ile çözücü uzaklaştırılarak ekstre haline getirilmiştir. (Tokatlı Mustafa 1766).

3.1.2.2 Şarab-ı raşen (ŞR, Andız otu şarabı) hazırlanışı

Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun Mücerrebname adlı eserinde epilepsi (sar'a) hastalığını tedavi ettiği yazılı olan Şarab-ı Raşen, toz haline getirilen *Inula helenium* (rasen andız otu) kökleri ve Kalecik Karası üzüm şırası ile hazırlanmıştır. Rotavapor ile çözücü uzaklaştırılarak ekstre haline getirilmiştir. (Uzel ve Süveren 1999) **(Şekil 3.1).**



Şekil 3.1 Çalkalayıcılı alkol fermantasyon düzeneği

3.1.2.3 Tiryakül erbaa (TE) karışımının hazırlanışı

İbn-i Sina'nın El-Kanun Fi't-Tıbb eserinde epilepsi (sar'a) hastalığını tedavi ettiği yazılı olan Tiryakül Erbaa tarifinde Habbü'l gar (Defne, *Laurus nobilis* tohumları), Centiyânâ (Gentiyan, *Gentiana lutea* kökleri) Mürr (Mürsafi, *Commiphora molmol* zamkı), Zerâvendî tavil (Loğusaotu, Zeravent, *Aristolochia longa* kökleri) drogları ve bal içermektedir (Tokatlı Mustafa 1766). Ancak ülkemizde *Aristolochia longa* yetişmediğinden *Aristolochia clematitis* kökleri kullanılmıştır Toz edilen bitkisel materyaller kullanılarak bal ve su ile karıştırılıp hareketli maserasyon ile oda sıcaklığında sulu ekstre hazırlanmıştır. Liyofilizatör ile kuru ekstre haline getirilmiştir.

3.2 Yöntem

3.2.1 Kimyasal bileşim yöntemleri

3.2.1.1 Toplam su tayini

Toz haline getirilen kurutulmuş bitki ve ekstrelerin her birinden 1 g tartılıp 105±2ºC'ye ayarlı etüvde sabit tartıma getirilen numune kaplarına alınmıştır. Ardından 105±2ºC'ye ayarlı etüvde yaklaşık 18 saat tutulmuştur. Örnekler etüvden çıkarıldıktan sonta desikatörde oda sıcaklığına gelene kadar bekletilip daha sonra tartılarak ağırlık kaybı prensibine göre %su oranı hesaplanmıştır (Anonymous 1990).

3.2.1.2 Protein tayini

Toz haline getirilen kurutulmuş bitki ve ekstrelerin protein miktarı analizi Dumas yöntemine göre gerçekleştirilmiştir. Bu yönteminde gıda maddelerinin bir fırında yakılmasıyla tüm azot (N) formlarının azot dioksit gazlarına (NO_2) dönüştürülmesi ve daha sonra bu gazların, elemental azota indirgenmesi (N_2) ve bu azotun termal iletkenlik yöntemleri ile miktarının belirlenmesidir. Protein miktarları ise, bulunan azot miktarları ile protein çevirme faktörünün çarpılması sonucunda elde edilmiştir (Anonymous 1996).

3.2.1.3 Toplam kül tayini

Örneklerden yaklaşık 1 g alınarak daha önceden sabit tartıma getirilmiş olan porselen krozelere tartıldıktan sonra 900±2ºC'deki kül fırınında yakılarak toplam kül miktarı (%) ağırlık kaybı prensibine göre belirlenmiştir (Anonymous 2000).

3.2.1.4 pH tayini

Her bir örneğin pH'sı, dijital pH-metre (InoLab pH 720, Germany) yardımıyla ölçülmüştür (Anonymous 2000).

3.2.1.5 Toplam fenolik madde miktarı tayini

Toplam fenolik madde miktarını tayin etmek için Singleton ve Rossi (1965) modifiye ettiği Folin-Ciocalteau metodu kullanılmıştır. Bitki ekstreleri tartılıp, konsantrasyon 2 mg/ml olacak şekilde metanolde çözülmüştür. Daha sonra örnekten 20 µl alınıp, üzerine sırasıyla 1580 µl distile su, 100 µl Folin-Ciocalteau reaktifi (Sigma) ve 300 µl %20'lik sodyum karbonat (Na_2CO_3) çözeltisi eklenmiştir. Diğer taraftan kalibrasyon eğrisini oluşturabilmek amacıyla 50 mg/ml, 100 mg/ml, 150mg/ml, 250 mg/ml, 500 mg/ml konsantrasyonlarda gallik asit çözeltileri hazırlanmış ve örnek yerine gallik asit çözeltileri konularak diğer çözeltiler aynen ilave edilmiştir. Tüm tüpler 40°C'de 30

dakika inkübe edilmiştir. Süre sonunda absorbanslar 765 nm dalga boyunda kör olarak kullanılan metanole karsı spektrofotometrede (Shimadzu UV Visible spektrofotometre) okunmuştur. Her örnek 2 tekerrürlü ve 3 paralelli olarak çalışılmıştır. Örneğin ortalama absorbansından, gallik asit kalibrasyon çözeltileri yardımıyla hazırlanan kalibrasyon eğrisine göre, toplam fenol konsantrasyonu gallik asit eşdeğeri olarak hesaplanmış ve ekstrenin toplam fenol miktarı istatistiksel olarak incelenmiştir, sonuçlar mg/g ekstre ± standart sapma olarak verilmiştir.

3.2.1.6 Ekstrelerde LC-MS-MS yöntemi ile fenolik maddelerin teşhisi ve miktar tayini

3.2.1.6.1 Ekstrelerin eldesi

0.5 gram civarında toz bitki örneği 100 ml balon joje içinde 15 dakika süreyle 80 ml metanol ile ultrasonik banyoda ekstre haline getirilmiştir. Sonra tekrar metanol (Sigma-Aldrich) ile seyreltilerek hacim 100 ml'ye tamamlanmıştır. Gözle görülür bitki parçacıkları çöktükten sonra çözelti 0.45 µ membran filtreden süzülmüş ve LC-MS-MS analizi için viyallere aktarılmıştır.

3.2.1.6.2 Standart çözeltilerinin hazırlanması

Standartlar (rutin, kersetin, p-kumarik asit, klorojenik asit, kafeik asit, prosillaridin, sillaren A) (Sigma-Aldrich) 0.005 - 0.01 - 0.025 - 0.05 - 0.1 - 0.2 - 0.5 - 1 - 2- 5 - 10 ppm olacak şekilde metanolde (Sigma-Aldrich) hazırlanmıştır.

3.2.1.6.3 Analiz yöntemi

Fenolik madde miktar tayini ODTÜ Moleküler Biyoloji-Biyoteknoloji Araştırma ve Geliştirme Merkezi, Kütle Spektroskopisi Laboratuvarı'nda AGILENT 1200 Serisi HPLC ile birleştirilmiş Agilent 6460 Triple Quadrupole System (ESI+Agilent Jet Stream) ile yapılmıştır.

Agilent 1200 HPLC'de, Zorbax SB-C18 (2.1 x 50 mm x 1.8 µ) kolon, Solvent A: 0.05 %Formik Asit + 5 mM Amonyum Format, Solvent B: Metanol (MS grade, Merck), enjeksiyon hacmi 5 µL, kolon sıcaklığı 35°C, akış hızı 0.5 ml/dk, gradient olarak yapılmıştır.

Agilent 6460 Triple Quadrupole System (ESI+Agilent Jet Stream)'de gaz akışı 10 ml/dk, gaz sıcaklığı 350°C olarak ayarlanmıştır.

3.2.2 Elektrodöndürme çalışmalarına ait yöntemler

3.2.2.1 Elektrodöndürme cihazına beslenen çözeltilerin hazırlanması

Sampath vd. (2014) tarafından uygulanan yöntem modifiye edilmiştir. PLGA (Poly D,L-lactide-*co*-glycolide, Sigma-Aldrich, lactide:glycolide 50:50, mol wt 75000) kloroformda farklı konsantrasyonlarda (%0.5, %4, %8, %12) manyetik karıştırıcıda 100 rpm'de 2 saat süre ile çözündürülmüştür. Elektrodöndürme cihazında nanolif oluşumu için PLGA konsatrasyonu tespit edilmiştir.

Nanolif üretimi için en uygun olan konsantrasyondaki PLGA (%12'lik) kloroform içerisinde çözündürülmüştür. Polimer:ekstre oranı 10:1 olarak ayarlanmıştır. Kloroformlu PLGA çözeltisi, ASS ekstresi su/kloroform (2/3) ve span 80 ile ultratoraks aracılığıyla homojenize edilmiştir.

3.2.2.2 Elektrodöndürme cihazına beslenen çözeltilerin reolojik karakterizasyonu

PLGA, kloroformda farklı konsatrasyonlarda (%0.5, %4, %8, %12) manyetik karıştırıcı kullanılarak 100 rpm'de 2 saat süre ile çözündürülmüştür. Besleme solüsyonlarının viskozite ölçümleri, bir paralel plaka sensörü (dia 35 mm, aralık 1 mm) içeren reometre (Haake Rheostress1, Almanya) ile 25ºC'de gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, Oswalt de vaale (güç yasası) modeli kullanılarak modellenmiştir (Okutan vd. 2014).

3.2.2.3 Poly (D,L-lactic-co-glycolic acid) (PLGA)-*Scilla maritima* sirkeli ekstre çözeltisi ile tek eksenli nanolif üretimi

Sampath vd. (2014) tarafından uygulanan yöntem modifiye edilmiştir. Elektrodöndürme cihazında (İnovenso, NE100, Türkiye) nanolif üretimi için çözeltilerin besleme hızı 0.7 ml/sa, voltaj değeri i 17 kV, nanoliflerin toplanacağı plakanın besleme ucuna uzaklığı 7 cm olarak ayarlanmış ve 21G iğne kullanılmıştır.

3.2.2.4 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile nanoliflerin görüntülenmesi

İstanbul Teknik Üniversitesi'nde Tescan Vega 3 Tungsten filament cihazında SEM (Scanning Electron Microscobe) görüntüleri alınmıştır. Örnekler elektron mikroskobunda incelenmeden önce 2 nm kalınlığında Au-Pt kaplama yapılmıştır. Yüksek vakumda ve secondary electron dedektöründe inceleme yapılmıştır. 2500, 5000 ve 10,000 kez büyütme ile görüntü alınmıştır. Her bir deneme için, SEM görüntülerinde rastgele 60 farklı fiber çaplarının ortalamaları alınmıştır (Calisir vd. 2016).

3.2.2.5 Enkapsülasyon etkinlik yöntemi

PLGA-ASS ekstresi içeren nanofiberler 1cmx1cm olacak şekilde kesilmiş ve 1 ml metanol içerisinde 12 saat bekletilmiştir. Daha sonra metanol uzaklaştırılarak 1ml taze metanol ilave edilmiştir. Bu ektraksiyon prosedürü 4 kez tekrarlanmıştır. AGILENT 1200 Serisi HPLC ile birleştirilmiş Agilent 6460 Triple Quadrupole System (ESI+Agilent Jet Stream) ile yapılmıştır. Agilent 1200 HPLC'de, Zorbax SB-C18 (2.1 x 50 mm x 1.8 µ) kolon, Solvent A: 0.05 %Formik Asit + 5 mM Amonyum Format, Solvent B: Metanol (MS grade, Merck), enjeksiyon hacmi 5 µL, kolon sıcaklığı 35°C, akış hızı 0.5 ml/dk, gradient olarak yapılmıştır. Agilent 6460 Triple Quadrupole System (ESI+Agilent Jet Stream)'de gaz akışı 10 ml/dk, gaz sıcaklığı 350°C olarak ayarlanmıştır. Ekstre içerisinde bulunan kafeik aside göre enkapsülasyon etkinliği hesaplanmıştır (Bauquier vd. 2016).

Enkapsülasyon etkinliği (%EE) aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır:

%EE = [(Teorik toplam kafeik asit konsantrasyonu-enkapsüle olmayan sıvı faza geçen kafeik asit konsantrasyonu) / teorik toplam kafeik asit konsantrasyonu] ×100

3.2.2.6 In vitro kontrollü salım yöntemi

PLGA-ASS ekstresi içeren nanofiberler 1cmx1cm olacak şekilde kesilmiştir. 37ºC'lik su banyosunda tüplerde 1ml yapay serebrospinal sıvı (0.001 M fosfat tampon içinde %0.866 NaCl, %0.0224 KCl, %0.0164 $MgCl_26H_2O$ ve %0.0206 $CaCl_2.2H_2O$) içerisinde inkübe edilmiş (pH 7.4), 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatte numune alınarak LC-MS-MS'de numunedeki rutin, kersetin, p-kumarik asit, klorojenik asit, kafeik asit, prosillaridin ve Scillaren A miktarları tespit edilmiştir. AGILENT 1200 Serisi HPLC ile birleştirilmiş Agilent 6460 Triple Quadrupole System (ESI+Agilent Jet Stream) ile yapılmıştır. Agilent 1200 HPLC'de, Zorbax SB-C18 (2.1 x 50 mm x 1.8 µ) kolon, Solvent A: 0.05 %Formik Asit + 5 mM Amonyum Format, Solvent B: Metanol (MS grade, Merck), enjeksiyon hacmi 5 µL, kolon sıcaklığı 35°C, akış hızı 0.5 ml/dk, gradient olarak yapılmıştır. Agilent 6460 Triple Quadrupole System (ESI+Agilent Jet Stream)'de gaz akışı 10 ml/dk, gaz sıcaklığı 350°C olarak ayarlanmıştır. Ekstre içerisinde bulunan kafeik aside göre hesaplama yapılmıştır (Bauquier vd. 2016).

3.2.3 Biyolojik aktivite yöntemleri

3.2.3.1 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikal süpürücü aktivite tayini

Deneyde kullanılan DPPH, serbest bir radikal olup, ortaklanmamış bir elektronu nedeniyle 517 nm dalga boyunda yüksek absorbsiyon verir. Yöntem Marsden S. Blois (1958) tarafından bulunmuştur ve Hatano tarafından modifiye edilmiştir. Ekstrelerden 0.25 mg/ml, 0.125 mg/ml ve 0.0625 mg/ml ve DPPH stok çözeltisi $6x10^{-5}$ mol/L konsantrasyonda olacak şekilde gerekli miktarlar tartılmış ve metanol içerisinde çözülmüştür. Örneklerden deney tüplerine mikropipet ile 300 µl alınarak üzerlerine 2700 µl DPPH çözeltisi eklenmiştir. Ardından tüpler oda sıcaklığında, karanlıkta 20 dakika süreyle bekletilmiştir. Süre sonunda örneklerin absorbansı 517 nm dalga

boyunda kör olarak metanole karşı spektrofotometrede (Shimadzu UV-Visible spektrofotometre) okunmuştur. Örneklerin DPPH serbest radikaline karşı %inhibisyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır. Her örnek 2 tekerrürlü ve 3 paralelli olarak çalışılmıştır. %süpürücü etkileri ve IC_{50} değerleri istatistiksel olarak incelenmiştir.

%İnhibisyon = [(A1 – A2) / A1] x 100

A1 = DPPH stok çözeltisinin 517 nm dalga boyunda okunan absorbansı.
A2 = Örnek çözeltilerinin 517 nm dalga boyunda okunan absorbansı.

3.2.3.2 Pentilenterazol ile akut epileptik model oluşturma

Deney grupları ve PTZ protokolü aşağıdaki gibi oluşturulmuştur;

I. SF grubu: Kontrol grubundaki ratlara 1 ml/kg olacak biçimde, %0.9 NaCl çözeltisi intraperitonal olarak enjekte edildi. Ancak PTZ enjeksiyonu yapılmadı.

II. PTZ grubu: Her bir rat için PTZ (pentilentetrazol) (Sigma, Aldrich) 50mg/kg olacak şekilde %0.9 NaCl çözeltisinde çözüldü ve i.p. olarak enjekte edildi. Ratlar her bir PTZ enjeksiyonundan sonra 30 dk boyunca gözlendi ve video kaydı alındı. Miyoklonik nöbet (latans) başlangıç zamanı, tonik klonik nöbet başlangıç zamanı, tonik klonik nöbet süresi, toplam motor süresi, nöbet dereceleri tespit edildi.

III. PTZ + Tiryakül Erbaa grubu: Bu gruptaki ratlara, Tiryakül Erbaa karışımının liyofilize ekstresi 70,140 ve 250 mg/kg dozunda %0.9 NaCl çözeltisinde çözüldü ve i.p. olarak enjekte edildi. Karışım uygulandıktan 15 dakika sonra PTZ (50mg/kg**)** enjekte edildi. 30 dk boyunca gözlendi ve video kaydı alındı. Miyoklonik nöbet (latans) başlangıç zamanı, tonik klonik nöbet başlangıç zamanı, tonik klonik nöbet süresi, toplam motor süresi, nöbet dereceleri tespit edildi.

IV. PTZ + Şarab-ı Raşen grubu: Bu gruptaki ratlara, Şarab-ı Raşen ekstresi 150 ve 300 mg/kg dozunda %0.9 NaCl çözeltisinde çözüldü ve i.p. olarak enjekte edildi. Karışım uygulandıktan 15 dakika sonra PTZ (50mg/kg**)** enjekte edildi**.** 30 dk boyunca gözlendi ve video kaydı alındı. Miyoklonik nöbet (latans) başlangıç zamanı, tonik

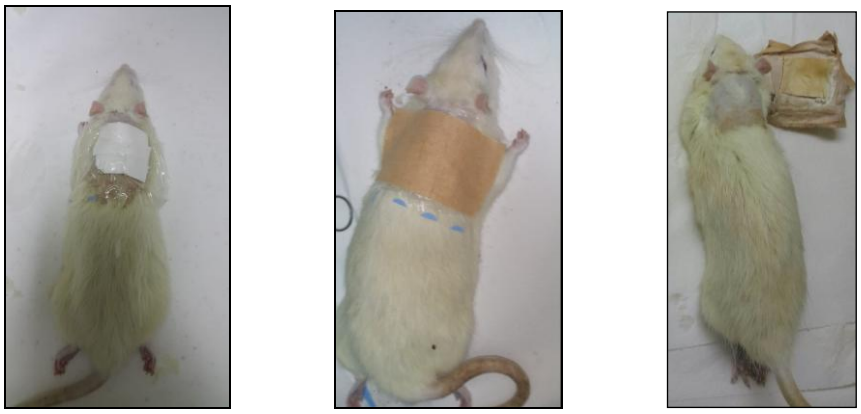
klonik nöbet başlangıç zamanı, tonik klonik nöbet süresi, toplam motor süresi, nöbet dereceleri tespit edildi.

V. PTZ + Ada Soğanı Sirkesi grubu: Bu gruptaki ratlara, ada soğanı sirke ekstresi 100 ve 300 mg/kg dozunda %0.9 NaCl çözeltisinde çözüldü ve i.p. olarak enjekte edildi. Karışım uygulandıktan 15 dakika sonra PTZ (50mg/kg**)** enjekte edildi. 30 dk boyunca gözlendi ve video kaydı alındı. Miyoklonik nöbet (latans) başlangıç zamanı, tonik klonik nöbet başlangıç zamanı, tonik klonik nöbet süresi, toplam motor süresi, nöbet dereceleri tespit edildi **(Şekil 3.2)**.



Şekil 3.2 Antiepileptik aktivite çalışmalarında kullanılan Wistar Albino Sıçan

VI. PTZ + Nanofiber grubu: Nöbetlerde en etkili olan bitkisel karışım tespit edildikten sonra kan beyin bariyerini geçebilme özelliği olan PLGA (Poli D,L-laktik-ko-glikolik asit) (Sigma-Aldrich) ile ada soğanı sirke ekstresi 100 mg/kg dozunda emülsiyon haline getirildi. Elektrospin tekniği ile nanofiber elde edildi. PLGA+ada soğanı sirke ekstresi içeren bantlar ratların boyun kısmı tıraş edildikten sonra yapıştırıldı. 72 saat sonra PTZ (50mg/kg**)** %0.9 NaCl çözeltisinde çözüldü ve i.p. olarak enjekte edildi. 30 dk boyunca gözlendi ve video kaydı alındı. Miyoklonik nöbet (latans) başlangıç zamanı, tonik klonik nöbet başlangıç zamanı, tonik klonik nöbet süresi, toplam motor süresi, nöbet dereceleri tespit edildi. **(Şekil 3.3)**



Şekil 3.3 Ada soğanı sirke ekstresi (ASSE) yüklü PLGA nanofiberlerin Wistar Albino Sıçanların boyun bölgesine uygulanışı

Tüm ratlar için her PTZ enjeksiyonundan sonra 30 dk boyunca miyoklonik nöbet (latans) başlangıç zamanı, tonik klonik nöbet başlangıç zamanı, tonik klonik nöbet süresi, toplam motor süresi, nöbet dereceleri tespit edildi. Nöbetler aşağıdaki gibi skorlandırıldı (İlhan vd. 2005).

- **Evre 0:** Nöbet yok
- **Evre 1:** Jeneralize miyoklonik jerk (bir kasın geçici olarak kasılıp sarsılması)
- **Evre 2:** Doğrulma kaybının eşlik etmediği jeneralize klonik nöbet
- **Evre 3:** Doğrulma kaybının eşlik ettiği jeneralize klonik nöbet
- **Evre 4:** Ön ekstremite tonusu ile doğrulma kaybı
- **Evre 5:** Arka ekstremite tonusu ile doğrulma refleksinin kaybı.

Çalışmamızda 3-4 aylık yaşta olan ve ağırlıkları 400-430 gr arasında değişen, 70 adet erişkin erkek Wistar- Albino sıçan kullanıldı. Hayvanlar, 12 saat karanlık-12 saat aydınlık döngüsüne uygun olarak, sabit ısılı bir odada (21°C), laboratuvar sıçan yemi ve şebeke suyu kullanılarak, serbest yem ve su alımı sağlanarak İstanbul Üniversitesi EDEHAB'da barındırıldı. Çalışma için gerekli etik izin, İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 11.10.2019 tarih ve 05 sayılı toplantısında görüşülmüş olup 2019/05 sayılı etik kurul onay raporu ile alındı **(Ek 1)**.

3.2.4 İstatistik analizler

Verilerin istatistiksel analizi için Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Gruplar arası farkın çoklu karşılaştırılması için Tukey çoklu karşılaştırma testinden yararlanılmıştır. Veriler "ortalama ± S.E.M." olarak ifade edilmiş olup istatiksel anlamlılık derecesi $*p<0,05$ olarak kabul edilmiştir (Agarwall vd. 2011).

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1 Kimyasal Bileşime Ait Bulgular

4.1.1 Genel kimyasal bileşime ait bulgular

Araştırma materyali olan karışımların üretiminde kullanılan *Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Inula helenium, Scilla maritima* ve *Laurus nobilis*'in ortalama su (%) miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.1**'de verilmiştir.

Çizelge 4.1 Karışımların üretiminde kullanılan *Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Inula helenium, Scilla maritima* ve *Laurus nobilis*'in su (%) miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları

Varyasyon Kaynakları	N	Su (%)
Aristolochia clematitis	6	$9.60^{b} \pm 0.069$
Commiphora molmol	6	$13.78^{a} \pm 0.085$
Gentiana lutea	6	$8.76^{d} \pm 0.016$
Inula helenium	6	$9.20^{c} \pm 0.172$
Laurus nobilis	6	$8.00^{e} \pm 0.213$
Scilla maritima	6	$9.60^{b} \pm 0.341$

$^{a-e}$ *Aynı sütunda farklı harflerle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak birbirinden farklıdır.*

Çizelge 4.1'e göre bitkisel karışımların üretiminde kullanılan kurutulmuş bitkiler arasında en yüksek su içeriği (%13.78) *Commiphora molmol*'de tespit edilmiş iken en düşük (%8) *Laurus nobilis*'de belirlenmiştir.

Araştırma materyali olarak kullanılan karışımların (ASSE, TEE, ŞRE) ekstrelerinin ortalama su (%) miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.2**'de verilmiştir.

Çizelge 4.2 Karışımların (ASSE, TEE, ŞRE) su (%) miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları

Varyasyon Kaynakları*	N	Su (%)
ASSE	6	$28.00^{a} \pm 0.066$
ŞRE	6	$21.11^{b} \pm 0.100$
TEE	6	$8.77^{c} \pm 0.045$

[a-c] *Aynı sütunda farklı harflerle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak birbirinden farklıdır.*

*ASSE: Ada Soğanı Sirke Ekstresi (*Scilla maritima* sirkesi); ŞRE: Şarab-ı Raşen Ekstresi (*Inula helenium* şarabı); TEE: Tiryakül Erbaa Ekstresi (*Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Laurus nobilis*, Bal karışımı).

Çizelge 4.2'ye göre bitkisel karışımlar arasında en yüksek su içeriği %28 olarak Ada soğanı sirke ektresi (ASSE) ekstresinde, en düşük (%8.77) Tiryakül Erbaa ekstresinde (TEE) tespit edilmiştir.

Araştırma materyali olan karışımların üretiminde kullanılan *Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Inula helenium, Scilla maritima, Laurus nobilis* ve balın ortalama protein miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.3**'de verilmiştir.

Çizelge 4.3 Karışımların üretiminde kullanılan *Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Inula helenium, Scilla maritima* ve balın protein miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları

Varyasyon Kaynakları	N	Protein (%)
Aristolochia clematitis	6	$9.00^{b} \pm 0.805$
Bal	6	$0.34^{f} \pm 0.083$
Commiphora molmol	6	$13.23^{a} \pm 1.513$
Gentiana lutea	6	$2.74^{e} \pm 0.517$
Inula helenium	6	$2.08^{e} \pm 0.231$
Laurus nobilis	6	$4.34^{d} \pm 0.108$
Scilla maritima	6	$7.14^{c} \pm 0.341$

[a-f] *Aynı sütunda farklı harflerle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak birbirinden farklıdır.*

Çizelge 4.3'e göre bitkisel karışımların üretiminde kullanılan bitkiler arasında en yüksek protein içeriği (%13.23) *Commiphora molmol*'de tespit edilmiş iken en düşük (%2.08) *Inula helenium*'da belirlenmiştir. Tiryakül Erbaa (TE) karışımının üretiminde kullanılan balın protein miktarı ise diğer hammadde olarak kullanılan bitkilerden daha düşük (%0.34) tespit edilmiştir.

Araştırma materyali olarak kullanılan karışımların (ASSE, TEE, ŞRE) ortalama protein miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.4**'de verilmiştir.

Çizelge 4.4 Karışımların (ASSE, TEE, ŞRE) %protein miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları

Varyasyon Kaynakları*	N	Protein (%)
ASSE	6	$7.01^{b} \pm 0.990$
ŞRE	6	$10.74^{a} \pm 2.904$
TEE	6	$3.76^{c} \pm 0.201$

[a-c]Aynı sütunda farklı harflerle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak birbirinden farklıdır.
*ASS: Ada Soğanı Sirke Ekstresi (*Scilla maritima* sirkesi); ŞR: Şarab-ı Raşen Ekstresi (*Inula helenium* şarabı); TE: Tiryakül Erbaa Ekstresi (*Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Laurus nobilis*, Bal karışımı).

Çizelge 4.4'e göre bitkisel karışımlar arasında en yüksek protein içeriği %10.74 olarak Şarab-ı Raşen ekstresi (ŞRE)'de, en düşük (%3.76) Tiryakül Erbaa ekstresi (TEE)'da tespit edilmiştir.

Araştırma materyali olan karışımların üretiminde kullanılan *Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Inula helenium, Scilla maritima* ve *Laurus nobilis*'in ortalama kül miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.5**'de verilmiştir.

Çizelge 4.5 Karışımların üretiminde kullanılan *Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Inula helenium, Scilla maritima* ve *Laurus nobilis*'in kül miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları

Varyasyon Kaynakları	N	Kül (%)
Aristolochia clematitis	6	$3.85^{c} \pm 0.081$
Commiphora molmol	6	$4.72^{a} \pm 0.234$
Gentiana lutea	6	$2.97^{d} \pm 0.036$
Inula helenium	6	$3.06^{d} \pm 0.206$
Laurus nobilis	6	$1.80^{e} \pm 0.188$
Scilla maritima	6	$4.37^{b} \pm 0.271$

[a-e] Aynı sütunda farklı harflerle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak birbirinden farklıdır.

Çizelge 4.5'e göre bitkisel karışımların üretiminde kullanılan bitkiler arasında en yüksek kül içeriği (%4.72) *Commiphora molmol*'de tespit edilmiş iken en düşük (%1.80) *Laurus nobilis*'de belirlenmiştir.

Araştırma materyali olarak kullanılan karışımların (ASSE, TEE, ŞRE) ortalama kül miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.6**'da verilmiştir.

Çizelge 4.6 Karışımların (ASSE, TEE, ŞRE) kül miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları

Varyasyon Kaynakları*	N	Kül (%)
ASSE	6	$3.28^{a} \pm 0.046$
ŞRE	6	$1.06^{c} \pm 0.047$
TEE	6	$1.88^{b} \pm 0.070$

[a-c]Aynı sütunda farklı harflerle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak birbirinden farklıdır.
*ASS: Ada Soğanı Sirke Ekstresi (*Scilla maritima* sirkesi); ŞR: Şarab-ı Raşen Ekstresi (*Inula helenium* şarabı); TE: Tiryakül Erbaa Ekstresi (*Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Laurus nobilis*, Bal karışımı).

Çizelge 4.6'ya göre bitkisel karışımlar arasında en yüksek kül miktarı %3.28 olarak Ada soğanı sirke ekstresi (ASSE)'nde, en düşük (%1.06) Şarab-ı Raşen (ŞRE)'de tespit edilmiştir.

Araştırma materyali olarak kullanılan karışımların (ASSE, TEE, ŞRE) ortalama pH değerlerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.7**'de verilmiştir.

Çizelge 4.7 Karışımların (ASSE, TEE, ŞRE) pH değerlerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Analiz sonuçları

Varyasyon Kaynakları*	N	pH Değeri
ASSE	6	$3.90^{b} \pm 0.007$
ŞRE	6	$3.10^{c} \pm 0.001$
TEE	6	$4.86^{a} \pm 0.002$

[a-c]Aynı sütunda farklı harflerle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak birbirinden farklıdır.
*ASS: Ada Soğanı Sirke Ekstresi (*Scilla maritima* sirkesi); ŞR: Şarab-ı Raşen Ekstresi (*Inula helenium* şarabı); TE: Tiryakül Erbaa Ekstresi (*Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Laurus nobilis*, Bal karışımı).

Çizelge 4.7'ye göre bitkisel karışımların ekstreleri arasında en yüksek pH değeri Tiryakül erbaa ekstresi (TEE)'da (4.86), en düşük Şarab-ı raşen ekstresi (ŞRE)'de (3.10) tespit edilmiştir. Güven (2010) tarafından yapılan çalışmada mesir macununun pH değerlerinin 3.64 ile 4.86 arasında olduğu tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada beyaz dut (*Morus alba*) sirkesinin pH değeri 3.08 bulunmuştur (Budak 2015). Çalışmamızda 4

farklı bitki ve bal ile hazırlanan Tiryakül erbaa karışımının pH değerleri ile Güven (2010) tarafından yapılan çalışmadaki pH değerleri paralellik göstermektedir.

4.1.2 Toplam fenolik madde miktarına ait bulgular

Araştırma materyali olan bitkisel karışımların üretiminde kullanılan farklı bitki ekstrelerinin toplam fenolik madde (TFM) miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.8**'de verilmiştir.

Çizelge 4.8 Farklı bitki ekstrelerinin toplam fenolik madde (TFM) miktarı değerlerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları

Bitki ekstreleri	n	Toplam Fenolik Madde Miktarı (mg/g ekstre) (GAE)*
Aristolochia clematitis	6	$50.69^{a} \pm 1.83$
Commiphora molmol	6	$37.32^{b} \pm 1.00$
Gentiana lutea	6	$7.90^{e} \pm 0.40$
Inula helenium	6	$21.46^{c} \pm 1.83$
Laurus nobilis	6	$11.68^{d} \pm 0.81$
Scilla maritima	6	$12.74^{d} \pm 1.09$

$^{a-e}$*Aynı satırda farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak ($p<0.05$) birbirinden farklıdır.*
*Gallik Asit Eşdeğeri.

Çizelge 4.8'e göre bitkisel karışımların üretiminde kullanılan bitkiler arasında en yüksek toplam fenol miktarı (TFM) (50.69 mg/g ekstre) *Aristolochia clematitis*'de, en düşük ise *Gentiana lutea*'da (7.90 mg/g ekstre) tespit edilmiştir.

Güven (2010) tarafından mesir macunu örneklerindeki toplam fenolik madde miktarının 9.0-457.4 mg GAE fenolik madde/100 g mesir macunu olarak tespit edilmiştir. Papuc vd. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada *Aristolochia clematitis'*in toplam fenol içeriğinin 11.04±2.52 mg/g kuru bitki olarak tespit edildiği bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada *Inula helenium*'un kloroformlu kök ekstrelerinde toplam fenolik madde içeriğinin 5.06 mg Gallik asit/g iken etil asetatlı kök ekstrelerinde 42.2 mg Gallik asit/g olarak bulunduğu (Spirion vd. 2013), Wang vd. (2013) tarafından yapılan çalışmada *Inula helenium'*un fenolik bileşenleri üzerine ultrasonik ekstraksiyonun etkisi incelenmiş olup sonuç olarak optimum şartların %30 etanol konsatrasyonunda, sıvı:katı oranının 1:20, ekstraksiyon süresinin ise 30 dakika olduğu tespit edilmiştir. Toplam

fenolik madde içeriğinin 6.13 mg/g ve klorojenik asit miktarının 1.32 mg/g olarak bulunduğu bildirilmiştir. Wojdylo vd. (2007) tarafından yapılan çalışmada ise *Inula helenium* köklerinde toplam fenolik madde içeriğinin 3.65 mg GAE/100 g kuru ağırlık olarak tespit edildiği rapor edilmiştir.

Yapılan bir çalışmada doğadan toplanan *L. nobilis* yapraklarının toplam fenol içeriğinin 201 mg/g, kültürü yapılan *L. nobilis* yapraklarının ise 219 mg/g olarak bulunduğu (Conforti vd. 2006), Ünver vd. (2009) tarafından çalışmada ise *Laurus nobilis* yapraklarının toplam fenolik madde içeriğinin 288.15 mg GAE/g olarak tespit edildiği rapor edilmiştir.

Amessis-Ouchemoukh vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada *Scilla (Drima) maritima* soğanlarının toplam fenolik madde içeriğinin 127.90 mg GAE/g olarak tespit edildiği bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada *Drima (Scilla) indica, D.coromandeliana, D. razii, D. polyantha, D.govindappae, D. raogibikei* ve *D. nagarjunae*'nin toplam fenolik madde içeriğinin 1.05-2.25 mg GAE/g arasında değiştiği ve proantosiyanidin miktarının 0.55-2.14 mg KE/g arasında bulunduğu rapor edilmiştir (Rajput vd. 2018).

Tez çalışmasında tespit edilen toplam fenolik madde değerlerinin bir kısmı literatür çalışmaları ile benzerlik gösterirken, bazı değerlerin farklı olması bitkilerin yetiştiği toprak, iklim ve kullanılan bitki kısmından (kök, yaprak, herba) kayanaklanabileceği düşünülmektedir.

Araştırma materyali olarak kullanılan farklı bitkisel karışımların (ASSE, ŞRE, TEE) toplam fenolik madde (TFM) miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.9**'da verilmiştir.

Çizelge 4.9 Farklı bitkisel karışımların toplam fenolik madde (TFM) miktarlarına ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları

Bitkisel karışımlar*	n	Toplam Fenolik Madde Miktarı (mg/g ekstre) (GAE)**
ASSE	6	$10.48^{a} \pm 0.70$
ŞRE	6	$7.33^{b} \pm 0.35$
TEE	6	$3.76^{c} \pm 0.40$

[a-c]Aynı satırda farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak (p<0.05) birbirinden farklıdır.
*ASS: Ada Soğanı Sirke Ekstresi (*Scilla maritima* sirkesi); ŞR: Şarab-ı Raşen Ekstresi (*Inula helenium* şarabı); TE: Tiryakül Erbaa Ekstresi (*Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Laurus nobilis*, Bal karışımı) Sulu Ekstresi.
** Gallik Asit Eşdeğeri.

Çizelge 4.9'a göre araştırma materyali olarak kullanılan farklı bitkisel karışımlar arasında en yüksek TFM miktarı 10.48 mg/g ekstre ile Ada soğanı sirke ekstresi (ASSE)'nde tespit edilmiş olup en düşük (3.76 mg/g ekstre) Tiryakül Erbaa ekstresi (TEE)'da belirlenmiştir.

Inula helenium metanollü ekstresinin toplam fenolik madde miktarı 21.46 mg/g ekstre (GAE) bulunurken Şarab-ı Raşen (ŞRE) ekstresinin toplam fenolik madde miktarı 7.33 mg/g ekstre (GAE) olarak bulunmuştur (Çizelge 4.8; 4.9). Bu durumun nedeni Şarab-ı Raşen (ŞR) karışımının üretiminde kullanılan *Inula helenium*'un daha az miktarda kullanılmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Benzer şekilde araştırmamızda kullanılan *Scilla maritima* (ada soğanı) metanollü ekstresinin toplam fenolik madde miktarı 12.74 mg/g ekstre (GAE) bulunurken Ada Soğanı Sirkesi (ASS)'nin toplam fenolik madde miktarı 10.48 mg/g ekstre (GAE) olarak tespit edilmiştir (Çizelge 4.8; 4.9). Bu durumun Ada Soğanı Sirkesi (ASS)'nin üretiminde kullanılan *Scilla maritima* (ada soğanı)'nın asetik asit fermantasyonu ile bazı bileşiklerinin parçalanmasından dolayı ortaya çıktığı düşünülebilir (Knittel vd. 2015).

Çalışmamızda kullanılan *Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis* ile *Laurus nobilis*'in metanollü ekstrelerinin toplam fenolik madde miktarı değerleri sırasıyla 7.90, 37.32, 50.69, 11.68 mg/g ekstre (GAE) olarak bulunmuşken bu bitkilerden eşit miktarlarda alınarak bal ilavesi ile hazırlanan Tiryakül Erbaa (TEE) karışımının sulu ekstresinde toplam fenolik madde miktarı 3.76 mg/g ekstre (GAE)

olarak tespit edilmiştir (Çizelge 4.8; 4.9). Bu durumun Tiryakül Erbaa (TEE) karışımının hazırlanmasında kullanılan bitkilerde bulunan antioksidan aktiviteden sorumlu bazı bileşiklerin sulu ekstreye geçememesinden dolayı ortaya çıktığı düşünülebilir. Azman vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada *Gentiana lutea*'nın toplam fenolik içeriğinin sulu ekstrede 3.79 g GAE/g kuru ağırlık, 50:50 MeOH:H_2O ile hazırlanan ekstrede ise 12.03 g GAE/g kuru ağırlık olarak tespit edildiği bildirilmiştir.

4.1.3 Yüksek performanslı sıvı kromatografisi bulguları

Araştırma materyali olarak kullanılan bitkisel karışımlardan Ada Soğanı Sirkesi (ASS)'ne ait olan farklı ekstre ve fiber kaplamaların fenolik madde kompozisyonuna ilişkin bulgular **çizelge 4.10** ve **çizelge 4.11**'de verilmiştir.

Çizelge 4.10 Ada Soğanı Sirkesi (ASS)'ne ait fenolik madde kompozisyonu bulguları

Örnekler*	Klorojenik Asit (µg/mg)	Kafeik Asit (µg/mg)	Rutin (µg/mg)	p-Kumarik Asit (µg/mg)	Kersetin (µg/mg)
AS	0.0078±0.000055	0.1067±0.000004	0.0081±0.000097	0.0930±0.000549	0.0055±0.000074
ASS	≤0.005	0.1017±0.000017	≤0.005	0.0984±0.0011	0.0029±0.000006

*AS: Ada Soğanı (*Scilla maritima*); ASSE: Ada Soğanı Sirke Ekstresi (*Scilla maritima* sirkesi).

Çizelge 4.11 Ada Soğanı Sirke Ekstresi (ASSE)'ne ait bufadienolit kompozisyonu bulguları

Örnek*	Sillaren A (µg/mg)	Prosillaridin (µg/mg)
AS Metanollü Ektstre	3.0095±0.000101	5.1233±0.048468
ASSE Metanollü Ekstre	0.0272±0.000111	0.8491±0.006017

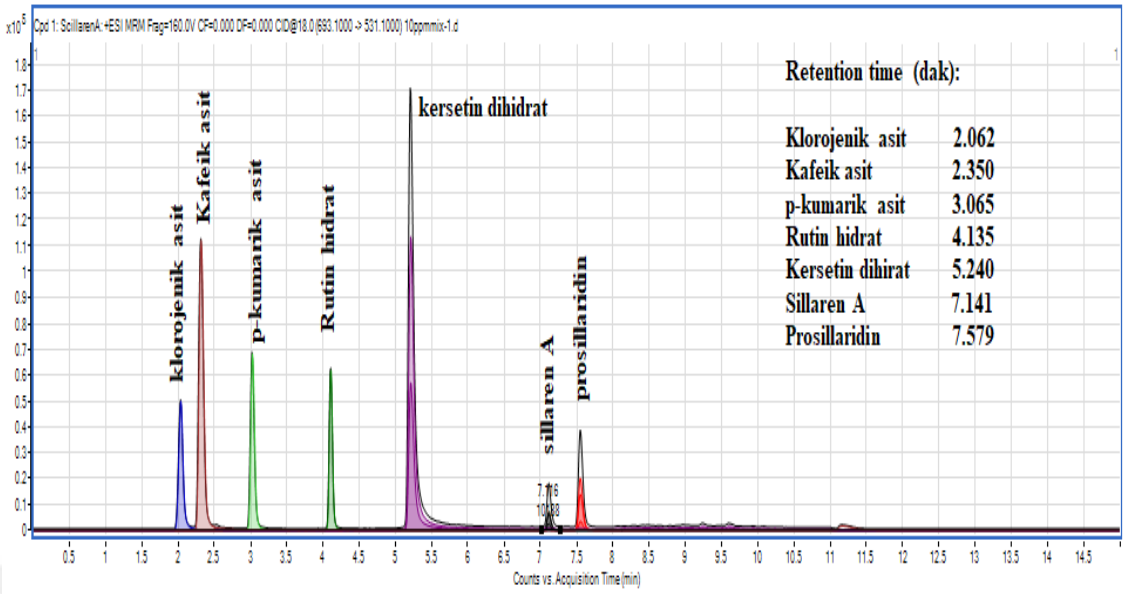
*AS: Ada Soğanı (*Scilla maritima*); ASSE: Ada Soğanı Sirke Ekstresi (*Scilla maritima* sirke ekstresi).

Çalışmamızda kullanılan Ada soğanı sirke ekstresi (ASSE) karışımının üretiminde kullanılan *Scilla maritima* (Ada Soğanı, AS)'nın metanollü ekstresinde ASSE'ye nazaran p-kumarik asit dışında diğer bileşenler daha yüksek düzeylerde tespit edilmiştir (Çizelge 4.10).

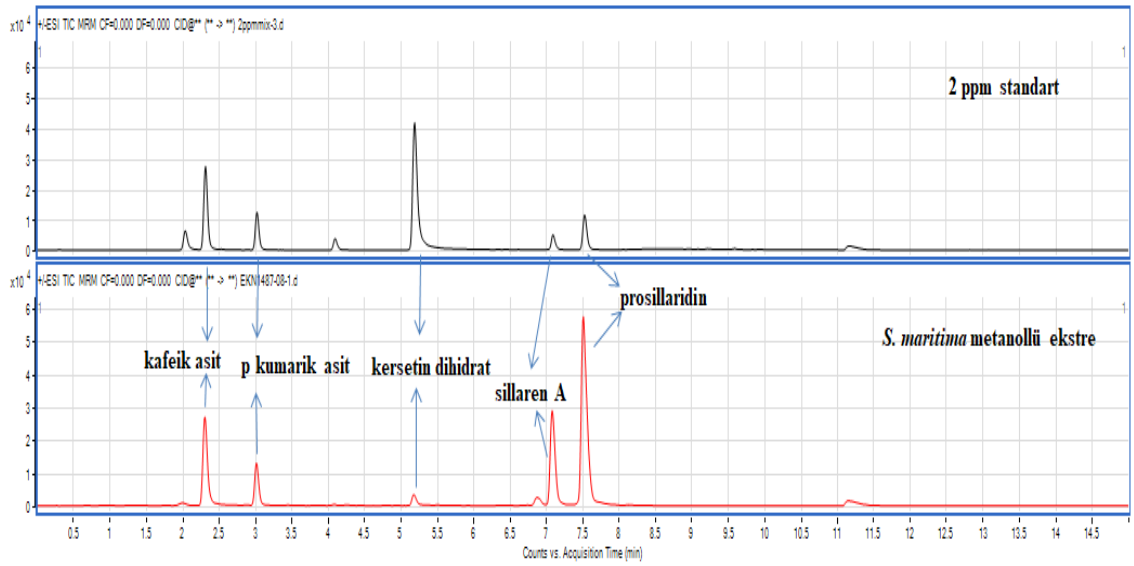
Çizelge 4.11'e göre sillaren A ve prosillaridin içerikleri Ada soğanı sirke ekstresi (ASSE) karışımının üretiminde kullanılan *Scilla maritima* (Ada Soğanı, AS)'nın metanollü ekstresinde daha yüksek oranlarda tespit edilmiş olup, asetik asit fermantasyonu sonucu %99.9 oranında Scillaren A ve %83.43 oranında prosillaridin azalmıştır. Çalışmamızda tespit ettiğimiz bu durum Knittel (2015) tarfından yapılan çalışmanın sonuçları ile parelelik arz ettiği görülmüştür. Bu durumun sebebi asetik asit fermantasyonu sonucu, bufadienolit glikozitlerinin parçalandığı düşünülebilir. Baskaran vd. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada doğal olarak yetişen *Drima (Scilla) robusta* soğanının prosillaridin A miktarının 6.25 µg/mg olarak tespit edildiği bildirilmiştir. Knittel vd. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada *Scilla maritima* (Ada Soğanı, AS) ekstrelerinin fermantasyon ve depolama işlemleri boyunca HPLC-DAD-MS ve GC-MS ile kardiyak glikozitler ve fenolik bileşenleri incelemiş olup 12 aylık depolama sonunda toplam bufadienolit içeriğinin %50 düzeyinde düştüğü belirlenmiştir. Bu durumun mikrobiyal ve bitki enzim aktivitesinden dolayı etkilenmiş olduğu, bufadienolit glikozitlerinin metabolize olma ve degradasyon oranının aglikonların yapısını değiştirmesinden kaynaklı olarak önemli şekilde farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada bufadienolit aglikonlarında daha fazla degradasyon görüldüğü, diğer reaksiyon ve bileşenlerin degradasyonunun insan metabolizmasında gerçekleştiği, oransal olarak baskın durumda olan flavonoitlerin fermantasyon periyodu boyunca metabolize oldukları belirtilmiştir. Ekstrelerin toplam bufadienolit içeriğinin hasat ve işleme zamanına göre değiştiği ve prosillaridin A'nın 340-878 µg/ml arasında değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir. Bufadienolitlerin üretimden sonra 14 gün içerisinde %10 düzeyinde azaldığı, 12 ay sonrasında ise bufadienolitlerin başlangıç konsantrasyonuna göre miktarlarının %49-55'inin düştüğü, bu bileşenlerin degradasyon oranının daha da arttığı, 2 ay sonunda bufadienolitlerin %50'sinin hidrolize olduğu, 12 ay sonrasında ise bu oranın %67'ye ulaştığı, yüksek miktarlarda bulunan bufadienolit b1 90 gün içerisinde tamamının parçalandığı, benzer şekilde silliglaukogenin glikozitinin de 60-180 gün içerisinde hızlı bir şekilde hidrolize olduğu, silliglaukogenin aglikonunun serbest kaldığı, bufadienolitlerin depolama esnasında farklılık gösterdiği ve sonuç olarak parçalanma reaksiyonları sonucunda uygulanan işlemden sonra aglikonların tespit edilmediği rapor edilmiştir.

Yapılan bazı çalışmalarda *Scilla maritima* (Ada Soğanı, AS)'nın yapısında farklı enzimlerin bulunduğu belirtilmiş olup silleranazın, sillaren A'yı, 1 glukoz kısmından serbest bırakarak prosillaridin A'ya dönüştürdüğü ve aglikonların zayıf asidik koşullar altında hidrolizi sonucunda bağlı glikozitlerden ayrılarak serbest hale geldiği bildirilmiştir. *Scilla maritima* (Ada Soğanı, AS) ile yapılan karışımların veya ekstrelerin üretim süreci boyunca laktik asit fermantasyonu sonucunda pH değerinin 4'ün altına düşebileceği ve ürünün mikroflorasının gelişimine katkıda bulunmak amacıyla GHP (Good Hygiene Practices-İyi Hijyen Uygulamaları) prosedüründe önerilen bal veya laktoz ilave edilebileceği belirtilmiştir. 1 glukoz kısmı içeren bufadienolidlerin metabolik dönüşümünün *Lactobacillus* türlerinin β-glukozidaz aktivitesiyle meydana gelebileceği bildirilmiştir. Benzer hidrolik aktivitelerin saponinler ve flavonol glikozitlerin şeker kısmının ayrılması sonucunda birçok fermente bitki ekstresinde de gözlendiği belirtilmiştir. Bu vb durumlarda toplam bufadienolit içeriğinin yaklaşık olarak %50 oranında azaldığı, degradasyon (parçalanma) reaksiyonlarının ürünleri depolamanın ilk 3 ayında meydana geldiği, bufadienolitlerin ilk aşamada deglikolize olduğu ve ilerleyen aşamalarda ise aglikonlara ve sonrasında düşük moleküllü parçalanma ürünlerine dönüştükleri rapor edilmiştir. Ayrıca *Scilla maritima* (Ada Soğanı, AS) ekstrelerinde baskın olan dihidrokersetin glikozitleri ile diğer flavonitlerin metabolize oldukları, her iki sınıftaki bileşenin metabolizasyonu sonucunda bitki mikroflorasının ve *Scilla maritima* (Ada Soğanı, AS)'dan ekstrakte edilen endojen enzimlerin etkisiyle ortaya çıktığı bildirilmiştir (Knittel vd. 2015).

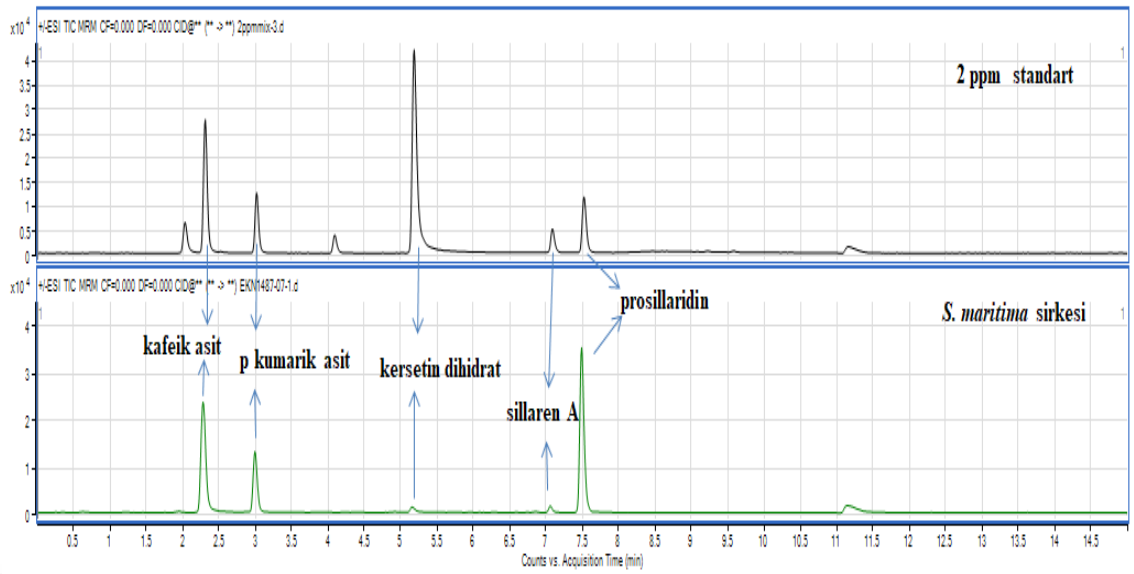
Çalışmamızda kullanılan standartlar, *S. maritima* metanollü ekstresi (AS), *S. maritima* sirke (ASSE)'nin metanollü ekstresine ait LC-MS-MS kromatogramları **şekil 4.1**, **şekil 4.2** ve **şekil 4.3**'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Standartlara ait LC-MS-MS kromatogramı



Şekil 4.2 *S. maritima* soğanlarının metanollü ekstresinin LC-MS-MS kromatogramı



Şekil 4.3 *Scilla maritima* (Ada soğanı sirkesi, ASS) sirkesinin metanollü ekstresinin LC-MS-MS kromatogramı

4.2 Elektrodöndürme Çalışmalarına Ait Bulgular

4.2.1 Elektrodöndürme yönteminde kullanılan çözeltilerin reolojik özelliklerine ait bulgular

Çalışmamızda farklı konsantrasyonlarda (%0.5, %4, %8, %12) kloroform ile hazırlanmış olan PLGA'nın kıvam ve akış davranış indeksi değerleri sırasıyla 0.05-0.14 (Pa.s) ve 0.92-0.94 (-) olarak tespit edilmiştir (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12 Farklı konsantarsyonlarda hazırlanan PLGA çözeltilerine ait reolojik parametrelerin ortalama değerleri

Konsantrasyon	**% 0.5**	**% 4**	**% 8**	**% 12**
K	0.14±0.00	0.09±0.03	0.05±0.02	0.09±0.01
N	0.94±0.01	0.92±0.01	0.93±0.01	0.93±0.02
Hesaplanan Viskozite, 100 1/s (Pa.s)	0.11±0.00	0.06±0.02	0.04±0.01	0.06±0.01
mPa.s	105.62±3.93	64.39±22.93	37.51±12.99	62.80±10.34

Elektrodöndürme yönteminde nanolif oluşumu için kullanılacak polimerin reolojik özellikleri oldukça önemlidir. Besleme çözeltisinin viskozitesinin çok düşük olması nanolif oluşumunu olumsuz yönde etkileyebileceği gibi çok yüksek konsatrasyonda olması da çözeltinin iğne ucunda donmasına ve nanolif üretilememesine neden

olabilmektedir. Bu nedenle elektrodöndürme metodu için optimum viskozitenin belirlenmesi gerekmektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre PLGA'nın denenen tüm konsatrasyonlarında, viskozite değerleri incelenmiş ve elektrospin yapılabilir nitelikte olduğu tespit edilmiştir. Besleme çözeltisinin, denenen tüm konsantrasyonlarda akış davranış indeksi değerlerinden (0.91-0.95) dolayı psödo plastik davranış sergilemiştir.

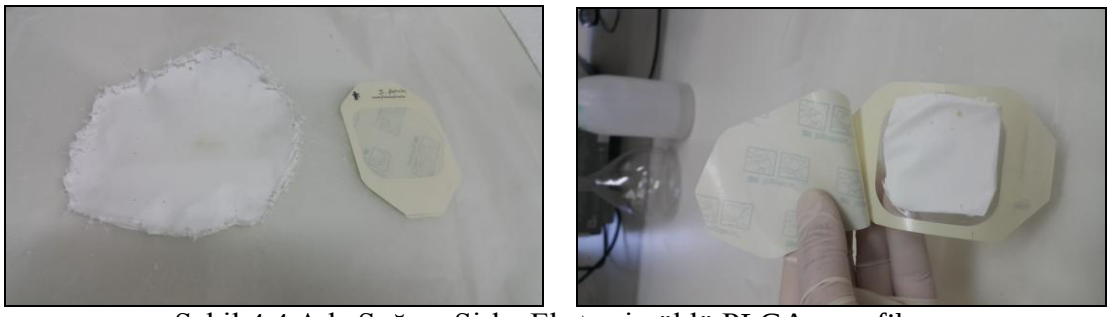
Eskitoros Toğay (2018) tarafından yapılan çalışmada elektrospin sisteminde kullanılacak farklı polimerlere ait viskozite değerleri PCL/PLGA 92 ± 6 mPa.s, PCL/PLGA-%20 kersetin 80 ± 6 mPa.s olarak tespit edildiği rapor edilmiştir.

Şener (2011) tarafından yapılan çalışmada nanolif elde etmek amacıyla PVA çözeltileri %6, 8 ve 10 NaAlg çözeltileri %2 ve 3 konsantrasyonlarında, mısır nişastası ise %3'lük süspansiyonlar hazırlanmış olup reolojik ölçümler sonucunda PVA'da yapılan konsantrasyon artışı ile 'K' değerinin azalırken 'n' değerinde artış meydana geldiği rapor edilmiştir.

4.2.2 Nanoliflerin karakterizasyonuna ait bulgular

4.2.2.1 Poly (D,L-lactic-co-glycolic acid) (PLGA)-*S. maritima* ekstresi çözeltisi ile tek eksenli nanolif üretimine ait bulgular

Çalışmamızda Poly (D,L-lactic-co-glycolic acid) (PLGA) elektrospin cihazında farklı voltaj, plaka mesafesi ve akış hızı değişkenleri ile optimizasyon yapılmış olup en iyi nanolif eldesinin akış hızı 1 ml/saat, uygulanan voltajın 16 kV ve toplayıcı plakaya olan mesafenin 7 cm olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Ada Soğanı Sirke Ekstresi yüklü PLGA nanofiber

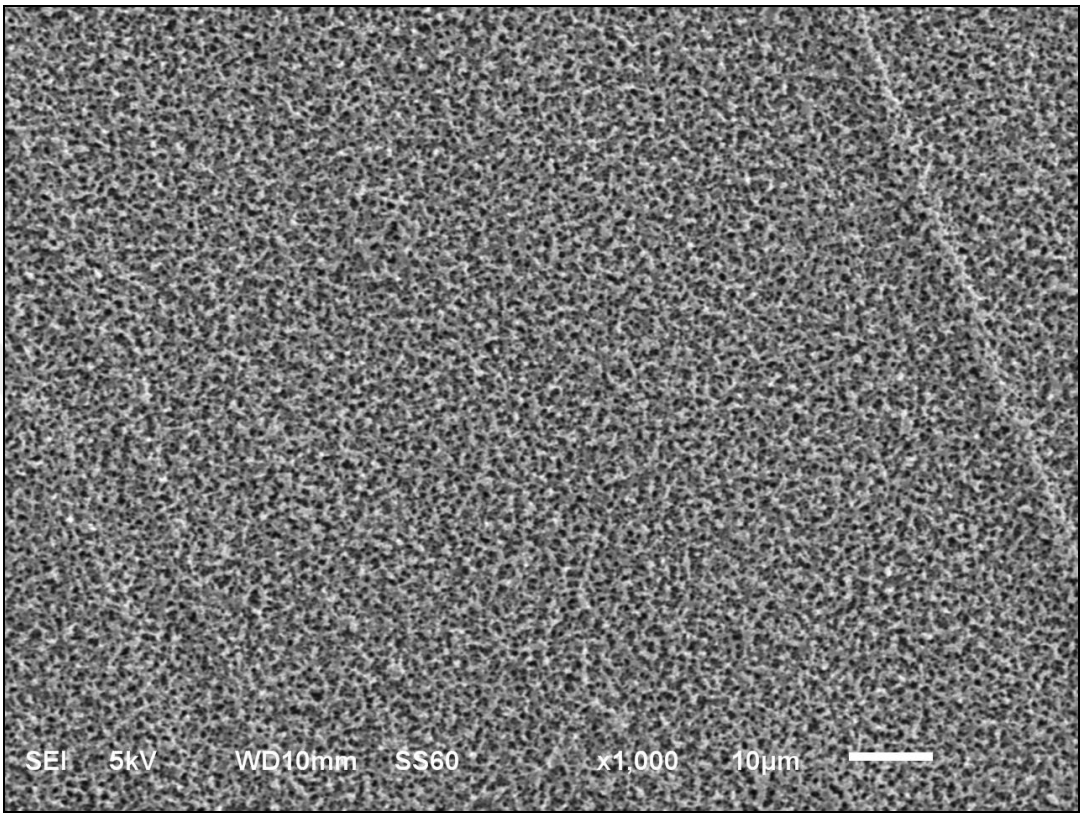
4.2.2.2 Taramalı elektron mikroskobu (SEM) görüntülerine ait bulgular

Çalışmamızda farklı konsantrasyonlarda PLGA'nın (%0.5, %4, %8, %12) elektrodöndürme yöntemi ile elde edilen nanofiberlerin yüzey yapılarının incelenmesi amacıyla taramalı elektron mikroskobu görüntüleri (SEM analizi) **şekil 4.5 (a, b, c, d)**'de; PLGA- *S. maritima* ekstresi nanoliflerine ait SEM görüntüsü ise **şekil 4.6**'de verilmiştir. PLGA'nın farklı konsantrasyonlarında elde edilen nanoliflerin görüntülerinde gözlenen boncuksu yapılar; konsantrasyonun artırılması ile en aza indirgenmiş olup %12 PLGA konsatrasyonunda lifsi yapı elde edilmiştir. Böylece %12 konsantrasyonunda PLGA ile *S. maritima* ekstresi emülsifiye edilerek elektrodöndürme işlemine tabi tutulmuştur.

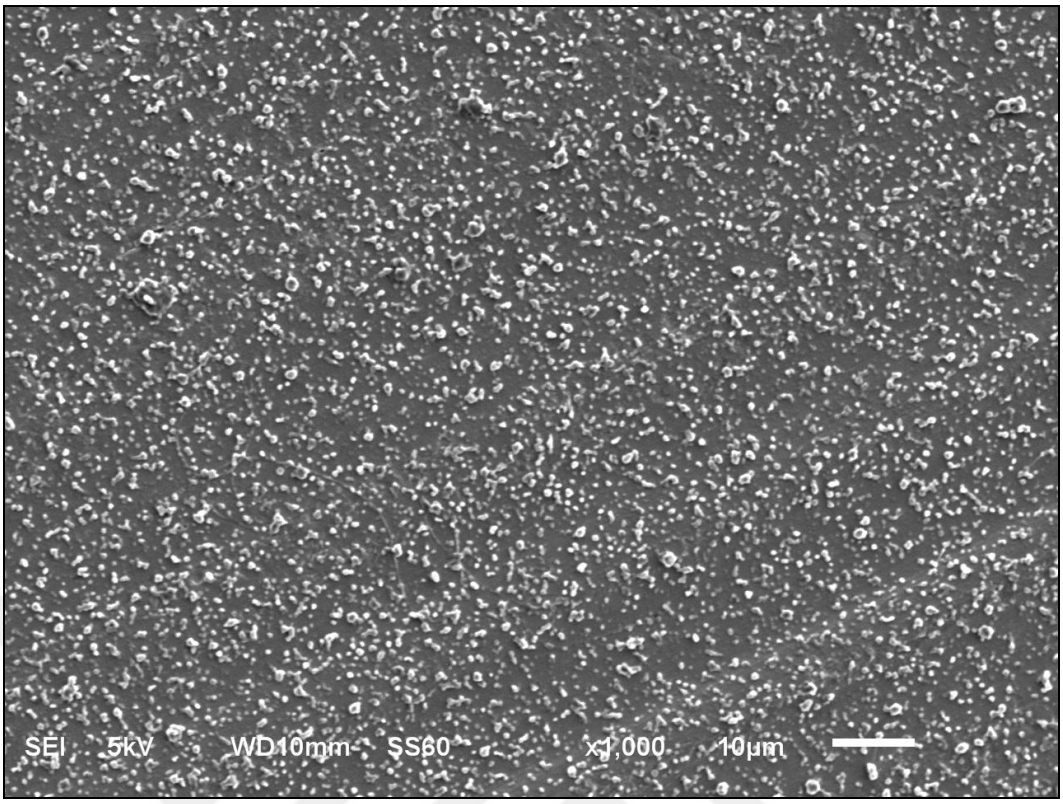
Arslan (2007) tarafından elektrodöndürme tekniğiyle oluşturulan polimer nanoliflerin memeli hücresi etkileşimleri üzerine yapılan bir çalışmada %1, %2, %5, %10, %15 ve %20'lik konsatrasyonlarında PLGA çözeltisi kullanılmış olup düşük konsatrasyonlarda hazırlanan PLGA çözeltilerinden nanolif elde edilemediği, konsantrasyonun arttıkça nanolif eldesisinin gerçekleştiği, en uygun polimer derişiminin %20'lik PLGA olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada elektrodöndürme tekniğiyle elde edilen PLGA nanoliflerinin çaplarının ortalama 400-850 nm arasında değiştiği rapor edilmiştir.

Yapılan birçok çalışma sonucunda konsantrasyon arttıkça lif çapının daha da arttığı, konsantrasyon oranının çok düşük olduğunda çözeltiden lif oluşumu için gerekli viskoziteye sahip olmadığı anlamına geldiği, bir miktar artırıldığında liflerin oluşmasının sağlandığı, ancak çok fazla artırıldığında ise iğne ucunda tıkanıklığa yol

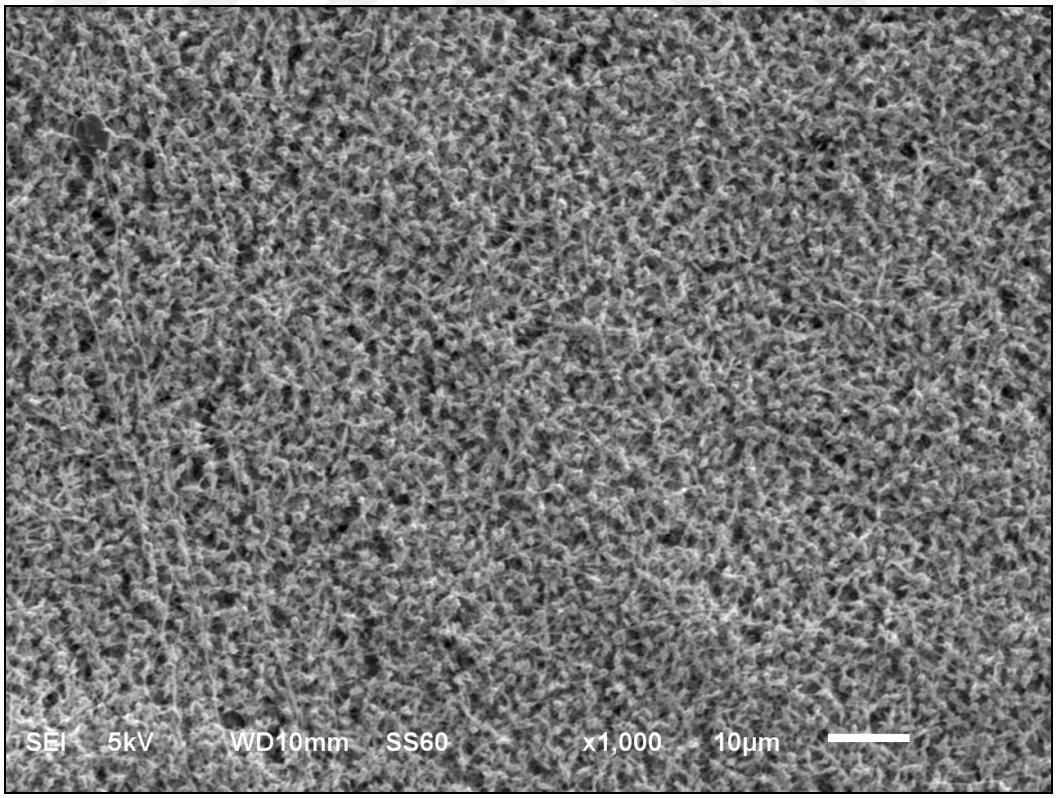
açmakta ve boncuklanmış kusurlu nanolif üretimine hatta elektroeğirme işleminin gerçekleşmemesine sebep olabildiği rapor edilmiştir (Yılmaz ve Altan 2017).



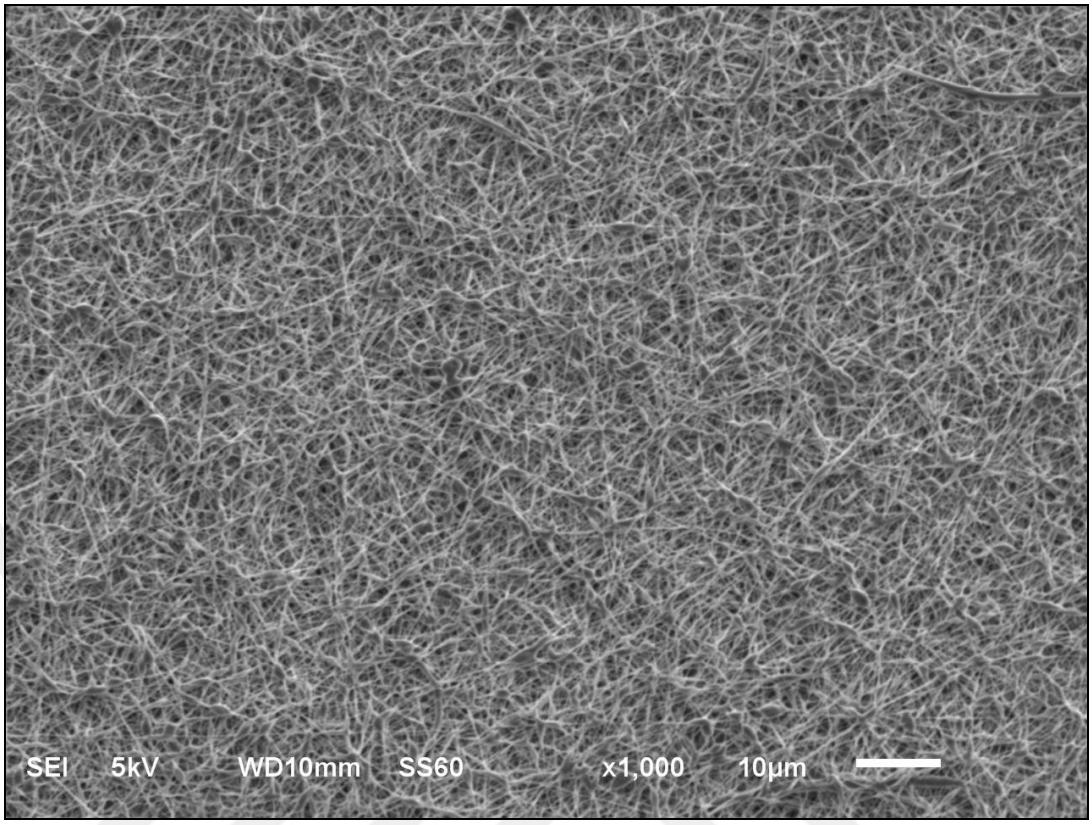
Şekil 4.5a. PLGA (%0.5) liflerinin taramalı elektron mikroskobu görüntüsü (x1000)



Şekil 4.5b. PLGA (%4) liflerinin taramalı elektron mikroskobu görüntüsü (x1000)

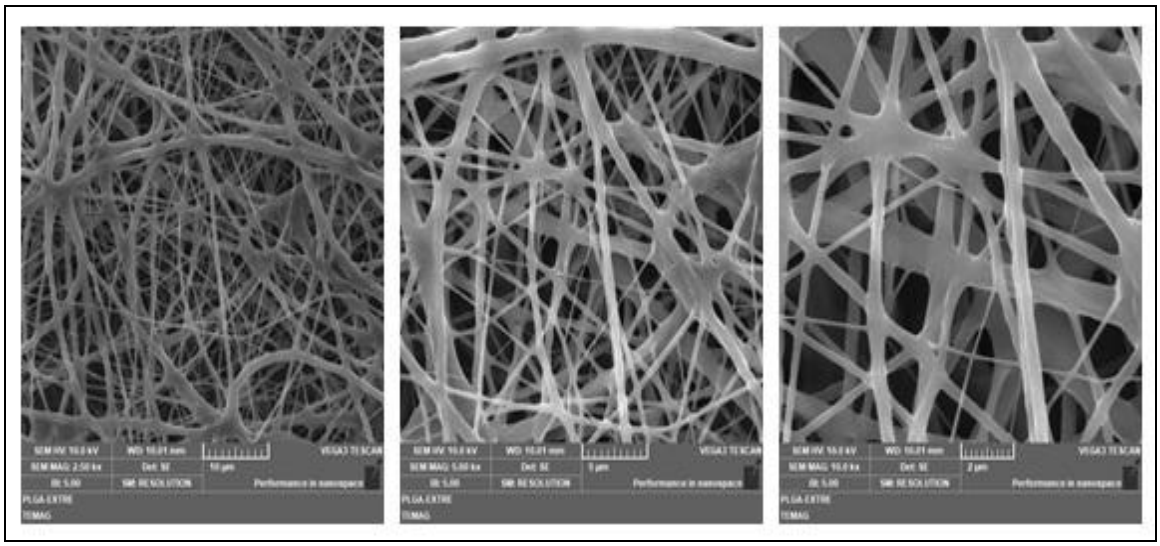


Şekil 4.5c. PLGA (%8) liflerinin taramalı elektron mikroskobu görüntüsü (x1000)

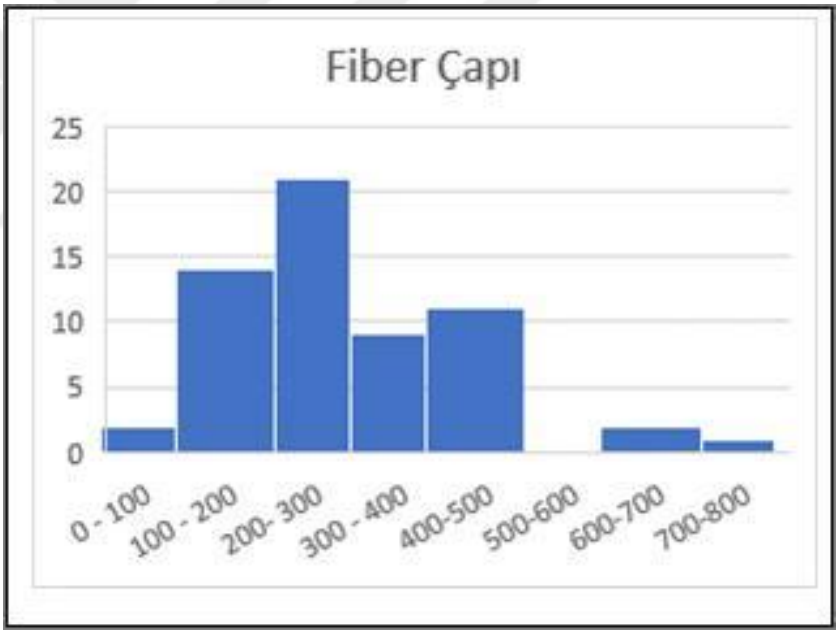


Şekil 4.5d. PLGA (%12) liflerinin taramalı elektron mikroskobu görüntüsü (x1000)

Çalışmamızda *S. maritima* ekstresi yüklü PLGA nanoliflerin çapları 100-800 nm arasında değişmekle birlikte, lif çaplarının ortalamasını 292 nm olarak tespit ettik. Elde edilen *S. maritima* ekstresi yüklü PLGA (%12) nanoliflerinin düzgün yüzeyli olması ve damla içermemesi durumu elektrodöndürme prosesinin başarılı bir şekilde gerçekleştirildiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Nanofiberlere ait SEM görüntüsü şekil 4.6'de ve çap histogramı şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.6 Ada soğanı ekstresi yüklü PLGA (%12) nanoliflerinin taramalı elektron mikroskobu görüntüleri (x2500, x5000 ve x10000)



Şekil 4.7 Ada soğanı ekstresi yüklü PLGA liflerine ait çap histogramı (nm)

Sampath vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada PLGA (Poly (DL-laktik-ko-glikolik asit) farklı oranlarda (78/22, 68/32 ve 61/39) ve farklı molekül ağırlıklarında (15400, 11000 ve 10000 Da) sentezlenmiş olup elektrodöndürme yöntemi ile elde edilen kurkumin yüklü PLGA nanofiberlerin 100-300 nm çapında olduğu ve agregasyon gözlenmediği rapor edilmiştir. Dudak Şeker (2019) tarafından yapılan çalışmada elektrodöndürme yöntemi ile elde edilen resveratrol yüklü selüloz asetat liflerinin

taramalı elektron mikroskobu (SEM) sonuçlarının düzgün yüzeyli olduğu ve damlacık içermediğinin tespit edildiği bildirilmiştir. Resveratrol yüklü ve yüksüz nanoliflerin ortalama çaplarının sırasıyla 493 nm ve 478 nm olarak belirlendiği rapor edilmiştir. Eskitoros Toğay (2018) tarafından yapılan bir çalışmada kersetin yüklenmiş membranların ortalama çap değerlerinin PCL/PEO-%20 kersetin membranı için 1401 ± 416 nm, PCL/PLA-%20 kersetin membranı için 232 ± 91 nm, PCL/PLGA-%20 kersetin membranı için 239 ± 73 nm ve PCL/PEO-%4 kersetin membranı için 2185 ± 420 nm olarak tespit edildiği bildirilmiştir. Song vd. (2016)'nin yapmış olduğu elektrodöndürme yöntemiyle polimer olarak PLGA'nın kullanıldığı çalışmada Daidzein-Nano Lipit Taşıyıcılar-Azon-nanoliflerinin SEM görüntülerinde çaplarının 200-800 nm arasında tespit edildiği bildirilmiştir. Shin vd. (2014) yaptıkları çalışmada epigallokateşin-3-*O*-gallat (EGCG) yüklü PLGA nanoliflerinin ortalama çaplarının 300-500 nm olduğunu tespit etmişlerdir. Garcia-Orue vd. (2017) tarafından rekombinant insan epidermal büyüme faktörü (EBF) ve *Aloe vera* ekstresi (AV) yüklü PLGA nanoliflerinin yara iyileştitici etkisinin incelendiği bir çalışmada PLGA-AV-EGF nanoliflerinde 356.03±112.05 nm, PLGA-AV-nanoliflerinde 486.99±114.73 nm ve PLGA nanoliflerinde 561.61±124.28 nm olduğu bildirilmiştir.

4.2.2.3 Enkapsülasyon etkinliğine ait bulgular

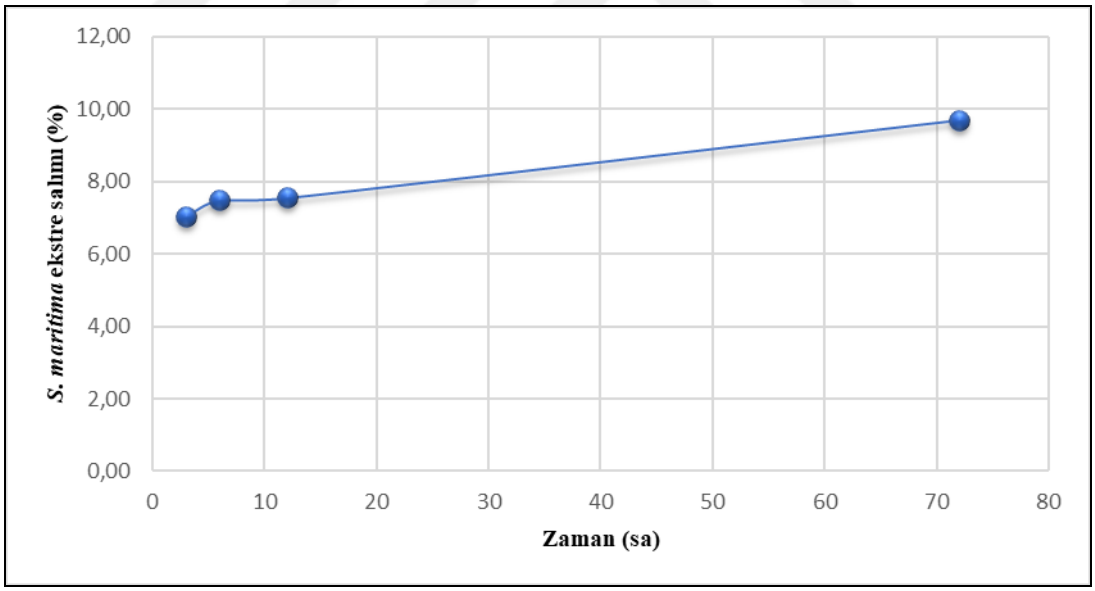
Çalışmamızda elektrodöndürme yöntemiyle elde edilmiş PLGA nanoliflerinin ada soğanı ekstresi için enkapsülasyon etkinliği %88.33±0.35 olarak bulunmuştur.

Dudak Şeker (2019) tarafından resveratrol yüklü selüloz asetat liflerinin karakterizasyonunun incelendiği çalışmada polimer ağırlığının %.1.5'i kadar yüklenen resveratrol için enkapsülasyon etkinliğinin %94.5±0.6 olarak bulunduğu bildirilmiştir. Song vd. (2016) tarafından elektrodöndürme yöntemiyle polimer olarak PLGA'nın kullanıldığı çalışmada Daidzein-Nano Lipit Taşıyıcılar-Azon-nanoliflerinin enkapsülasyon etkinliğinin %98.71±1.02 olarak tespit edildiği belirtilmiştir. Nguyen ve Jeong (2018)'un tekli jet elektropüskürtme metodu ile kersetin yüklü PLGA mikroküreciklerin uzun süreli salımlarının incelendiği çalışmada enkapsülasyon

etkinliğinin %81.84±1.60 ve mikroküreciklerin yükleme kapasitesinin %7.77±0.15 olduğu in vitro olarak 30 gün boyunca salım gösterdiği rapor edilmiştir.

4.2.2.4 In vitro kontrollü salım çalışmasına ait bulgular

Çalışmamızda *S. maritima* ekstresi içeren nanofiberlerden kafeik asit salımı, içerisinde hapsolduğu PLGA polimerinin yapay serebrospinal sıvı ortamında çözünmesine bağlı olarak gerçekleştirilmiştir. PLGA polimerinin çözünmesi ile kafeik asit kontrollü salımı incelenmiştir. 3, 6, 12, 24, 48 ve 72 saatlik süreçte örnekler alınarak kafeik asit salımı LCMSMS'de kromatografik ölçümleri yapılmıştır. Tespit edilen verilerle zamana bağlı kontrollü salım grafiği oluşturulmuştur (Şekil 4.8). 3. saatte *S. maritima* ekstresinin %7.05'i, 6. saatte %7.48'i, 12. saatte %7.55'i, 72. saatte %9.68'i salıma uğramıştır. Bu veriler *Scilla maritima* ekstresinin zamana bağlı sürekli ve kontrollü salımını göstermektedir.



Şekil 4.8 *S. maritima* ekstresi kontrollü salım (%) grafiği

Elektrospin, enkapsülasyon metotları içerisinde en etkili yöntemlerden biri olup biyoaktif maddelerin nanolif içerisinde salımı bu yöntemde daha kontrollü olabilmektedir. Herhangi bir aktif bileşenin kontrollü salımı üzerine duvar malzemesinin etkisi çok önemlidir. FDA tarafından onaylanan poli (laktik-ko-glikolik

asit) (PLGA), biyo-bozunabilirliği ve biyoaktif maddelerin uzun süreli ve kontrollü salınımını sağlamasından dolayı elektrospinleme işlemlerinde transdermal ilaç üretiminde kullanılan en yaygın polimerlerden birisi olmuştur (Naves vd. 2017). Yapılan birçok araştırma sonucunda PLGA'nın Alzheimer, parkinson, epilepsi gibi bazı beyin hastalıklarında kan-beyin bariyerini geçebilme özelliğinden dolayı tercih edildiği ayrıca vücutta parçalanabildiği bildirilmiştir (Kerimoğlu ve Alarçin 2012).

Kontrollü ilaç salımının başlıca amacı, farmakolojik maddelerin, yeni bir sistem veya veriliş şekline göre, bazı parametrelerini düzenleyerek fizikofarmasötik ve farmakodinamik özelliklerini geliştirmektir. Genellikle dozlama aralığı, etken maddenin eliminasyon hızının azaltılması veya yeniden yapısı düzenlenerek absorbsiyonunun uzatılması ile arttırılabilmektedir. Kontrollü salım yapan sistemler, salım hızları önceden planlanmakla birlikte planlana sürede sıfır derece kinetikle etken madde salımını yapan sistemlerdir. Kontrollü salım yapan ilaç formunun implant şeklinde tasarlanması ile karaciğerden ilk geçişle etken madde kaybının önlenmesi, yan etkilerinin azaltılması, böylece dozunun düşürülmesi gibi sağlanmaktadır (Yapar 2012). Salım oranını etkileyen başlıca faktörler aktif maddenin bulunduğu matriks yapısı ve kullanılan duvar materiyali ile aktif maddenin kimyasal özellikleri arasındaki ilişkidir. Çekirdekteki (core) aktif maddenin yavaş bozunan bir matriks içerisine enkapsülasyonu, maddenin yavaş ve kontrollü salımı için olanak sağlar. Maddenin polimerin bozunması ile salımının gerçekleştirilmesinin yanı sıra, polimerin sertleşmesi sırasında oluşan gözeneklerden geçişi ile oluşan difüzyon kontrollü salım da mevcuttur (Freiberg ve Zhu 2004). Salım profilinin en istenen hali, zamanla sabit bir salım oranının yakalanmasıdır. Farklı yapılardaki iki polimerin fiziksel olarak harmanlanması, kürelerin salım mekanizmasında değişikliğe neden olabilir. Bu konuda yapılan son çalışmalara bakıldığında, Mi vd. (2002), hidrofobik yapıdaki iki polimer olan kitin ve PLGA'yı karıştırıp bu sistemin hidrasyonunu incelemişlerdir. Bu çalışmada bozunum kitinde daha hızlı gerçekleştiği ve yüksek miktarda kitin içeriğine sahip olan kürelerin daha hızlı salım yaptığı, PLGA'nın ise daha yüksek hidrofobisiteye sahip olmasından dolayı salımının yavaş bir şekilde gerçekleştiği, bu iki farklı polimeri içeren sistemin, iki aşamalı salım profiline sahip olduğu, küre bozunumunda, öncelikle kitinin hızlı

bozunması sebebiyle hızlı bir salım gerçekleşirken, ardından PLGA içeriği yüksek partiküllerin salımı yavaşlattığı rapor edilmiştir (Atak vd. 2017).

Sampath vd. (2014)'nin yapmış oldukları çalışmada karsinoma tedavisi için PLGA (Poly (DL-laktik-ko-glikolik asit) farklı oranlarda (78/22, 68/32 ve 61/39) ve farklı molekül ağrılıklarında (15400, 11000 ve 10000 Da) sentezlediği ve kurkumin içeren nanofiberlerin kurkumin salımını 10 güne kadar sürdüğü tespit edilmiştir. Xing vd. (2012) tarafından yapılan çalışmada kersetin ve PLGA ile yapılan nanoliflerden kersetin'in 16 gün süre içerisinde en fazla %20.8 salım yaptığı bildirilmiştir. Song vd. (2016)'nin elektrodöndürme yöntemiyle polimer olarak PLGA'nın kullanıldığı çalışmalarında daizdzein-nanolipit taşıyıcılı (NLT)-nanolifler ve daidzein-NLT-Azon-nanoliflerinin 37±0.5ºC'de 72 saate kontrollü salımı incelenmiş olup sonuç olarak Daidzein-NLT-Azon-nanoliflerinin ilk 12 saatte %25.84'ü salım gösterirken, daidzein-NLT-nanofiberlerinin daha hızlı kontrollü salım gösterdiği, Daidzein-NLT-nanofiberlerinin 24 saatte daidzeinin %53.68'ini, 72 saat sonra ise %65.38'ini salım gösterdiği rapor edilmiştir. Viry vd. (2012) tarafından yapılan çalışmada emülsiyon-eş eksenli elektrodöndürme yöntemi ile antiepileptik bir ilaç olan Levetiracetam yüklü PLGA nanoliflerinin salım özellikleri araştırılmış olup sonuç olarak emülsiyon-eş eksenli nanoliflerinin salımının 18 günden fazla sürdüğü, 18 gün sonra emülsiyon-eş eksenli nanoliflerde toplam yüklenen ilacın %47'si salınırken, eş eksenli nanoliflerde aynı miktar salımın 4 günden daha az sürede gerçekleştiği, ilk 3 saatte her iki nanolifde düşük miktarda %10 salım meydana geldiği, buu ilk salımın nedeninin üretim boyunca lif merkezindeki Levetiracetam'ın lif kabuğuna az miktarda difüzyon ile geçmesinden kaynaklandığı rapor edilmiştir.

Halliday vd. (2013)'nin yaptığı çalışmada, Levetiracetam yüklü biyobozunur polimer (PLGA) implantlarının sıçanlarda temporal lob epilepsisinin tetanoz toksin modelinde motor korteks üstüne implantasyonun ardından nöbetleri iyileştirme etkisi incelenmiş olup sonuç olarak implantların, önemli ölçüde nöbet süresini kısalttıkları ve 1 haftaya kadar daha az nöbet geçirme eğilimini sağladıkları, kontrollü salımın çoğunluğunun 3. günde tamamlandığı rapor edilmiştir.

Erdemir (2019) tarafından yapılan çalışmada *H. perforatum* yağının PEG ile elektrodöndürme yönteminden yararlanılarak elde edilen liflerin ilk iki günlük süreçte 2 saatte bir, sonraki günlerde ise 12 saatte bir alınan örneklerin spektrofotometrik ölçümleri alınmış olup membranların ilk iki gün hızlı ve doğrusal bir salım gösterirken, uzun süreli salım grafiğinde salım hızının özellikle 3. günden sonra bir miktar yavaşladığı tespit edilmiştir. Salım, hızı bir miktar yavaşlayarak devam etse de doğrusal sayılabilecek bir profil gösterirken 11. günden sonra salım hızı PEG kapsüllerin büyük bir kısmının çözünmüş olmasına bağlı olarak belirgin şekilde azaldığı, genel olarak 14 gün boyunca membrandan ortama devamlı ve kontrollü yağ salımının gerçekleştiği rapor edilmiştir.

Shin vd. (2014)'nin epigallokateşin-3-*O*-gallat (EGCG) yüklü PLGA nanoliflerinin kontrollü salımlarını inceledikleri çalışmada PLGA bozulması ve kontrollü difüzyonun 28 günden fazla sürdüğü tespit edilmiş olup EGCG'nin PLGA membranlarından salım gösterirken herhangi bir yan etki göstemediği, E-PLGA membranlarının önemli derecede reaktif oksijen süpürücü etki gösterdiği, E-PLGA membranlarındaki EGCG'nin 7. ve 28. günlerde sırasıyla %36 ve %48 kümülatif salım gösterdiği bildirilmiştir.

Garcia-Orue vd. (2017) tarafından rekombinant insan epidermal büyüme faktörü (EBF) ve *Aloe vera* ekstresi (AV) yüklü PLGA nanoliflerinin yara iyileştitici etkisinin incelendiği bir çalışmada ilk 8 saatte kontrollü salımın %35'inin gerçekleştiği, daha yavaş salımın 7 güne kadar devam ettiği bildirilmiştir.

4.3 Biyolojik Aktivite Çalışmalarına Ait Bulgular

4.3.1 Antioksidan aktiviteye ait bulgular

Araştırma materyali olan karışımların üretiminde kullanılan *Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Inula helenium, Scilla maritima, Laurus nobilis*'in metanol (MeOH) ekstrelerinin antioksidan aktivitelerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Test sonuçları **çizelge 4.13**'de verilmiştir.

Çizelge 4.13 Karışımların üretiminde kullanılan *Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Inula helenium, Scilla maritima, Laurus nobilis*'in metanol (MeOH) ekstrelerinin antioksidan aktivitelerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Test sonuçları

Bitki ekstreleri	n	İnhibisyon (%)			IC_{50} (mg/ml)
		0.25 mg/ml	0.125 mg/ml	0.0625 mg/ml	
Aristolochia clematitis	6	83.77^{c}±0.62	68.12^{f}±0.71	59.61^{i}±0.35	0.018^{D}±0.01
Commiphora molmol	6	87.30^{b}±0.41	75.04^{e}±1.17	61.92^{h}±1.20	0.043^{C}±0.01
Gentiana lutea	6	54.54^{k}±0.82	50.62^{l}±0.69	47.27^{m}±0.64	0.125^{A}±0.01
Inula helenium	6	94.80^{a}±0.30	80.75^{d}±1.05	66.84^{fg}±0.71	0.068^{B}±0.01
Laurus nobilis	6	66.28^{g}±0.80	60.22^{i}±0.61	54.09^{k}±0.62	0.022^{D}±0.01
Scilla maritima	6	57.11^{j}±0.90	51.51^{l}±0.60	47.50^{m}±1.06	0.106^{A}±0.02

$^{a-m}$*Aynı satırda farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak ($p<0.05$) birbirinden farklıdır.*
$^{A-E}$ IC_{50}(mg/ml) değerleri kendi içinde değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.13'e göre ekstrelerin antioksidan aktiviteleri arasındaki fark istatistikî açıdan önemli bulunmuştur (*$p<0.05$).* Tukey Çoklu Karşılaştırma Test sonuçlarına göre; bitki ekstrelerinden *Inula helenium*'un antioksidan aktivitesinin 0.25 mg/ml konsantrasyonda %94.80±0.30 olduğu ve bunu sırasıyla *Commiphora molmol, Aristolochia clematitis* ve *Laurus nobilis*'in metanollü ektrelerinin takip ettiği belirlenmiştir.

Bitki ekstrelerinden en yüksek IC_{50} değerine *Gentiana lutea* (0.125 mg/ml) *ve Scilla maritima'nın* (0.106 mg/ml) sahip olduğu, en düşük IC_{50} değerine ise *Aristolochia clematitis* (0.018 mg/ml) ve *Laurus nobilis* (0.022 mg/ml)'in metanollü ektrelerinin olduğu tespit edilmiştir (Çizelge 4.13).

Yaptığımız çalışmada *Commiphora molmol* reçinesinin metanollü ekstresinin IC_{50} değeri 0.043 mg/ml olarak bulunmuştur (Çizelge 4.13). Bu sonucun Kumari vd. (2011) tarafından yapılan çalışma sonuçları ile paralellik gösterdiği tespit edilmiştir. Mohamed vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada *C. myrrha* reçinesinin 0.5 mg/ml konsantrasyonda metanollü, etil asetatlı ektraktlarının ve uçucu yağının DPPH inhibisyon oranının %71.1, %33.4 ve %6.6 olarak tespit edildiği, IC_{50} değerinin ise BHT'de 0.07 mg/ml, metanollü ekstrede 0.32 mg/ml, etil asetatlı ekstrede 0.93 mg/ml, uçucu yağında ise 11.33 mg/ml olarak bulunduğu, Mahboubi ve Kazempur'un (2016) yaptığı bir çalışmada *Commiphora molmol* reçinesinin etanollü ekstrelerinin uçucu yağından daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği (IC_{50} 625 µg/ml), antioksidan aktivitesinin BHT'den (IC_{50} 20 µg/ml) daha düşük tespit edildiği, Kim vd. (1997) tarafından yapılan bir çalışmada *Commiphora molmol* reçinesinin metanollü ekstresinin antioksidan aktivite değerinin 10 µg/ml konsantrasyonda %18, 1000 µg/ml konsantrasyonda %76 olarak bulunurken, DPPH ile serbest radikal süpürücü aktivitesinin %2 ve %4 olarak tespit edildiği ve başka çalışmada *Commiphora berryi* ve *C. caudata'* nın metanollü ekstrelerinin DPPH ile radikal süpürücü etkisinin IC_{50} değerleri 26.92 µg/ml ve 21.16 µg/ml olarak tespit edildiği bildirilmiştir (Kumari vd. 2011).

Papuc vd. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada *Aristolochia clematitis'*in DPPH % inhibisyon değerinin 24.77±3.28 olarak tespit edildiği bildirilmiştir.

Yaptığımız çalışmada Erzurum-Artvin sınırından toplanan *Inula helenium* köklerinin metanollü ektresinin IC_{50} değeri 0.068 mg/ml olarak bulunmuştur. Literatürlerdeki çalışmalarda farklı lokasyonlardan toplanan *Inula helenium* köklerinin metanollü ektrelerinin IC_{50} değerlerinin yaptığımız çalışma sonuçlarından daha farklı (örneğin 2.985 mg/ml) tespit edildiği görülmüştür. Bu durumun sebebi bitkinin toplandığı bölgenin toprak, iklim ve yükselti farkları ile hasat zamanına bağlı olarak değişkenlik gösterdiği düşünülebilir. Gökbulut (2011) tarafından yapılan çalışmada ise *I. helenium* kökünün sulu ekstresinde inhinbisyon değerinin 1 mg/ml konstrasyonda %13.46; IC_{50} değerinin 18.423 mg/ml, metanollü ekstresinde inhibisyon değerinin 0.5 mg/ml konstrasyonda %13.61, IC50 değerinin 2.985 mg/ml, etil asetatlı ekstrede inhinbisyon

değerinin 1 mg/ml konstrasyonda %10.14, IC_{50} değerinin ise 144.5 mg/ml olarak tespit edildiği rapor edilmiştir. Spirion vd. (2013) tarafından yapılan çalışmada *Inula helenium*'un kloroformlu kök ekstrelerinde toplam antioksidan kapasite değerinin 9.4 mg askorbik asit/g; etil asetatlı kök ekstrelerinin antioksidan kapasite değerinin ise 23.13 mg askorbik asit/g olarak tespit edildiği, Wojdylo vd. (2007) tarafından yapılan çalışmada *Inula helenium* köklerinde DPPH metodu ile belirlenen antioksidan aktivite değerinin 144 µM trolox/100 g (kuru ağırlık) olarak tespit edildiği bildirilmiştir.

Amessis-Ouchemoukh vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada *Scilla maritima* soğanlarının DPPH metodu ile 100 µg/ml konsatrasyondaki ekstresinde %56.31 radikal süpürücü etkiye sahip olduğu ve IC_{50} değerinin 0.028 mg/ml olarak tespit edildiği bildirilmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise *D. indica, D.coromandeliana, D. razii, D. polyantha, D.govindappae, D. raogibikei* ve *D. nagarjunae*'nin 2 mg/ml konsatrasyonda %DPPH radikal süpürücü etkisinin %32.53-41.20 arasında değişiklik gösterdiği rapor edilmiştir (Rajput vd. 2018).

Yapılan bir çalışmada *Laurus nobilis* L. (*Lauraceae*) tohumlarının uçucu yağında DPPH serbest radikal aktivitesi sonucu IC_{50} değerinin 94.655 mg/ml olarak bulunduğu ve tohum yağlarının metanollü ekstresinin inhibisyon değerinin (%92.46) sentetik BHT'ye çok yakın düzeylerde olduğu bildirilmiştir (Özcan vd. 2010).

Yapılan bazı çalışmalar sonucunda *L. nobilis* yaprak uçucu yağında DPPH ile yapılan antioksidan aktivitesinin IC_{50} değeri 72.78 µg/ml olarak bulunmuş iken *L. nobilis* yapraklarının etanollü ekstrelerinin IC_{50} değerlerinin yabani ve kültür formlarında sırasıyla 22 µg/ml ve 29 µg/ml olarak tespit edildiği rapor edilmiştir (Conforti vd. 2006, Goudjil vd. 2015).

Araştırma materyali olarak kullanılan bitkisel karışımların (ASSE, ŞRE, TEE) İnhibisyon (%) değerlerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.14**'de verilmiştir.

Çizelge 4.14 Farklı bitkisel karışımlarım %İnhibisyon değerlerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları

Bitkisel Karışımlar*	N	İnhibisyon (%)			IC_{50} (mg/ml)
		2 mg/ml	1 mg/ml	0.5 mg/ml	
ASSE	6	$88.45^{a}\pm1.08$	$68.44^{b}\pm0.64$	$56.22^{ef}\pm0.63$	$0.18^{B}\pm0.033$
ŞRE	6	$63.17^{c}\pm0.74$	$61.38^{d}\pm0.51$	$55.57^{f}\pm0.78$	$1.14^{A}\pm0.396$
TEE	6	$57.14^{e}\pm0.58$	$53.54^{g}\pm0.17$	$50.27^{h}\pm1.00$	$0.26^{B}\pm0.067$

$^{a-f}$*Aynı satırda farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak ($p<0.05$) birbirinden farklıdır.*
$^{A-B}$ IC_{50}(mg/ml) değerleri kendi içinde değerlendirilmiştir.
*ASS: Ada Soğanı Sirke Ekstresi (*Scilla maritima* sirkesi); ŞR: Şarab-ı Raşen Ekstresi (*Inula helenium* şarabı); TE: Tiryakül Erbaa Ekstresi (*Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Laurus nobilis*, Bal karışımı).

Çizelge 4.14'e göre farklı bitkisel karışımların antioksidan aktiviteleri arasındaki fark istatistikî açıdan önemli bulunmuştur (*$p<0.05$).* Tukey Çoklu Karşılaştırma Test sonuçlarına göre bu karışımlar arasında Ada soğanı sirke esktresi (ASSE)'nin antioksidan aktivitesinin (% süpürücü etki) 2 mg/ml konsantrasyonda %88.45 olduğu ve bunu sırasıyla Şarab-ı Raşen ekstresi (ŞRE) ile Tiryakül Erbaa ekstresi (TEE)'nın takip ettiği belirlenmiştir.

Çalışmamızda kullanılan *Inula helenium* metanollü ekstresinin IC_{50} değeri 0.068 mg/ml bulunurken Şarab-ı Raşen (ŞRE) ekstresinin IC_{50} değeri 1.14 mg/ml olarak bulunmuştur (Çizelge 4.13; 4.14). Bu durumun nedeni Şarab-ı Raşen (ŞRE) ekstresinin üretimi esnasında *Inula helenium*'un daha az miktarda kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz *Scilla maritima* (ada soğanı) metanollü ekstresinin IC_{50} değeri 0.106 mg/ml bulunurken Ada soğanı sirke ekstresi (ASSE)'nin IC_{50} değeri 0.18 mg/ml olarak tespit edilmiştir (Çizelge 4.13; 4.14). Bu durum ada soğanı sirkesi (ASS) üretimi sırasında kullanılan *Scilla maritima* (ada soğanı)'nın asetik asit fermantasyonu ile bazı bileşiklerinin parçalanması sonucu ortaya çıkmış olduğu düşünülebilir (Knittel vd. 2015).

Çalışmamızda araştırma materyali olarak kullanılan *Gentiana lutea, Commiphora molmol, Aristolochia clematitis, Laurus nobilis* 'in IC_{50} değerleri sırasıyla 0.125, 0.043, 0.018, 0.022 mg/ml olarak bulunurken bu bitkilerden eşit miktarlarda alınarak bal

ilavesi ile hazırlanan Tiryakül Erbaa (TEE) karışımının liyofilize ekstresinde IC_{50} değeri 0.26 mg/ml olarak tespit edilmiştir (Çizelge 4.13; 4.14). Bu durumun sebebi Tiryakül Erbaa (TE) karışımının hazırlanmasında kullanılan bitkilerin bünyesinde bulunan antioksidan aktiviteden sorumlu bazı bileşiklerin sulu ekstreye geçememesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülebilir. Azman vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada *Gentiana lutea*'nın DPPH ile serbest radikal süpürücü aktivitesinin sulu ektraktta 12.34 µmol Troloks eşdeğeri/g kuru ağırlık, 50:50 MeOH:H_2O ile hazırlanan ekstrede 15 µmol Troloks eşdeğeri/g kuru ağırlık olarak bulunmuştur. Güven (2010) tarafından yapılan çalışmada mesir macunu örneklerinin IC_{50} değerleri; 0.024-1.194 mg macun/ml çözelti aralığında bulunmuştur.

4.3.2 Anti-epileptik aktivite çalışmalarına ait bulgular

4.3.2.1 Miyoklonik nöbetlerin başlangıç zamanı (Latans) bulguları

Anti-epileptik aktivite açısından kontrol grubu olarak PTZ-50mg/kg, deney grupları olarak PTZ+TE-70 mg/kg (Tiryakül Erbaa ekstresi), PTZ+TEE-140 mg/kg, PTZ+TEE-250 mg/kg, PTZ+ŞRE-150 mg/kg (Şarab-ı Raşen ekstresi), PTZ+ŞRE-300 mg/kg, PTZ+ASSE-100 mg/kg (ada soğanı sirke ekstresi), PTZ+ASSE-300 mg/kg uygulanmış olup, miyoklonik nöbetlerin başlangıç zamanı (latans, s) verilerine ait Varyans analiz sonuçları incelendiğinde; bitkisel karışımların etkisi istatistiki açıdan önemli ($p<0.05$) bulunmuştur. Araştırma materyali olarak kullanılan bu bitkisel karışımların miyoklonik nöbetlerin başlangıç zamanı (s) verilerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.15**'de verilmiştir.

Çizelge 4.15 Farklı bitkisel karışımların miyoklonik nöbetlerin başlangıç zamanı (s) verilerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları.

Bitkisel Karışımlar*	n	Miyoklonik Nöbetlerin Başlangıç Zamanı (s)
PTZ-50mg/kg (Kontrol grubu)	6	$50.83^{b} \pm 12.34$
PTZ+TEE-70 mg/kg	6	$70.00^{ab} \pm 12.08$
PTZ+TEE-140 mg/kg	6	$67.83^{ab} \pm 6.88$
PTZ+TEE-250 mg/kg	6	$70.17^{a\,b} \pm 7.14$
PTZ+ŞRE-150 mg/kg	6	$71.17^{ab} \pm 12.69$
PTZ+ŞRE-300 mg/kg	6	$74.67^{a} \pm 10.89$
PTZ+ASSE-100 mg/kg	6	$76.83^{a} \pm 17.06$
PTZ+ASSE-300 mg/kg	6	$75.83^{a} \pm 8.42$

$^{a\text{-}b}$*Aynı satırda farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak ($p<0.05$) birbirinden farklıdır.*
*PTZ: Pentilentetrazol, TEE: Tiryakül Erbaa Ekstresi, ŞR: Şarab-ı Raşen Ekstresi, ASS: Ada Soğanı Sirke Ekstresi.

Araştırma materyali olarak kullanılan farklı bitkisel karışımların miyoklonik nöbetlerin başlangıç zamanı (s) üzerine olan etkileri incelendiğinde bu durumun en kısa PTZ-50mg/kg (kontrol grubu) uygulamasında (50.83 s) gerçekleştiği, miyoklonik nöbete en geç giren grubun PTZ+ASSE-100mg/kg uygulamasında (76.83 s) görüldüğü tespit edilmiştir (Çizelge 4.15). Yapılan bir çalışmada MES ve PTZ ile oluşturulan antiepileptik aktivite üzerine *Laurus nobilis* (defne) uçucu yağının tonik nöbetlere karşı koruma sağladığı tespit edilmiş olup ayrıca *L. nobilis*'in yaprak uçucu yağının doza bağlı olarak PTZ'nin neden olduğu tonik arka bacak uzatma durumunu ve mortaliteyi baskıladığı rapor edilmiştir. Çalışmada defne esansiyel yağının ED_{50} değerinin 0.19 (0.12-0.30) ml/kg olduğu, 1 ml/kg dozundaki defne uçucu yağının, farelerdeki MES tarafından indüklenen nöbetlere karşı önemli ölçüde koruma sağladığı rapor edilmiştir. Riaz vd. (1989) çalışmada *L. nobilis* yaprak esansiyel yağlarında bulunan monoterpenler arasında, sineol (%44.12), öjenol ve metilöjenol (%17.64), sabinen (%6.20), terpineol (%5.79) ve pinen (%4.79)'in ana bileşenler olarak tespit ettiklerini bildirmiş olup bazı araştırmacılar tarafından monoterpenlerin antikonvülzan aktivite gösterdiği, ayrıca linaloolun PTZ, pikrotoksin ve NMDA ile indüklenen konvülsiyonlara karşı koruyucu etkiye sahip olduğu, *L. nobilis'* in yaprak uçucu yağında bulunan pinen, öjenol ve metilöjenolun PTZ testi gibi bazı deneysel nöbetlerde antikonvülsan profil sergilediği, Glutamaterjik ve GABAerjik iletimin modülasyonunun, linalool ve öjenol gibi monoterpenlerin antikonvülzan etkisi için belirtilen bazı mekanizmaların arasında yer aldığı belirtilmiştir (Sayyah vd. 2002). Luszcki vd. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada alantolakton ve izoalantolaktonun

(300 mg/kg) farelere intraperitonal olarak uygulandıktan 15 dakika sonra MES ile indüklenen nöbetlere karşı %37.5 koruma sağladığı tespit edilmiştir. 30, 60 ve 120 dakikalardan sonra uygulanan MES testi sonucunda antikonvulsant etki göstermediği bildirilmiştir. Alantolakton ve izoalantolakton *Inula helenium* bitkisinde doğal olarak bulunan seskiterpen laktonlardan biri olup bu çalışmada farelerde MES kaynaklı tonik nöbetleri baskıladığı, MES testindeki her iki bileşiğin ED_{50} değerlerinin alantolakton için 322 (281-369) mg/kg ve izoalantolakton için 336 (285-396) mg/kg olarak tespit edildiği rapor edilmiştir. Çalışmada ayrıca fare MES modelinde alantolakton ve izoalantolakton için ED_{50} değerlerinin valproat için belirlenenlere oldukça benzer olduğu, alantolakton ve izoalantolaktonun çeşitli nöbet tiplerinin baskılanmasında etkili olmasının mümkün olabileceği ifade edilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan bitkisel karışımlardan Ada soğanı sirke ekstresi (ASSE) yüklü PLGA nanofiberlerin miyoklonik nöbetlerin başlangıç zamanı (s) üzerine olan etkisinin Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.16**'da verilmiştir.

Çizelge 4.16 Ada soğanı sirke ekstresi ve ada soğanı sirke ekstresi yüklü PLGA nanofiberin (ASSF) miyoklonik nöbetlerin başlangıç zamanı (s) üzerine olan etkisinin Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları

Uygulamalar*	n	Miyoklonik Nöbetlerin Başlangıç Zamanı (s)
PTZ-50mg/kg (Kontrol grubu)	6	50.83^{b}±12.34
PTZ+ASSE-100 mg/kg	6	76.83^{a}±17.06
PTZ+ASSF-100 mg/kg	6	52.83^{b}±7.76

$^{a-b}$Aynı satırda farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak ($p<0.05$) birbirinden farklıdır.
*PTZ: Pentilentetrazol, ASS: Ada Soğanı Sirke Ekstresi. ASSF: Ada Soğanı Sirke Ekstresi Yüklü PLGA Nanofiber.

Çizelge 4.16'ya göre Ada soğanı sirke ekstresi (ASSF) yüklü PLGA nanofiberinin miyoklonik nöbetlerin başlangıç zamanı (s) üzerine olan etkisi ASSE'ye nazaran oldukça düşük bulunmuştur. Bu durumun sebebi ASSF'nin sıçanların üzerinde 3 gün süre bekletilmesiyle beklenen salımın yeterince olmaması ve beyin dokusuna yeterli geçişin sağlanamamasından dolayı ASSE kadar etki gösteremediği düşünülebilir.

Viscum album'un antiepileptik aktivitesinin değerlendirilmesi üzerine yapılan bir çalışmada, Wistar-albino erkek ratlarda PTZ (75 mg/kg), PTZ+Ökse otu (*Viscum album* L.) ve PTZ+VPA (Valproik asit) grupları karşılaştırılmıştır. Ökse otu grubunda nöbet oluşumunun PTZ grubuna nazaran daha geç gerçekleştiği, nöbet skoru açısından ökse otu grubu ile PTZ grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmadığı, bununla birlikte kindling sürecinde ökse otu uygulanan rat grubunda PTZ grubuna göre daha düşük nöbet aktivitesi gösterdiği rapor edilmiştir (Güneşer 2018).

4.3.2.2 Tonik klonik nöbetlerin başlangıç zamanına ait bulgular

Anti-epileptik aktivite açısından kontrol grubu olarak PTZ-50mg/kg, deney grupları olarak PTZ+TEE-70 mg/kg (Tiryakül Erbaa ekstresi, TEE), PTZ+TEE-140 mg/kg, PTZ+TEE-250 mg/kg, PTZ+ŞRE-150 mg/kg (Şarab-ı Raşen ekstresi, ŞRE), PTZ+ŞRE-300 mg/kg, PTZ+ASSE-100 mg/kg (Ada Soğanı Sirke Ekstresi, ASSE), PTZ+ASSE-300 mg/kg uygulaması sonucu sıçanlarda tonik klonik nöbetlerin başlangıç zamanına ait Varyans analiz sonuçları incelendiğinde antiepileptik aktivitede bitkisel karışım uygulamaları arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir.

4.3.2.3 Tonik klonik nöbet süresine ait bulgular

Anti-epileptik aktivite açısından kontrol grubu olarak PTZ-50mg/kg, deney grupları olarak PTZ+TEE-70 mg/kg (Tiryakül Erbaa Ekstresi, TEE), PTZ+TEE-140 mg/kg, PTZ+TEE-250 mg/kg, PTZ+ŞRE-150 mg/kg (Şarab-ı Raşen Ekstresi, ŞRE), PTZ+ŞRE-300 mg/kg, PTZ+ASSE-100 mg/kg (Ada Soğanı Sirke Ekstresi, ASSE), PTZ+ASSE-300 mg/kg uygulaması sonucu sıçanlarda tonik klonik nöbet süresine ait Varyans analiz sonuçları incelendiğinde; bitkisel karışım uygulamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemli ($p<0.05$) bulunmuş olup Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.17**'de verilmiştir.

Çizelge 4.17 Farklı bitkisel karışımların tonik klonik nöbet süresi (s) üzerine etkisine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları

Bitkisel Karışımlar*	n	Tonik Klonik Nöbet Süresi (s)
PTZ-50mg/kg (Kontrol grubu)	6	$73.67^{a} \pm 71.16$
PTZ+TEE-70 mg/kg	6	$17.00^{b} \pm 1.41$
PTZ+TEE-140 mg/kg	6	$24.83^{b} \pm 6.62$
PTZ+TEE-250 mg/kg	6	$16.83^{b} \pm 6.52$
PTZ+ŞRE-150 mg/kg	6	$12.33^{b} \pm 2.25$
PTZ+ŞRE-300 mg/kg	6	$12.17^{b} \pm 2.56$
PTZ+ASSE-100 mg/kg	6	$9.33^{b} \pm 1.75$
PTZ+ASSE-300 mg/kg	6	$16.33^{b} \pm 11.76$

$^{a-c}$*Aynı satırda farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak ($p<0.05$) birbirinden farklıdır.*
*PTZ: Pentilentetrazol, TE: Tiryakül Erbaa, ŞR: Şarab-ı Raşen, ASS: Ada Soğanı Sirkesi.

Çalışmamızda kullanılan farklı bitkisel karışımların farelerde oluşan tonik klonik nöbet süresi (s) üzerine olan etkileri incelendiğinde; en uzun süren tonik klonik nöbetin PTZ-50mg/kg (kontrol grubu)'de (73.67 s) gerçekleştiği, araştırma materyali olarak kullanılan bütün bitkisel karışımların bu süreyi anlamlı bir şekilde kısalttığı, bununla birlikte en kısa tonik klonik nöbet süresinin PTZ+ASSE-100 mg/kg uygulanan grupta (9.33 s) görüldüğü tespit edilmiştir (Çizelge 4.17). Ada soğanı sirkesinin eski tıp (Selçuklu ve Rönesans Dönemi) kitaplarında epilepsi rahatsızlığı için kullanıldığı ifade edilirken günümüz literatürlerinde bu konu ile ilgili deneysel bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığımız çalışma bu anlamda deneysel ilk çalışmadır ve İbn-i Sina'nın yazdığı El- Kanun fi'ttıb adlı eserinde yazan epilepsi rahatsızlığını tedavi ettiği ifadelerini doğrulamaktadır.

Çalışmamızda kullanılan bitkisel karışımlardan Ada Soğanı Sirkesi (ASS)'nin Fiber kaplaması da uygulanmış olup tonik klonik nöbet süresi (s) üzerine olan etkisinin Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.18**'de verilmiştir.

Çizelge 4.18 ASSF'nin tonik klonik nöbet süresi (s) üzerine olan etkisinin Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları

Uygulamalar*	n	Tonik Klonik Nöbet Süresi (s)
PTZ-50mg/kg (Kontrol grubu)	6	$73.67^{ab} \pm 71.16$
PTZ+ASSE-100 mg/kg	6	$9.33^{b} \pm 1.75$
PTZ+ASSF-100 mg/kg	6	$331.2^{a} \pm 354.2$

$^{a-b}$*Aynı satırda farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak ($p<0.05$) birbirinden farklıdır.*
*PTZ: Pentilentetrazol, ASSE: Ada Soğanı Sirke Ekstresi. ASSF: Ada Soğanı Sirkesi-PLGA Nanofiber.

Çizelge 4.18'e göre ASSF'nin tonik klonik nöbet süresi (s) üzerine olan etkisi kaplama yapılmamış olan ASS karışımına (PTZ+ASS-100 mg/kg, 9.33 s) nazaran oldukça yüksek (331.2 s) bulunmuştur. Bu durumun sebebi PLGA'nın farelerde kan-beyin bariyerini açarak PTZ'nin geçişini kolaylaştırabileceği ve bununla birlikte fiberin içerisindeki ASS'nin (100mg/kg dozda) 3 gün içerisinde yeterli ve etkili bir salım yapamadığı için uzun sürmüş olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz farklı bitkisel karışımların (ASSE, ŞRE, TEE) toplam fenolik madde (TFM) içerikleri ile tonik klonik nöbet süresi (s) arasındaki korelasyon çizelge 4.19'da verilmiştir.

Çizelge 4.19 Farklı bitkisel karışımların toplam fenolik madde içerikleri ile tonik klonik nöbet süresi arasındaki korelasyon

		Toplam Fenolik Madde Miktarı
Tonik klonik nöbet süresi (s)	r^2	-0.907
	P	0.000

Çizelge 4.19'a göre çalışmamızda kullanmış olduğumuz bitkisel karışımların (ASSE, ŞRE, TEE) toplam fenolik madde (TFM) içeriği ile tonik klonik nöbet süresi arasında çok önemli ($p<0.01$) kuvvetli negatif bir korelasyon (r^2 = -0.907) olduğu belirlenmiştir. Bu bağlamda bitkisel karışımların toplam fenolik madde miktarlarının artışına bağlı olarak tonik klonik nöbet sürelerinde (s) bir azalma ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda araştırma materyali olarak kullandığımız bitkisel karışımlar içerisinde en yüksek toplam fenol miktarı (TFM) 10.48mg/g ekstre ile Ada soğanı sirke ekstresi (ASSE)'nde tespit edilmiş olup, bunu 7.33mg/g ekstre ile Şarab-ı Raşen ekstresi (ŞRE) takip etmekte ve en düşük TFM miktarı ise 3.76mg/g ekstre ile Tiryakül Erbaa ekstresi (TEE)'da belirlenmiştir (Çizelge 4.8).

4.3.2.4 Toplam motor süresine ait bulgular

Anti-epileptik aktivite açısından kontrol grubu olarak PTZ-50mg/kg, deney grupları olarak PTZ+TEE-70 mg/kg (Tiryakül Erbaa Ekstresi, TEE), PTZ+TEE-140 mg/kg, PTZ+TEE-250 mg/kg, PTZ+ŞRE-150 mg/kg (Şarab-ı Raşen Ekstresi ŞRE), PTZ+ŞRE-300 mg/kg, PTZ+ASSE-100 mg/kg (Ada Soğanı Sirke Ekstresi, ASSE), PTZ+ASSE-300 mg/kg uygulaması sonucu sıçanlarda görülen toplam motor süresi verilerine ait Varyans analiz sonuçları incelendiğinde; bitkisel karışımların etkileri arasındaki fark istatistiki açıdan önemli ($p<0.05$) bulunmuş olup Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.20**'de verilmiştir.

Çizelge 4.20 Farklı bitkisel karışımların toplam motor süresi (s) değerlerine ait Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları

Bitkisel Karışımlar*	n	Toplam Motor Süresi (s)
PTZ-50mg/kg (Kontrol grubu)	6	$178.00^{a} \pm 219.48$
PTZ+TEE-70 mg/kg	6	$28.17^{b} \pm 13.41$
PTZ+TEE-140 mg/kg	6	$33.17^{ab} \pm 10.36$
PTZ+TEE-250 mg/kg	6	$43.00^{ab} \pm 10.53$
PTZ+ŞRE-150 mg/kg	6	$37.67^{ab} \pm 29.68$
PTZ+ŞRE-300 mg/kg	6	$51.00^{ab} \pm 17.64$
PTZ+ASSE-100 mg/kg	6	$30.33^{ab} \pm 25.87$
PTZ+ASSE-300 mg/kg	6	$43.83^{ab} \pm 23.28$

$^{a-c}$Aynı satırda farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak ($p<0.05$) birbirinden farklıdır.
*PTZ: Pentilentetrazol, TE: Tiryakül Erbaa Ekstresi, ŞR: Şarab-ı Raşen Ekstresi, ASS: Ada Soğanı Sirke Ekstresi.

Çalışmamızda kullandığımız farklı bitkisel karışımların (ASSE, ŞRE, TEE) ratlardaki toplam motor süresi (s) üzerine olan etkileri incelendiğinde; en uzun toplam motor süresinin PTZ-50mg/kg (kontrol grubu) uygulamasında (178.00 s) gerçekleştiği, bitkisel karışımlar arasında ise en kısa süre 28.17 s ile PTZ+TEE-70 mg/kg'da, daha sonra 30.33 s ile PTZ-ASSE-100 mg/kg uygulamasında gözlendiği tespit edilmiştir (Çizelge 4.20). Öztürk (2015) tarafından rutinin antiepileptik aktivitesi üzerine yapılan çalışmada Wistar Albino cinsi sıçanların kontrol, pikrotoksin (2,5mg/kg/i.p), pikrotoksin+rutin 10, 50 ve 100 mg/kg/ip doz gruplarına göre ayrıldığı, ortalama nöbet süresinin kontrol grubunda en yüksek, rutin uygulanan gruplarda bu sürenin doza bağlı olarak daha da kısaldığı, doz artırıldıkça rutinin antiepileptik etkinliğinin de arttığı rapor edilmiştir.

Çalışmamızda kullanılan bitkisel karışımlardan Ada soğanı sirke ekstresi (ASSE)'nin nanofiber kaplaması da uygulanmış olup sıçanlardaki toplam motor süresi (s) üzerine olan etkisinin Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları **çizelge 4.21**'de verilmiştir.

Çizelge 4.21 ASSF'nin toplam motor süresi (s) üzerine olan etkisinin Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi sonuçları

Uygulamalar*	n	Toplam Motor Süresi (s)
PTZ-50mg/kg (Kontrol grubu)	6	178.0^{b}±219.5
PTZ+ASSE-100 mg/kg	6	30.3^{b}±25.9
PTZ+ASSF-100 mg/kg	6	523.2^{a}±294.5

$^{a-b}$*Aynı satırda farklı harfle işaretlenmiş ortalamalar istatistiki olarak ($p<0.05$) birbirinden farklıdır.*
*PTZ: Pentilentetrazol, ASSE: Ada Soğanı Sirke Ekstresi, ASSF: Ada Soğanı Sirkesi-PLGA Nanofiber.

Çizelge 4.21'e göre ASSF'nin toplam motor süresi (s) üzerine olan etkisi kaplama yapılmamış olan ASSE karışımına nazaran oldukça yüksek (523.2 s) bulunmuştur. Bu durumun sebebi PLGA'nın kan beyin bariyerini açarak PTZ'nin geçişini kolaylaştırabileceği bunula birlikte nanofiber içindeki ASS'nin (100mg/kg dozda) 3 gün içerisinde yeterli salım yapamadığı düşünülebilir. Bu çalışmanın uzun süreli yapılmasıyla salımın daha fazla olabileceği ve ASSE'nin PLGA ile kan beyin bariyerini aşarak daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Bauquier vd. (2016) tarafından yapılan çalışmada PLGA polimeri antiepileptik bir ilaç olan Lacosamid, elektrodöndürme yöntemiyle nanolif olarak üretilmiştir. Bu nanolifler Genetik Absans Epilepsili Ratlarda (GAERS) motor kortkes üzerine yerleştirilmiş, Otuz dakikalık elektroensefalogram (EEG) kayıtları cerrahi sonrası 7. günde başlanmış ve sekiz hafta boyunca devam etmiştir. Diken dalga deşarjlarının sayısı ve ortalama süresi, üç grup arasında karşılaştırılmıştır. Grupların hiçbirinde diken dalga deşarjlarının sayısında fark gözlenmezken, ortalama deşarj süresi lakosamid polimer grubunda 7 haftaya kadar kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ortalama bir nöbet süresi de 3, 5, 6 ve 7. haftalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu gözlenmiştir. %20 lacosamid içeren polimer 7 gün sonra %40'ın üzerinde kümülatif bir ilaç salımı gösterirken %2.5 ve %12.5 oranında lakosamid içeren polimerlerin her ikisi de yaklaşık 42 gün (6 hafta) sonra salımlarında bir düşüş meydana gelmiştir. Bununla birlikte toplam ilaç salımı %12.5 lakosamid polimeri içeren nanolifin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz farklı bitkisel karışımların IC_{50} değerleri ile toplam motor süresi (s) arasındaki korelasyon **çizelge 4.22**'de verilmiştir.

Çizelge 4.22 Farklı bitkisel karışımların IC_{50} değerleri ile toplam motor süresi arasındaki korelasyon

		IC_{50} değeri
Toplam motor süresi (s)	r^2	0.410
	P	0.091

Çizelge 4.22'e göre çalışmamızda kullanmış olduğumuz bitkisel karışımların IC_{50} değerleri ile toplam motor süresi arasında önemli ($p<0.10$) pozitif bir korelasyon (r^2 = 0.410) olduğu belirlenmiştir. Bu bağlamda bitkisel karışımların IC_{50} değerlerinin artışına bağlı olarak toplam motor sürelerinde de (s) bir artışın ortaya çıktığı söylenebilir. Çalışmamızda kullanılan bitkisel karışım ekstrelerinden ASSE, TEE ve ŞRE'nin IC_{50} değerleri sırasıyla 0.18 mg/ml, 0.26 mg/ml, 1.14 mg/ml olarak bulunmuştur (Çizelge 4.14).

4.3.2.5 Nöbet derecesine ait bulgular

Anti-epileptik aktivite açısından kontrol grubu olarak PTZ-50 mg/kg, deney grupları olarak PTZ+TEE-70 mg/kg (Tiryakül Erbaa Ekstresi TEE), PTZ+TEE-140 mg/kg, PTZ+TEE-250 mg/kg, PTZ+ŞRE-150 mg/kg (Şarab-ı Raşen Ekstresi, ŞRE), PTZ+ŞRE-300 mg/kg, PTZ+ASSE-100 mg/kg (Ada soğanı sirke ekstresi, ASSE), PTZ+ASSE-300 mg/kg uygulandığında nöbet derecesine ait Varyans analiz sonuçları incelendiğinde; antiepileptik aktivitede bitkisel karışım uygulamalarının etkileri arasındaki farkın istatistiki açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir. Çizelge 4.23'de bitkisel karışımların nöbet dereceleri üzerine etkileri verilmiştir.

Çizelge 4.23 Bitkisel karışımların* nöbet dereceleri üzerine etkileri

Hayvan No (n=6)	PTZ50 (Kontrol grubu)	TEE70	TEE140	TEE250	ŞRE150	ŞRE300	ASSE100	ASSE300
1.	5	4	5	1	5	5	1	5
2.	5	4	5	5	5	5	5	5
3.	5	5	1	5	5	1	5	5
4.	5	5	5	5	5	5	5	5
5.	5	1	5	5	5	5	5	5
6.	5	5	5	4	5	4	5	5
ORT	**5**	**4**	**4**	**4**	**5**	**4**	**4**	**5**

*PTZ: Pentilentetrazol, ASSE: Ada Soğanı Sirke Ekstresi, ŞRE: Şarab-ı Raşen Ekstresi, TEE: Tiryakül Erbaa Ekstresi

Ergül Erkeç (2014) tarafından yapılan çalışmada ratlarda PTZ ile oluşturulan deneysel epilepsi modelinde *Cichorium intybus* bitkisinin kan ve beyin oksidatif stres, DNA hasarı, genotoksisite ve apoptozis üzerine etkisi incelenmiş olup sonuç olarak PTZ ve PTZ+ *Cichorium intybus* (yabani hindiba) gruplarına ait skorun 3 ve üstü olarak tespit edildiği; 12. gün, yani konvulzan dozda (75 mg/kg) enjeksiyonun yapıldığı günün nöbet skorunun istatistiki olarak anlamlı bulunmadığı; PTZ+Cİ grubu lehine bir azalmanın ortaya çıktığı; ikinci ve dördüncü enjeksiyonlarda PTZ grubundaki ratların nöbet skorlarının PTZ+Cİ grubuna göre istatistiki olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu, sekizinci enjeksiyonda PTZ+Cİ grubundaki ratların nöbet skorlarının PTZ grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlı biçimde yüksek bulunduğu rapor edilmiştir.

Pentilentetrazol ile oluşturulan nöbet modelinde *Ginkgo biloba*'nın ağrı duyarlılığı ve nöbetlere etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 60 mg/kg PTZ, *Ginkgo biloba* (EGb 761) 50, 100, 200 mg/kg dozları ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarında en yüksek nöbet şiddetinin ortalama değerlerinin sırasıyla 3±0.8, 4±0.6, 4.2±0.3, 4.3±0.3 ve 3.2±0.5 olduğu, en yüksek nöbet şiddetinin EGb 761 uygulanan deney gruplarında kontrol grubuna göre bir miktar arttığı, bununla birlikte istatistiksel olarak bu farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (Yıldırım 2015).

4.3.2.6 Ölüm oranına ait bulgular

Anti-epileptik aktivite açısından kontrol grubu olarak PTZ-50 mg/kg, deney grupları olarak PTZ+TEE-70 mg/kg (Tiryakül Erbaa Ekstresi TEE), PTZ+TEE-140 mg/kg, PTZ+TEE-250 mg/kg, PTZ+ŞRE-150 mg/kg (Şarab-ı Raşen Ekstresi, ŞRE), PTZ+ŞRE-300 mg/kg, PTZ+ASSE-100 mg/kg (Ada soğanı sirke ekstresi, ASSE), PTZ+ASSE-300 mg/kg uygulandığında ölen/gruptaki toplam sıçan sayılarının sırasıyla 0/6, 1/6, 0/6, 0/6, 1/6, 1/6, 0/6, 0/6 olduğu; PTZ+TEE-140 mg/kg, PTZ+TEE-250 mg/kg, PTZ+ASSE-100 mg/kg, PTZ+ASSE-300 mg/kg gruplarında ölüm vakasının gözlenmediği tespit edilmiştir. Çizelge 4.24'de bitkisel karışımların ölüm oranı üzerine etkileri verilmiştir.

Çizelge 4.24 Bitkisel karışımların sıçanların ölüm oranı üzerine etkileri

Hayvan No (n=6)	PTZ50 (Kontrol)	TEE70	TEE140	TEE250	ŞRE150	ŞRE300	ASSE100	ASSE300
1.	0	0	0	0	+	0	0	0
2.	0	0	0	0	0	+	0	0
3.	0	0	0	0	0	0	0	0
4.	0	0	0	0	0	0	0	0
5.	0	0	0	0	0	0	0	0
6.	0	+	0	0	0	0	0	0
ORT	**0**	**1**	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**

*PTZ: Pentilentetrazol, ASSE: Ada Soğanı Sirke Ekstresi, ŞRE: Şarab-ı Raşen Ekstresi, TEE: Tiryakül Erbaa Ekstresi

Yıldırım (2015) tarafından yapılan bir çalışmada pentilentetrazol ile oluşturulan nöbet modelinde *Ginkgo biloba*'nın ağrı duyarlılığı ve nöbetlere etkisi incelenmiş olup sonuç olarak 60 mg/kg PTZ, *Ginkgo biloba* (EGb 761) 50, 100, 200 mg/kg ve 40 mg/kg karbamazepin gruplarında ölen/gruptaki toplam sıçan sayılarının sırasıyla 2/7, 2/8, 1/7, 5/8 ve 0/8 olduğu; mortalite oranının Fisher Exact testine göre 200 mg/kg *Ginkgo biloba* grubunda mortalite oranının 40 mg/kg ve karbamazepin grubuna göre anlamlı olarak artış gösterdiği rapor edilmiştir. Karayel (2019) tarafından yapılan bir çalışmada farelerde deneysel epileptik modelde propolisin beyinde asetilkolinesteraz ve oksidatif stres üzerine etkisi araştırılmış olup sonuç olarak kontrol grubu (serum fizyolojik) ile propolis gruplarında ölüm vakasının gözlenmediği, PTZ grubunda %71, PTZ+Propolis

ve PTZ+Valproik asit gruplarında %43 oranında ölüm vakasının meydana geldiği, Valproik asit ve propolisin ölüm insidans yüzdelerini düşürdüğü bildirilmiştir.

5. SONUÇ

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre bitkisel karışımların üretiminde kullanılan kurutulmuş bitkiler arasında en yüksek su içeriği (%13.78) *Commiphora molmol*'de tespit edilmiş iken en düşük (%8) *Laurus nobilis*'de belirlenmiştir. Bitkisel karışımlar arasında en yüksek su içeriği %28 Ada soğanı sirke ektresi (ASSE) ekstresinde, en düşük (%8.77) Tiryakül Erbaa ekstresinde (TEE) tespit edilmiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre bitkisel karışımların üretiminde kullanılan bitkiler arasında en yüksek protein içeriği (%13.23) *Commiphora molmol*'de tespit edilmiş iken en düşük (%2.08) *Inula helenium*'da belirlenmiştir. Tiryakül Erbaa (TE) karışımının üretiminde kullanılan balın protein miktarı ise diğer hammadde olarak kullanılan bitkilerden daha düşük (%0.34) tespit edilmiştir. Bitkisel karışımlar arasında en yüksek protein içeriği %10.74 Şarab-ı Raşen ekstresi (ŞRE)'de, en düşük (%3.76) Tiryakül Erbaa ekstresi (TEE)'da tespit edilmiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre bitkisel karışımların üretiminde kullanılan bitkiler arasında en yüksek kül içeriği (%4.72) *Commiphora molmol*'de tespit edilmiş iken en düşük (%1.80) *Laurus nobilis*'de belirlenmiştir. Bitkisel karışımlar arasında en yüksek kül miktarı %3.28 Ada soğanı sirke ekstresi (ASSE)'nde, en düşük (%1.06) Şarab-ı Raşen (ŞRE)'de tespit edilmiştir. Ayrıca bitkisel karışımların ekstreleri arasında en yüksek pH değeri Tiryakül erbaa ekstresi (TEE)'da (4.86), en düşük Şarab-ı raşen ekstresi (ŞRE)'de (3.10) tespit edilmiştir.

Çalışmamızda araştırma materyalı olarak kullanmış olduğumuz bitkisel karışımların üretiminde kullanılan bitkiler arasında en yüksek toplam fenol miktarı (TFM) (50.69 mg/g ekstre) *Aristolochia clematitis*'de, en düşük ise *Gentiana lutea*'da (7.90 mg/g ekstre) tespit edilmiştir. Bitkisel karışımlar içerisinde ise en yüksek toplam fenol miktarı (TFM) 10.48mg/g ekstre ile Ada soğanı sirke ekstresi (ASSE)'nde tespit edilmiş olup, bunu 7.33mg/g ekstre ile Şarab-ı Raşen ekstresi (ŞRE) takip etmekte ve en düşük TFM miktarı ise 3.76mg/g ekstre ile Tiryakül Erbaa ekstresi (TEE)'da belirlenmiştir.

Araştırma materyali olarak kullanmış olduğumuz sillaren A ve prosillaridin içerikleri Ada soğanı sirke ekstresi (ASSE) karışımının üretiminde kullanılan *Scilla maritima* (Ada Soğanı, AS)'nın metanollü ekstresinde daha yüksek oranlarda tespit edilmiş olup, asetik asit fermantasyonu sonucu %99.9 oranında sillaren A ve %83.43 oranında prosillaridin azalmıştır.

Çalışmamızda farklı konsantrasyonlarda (%0.5, %4, %8, %12) kloroform ile hazırlanmış olan PLGA'nın kıvam ve akış davranış indeksi değerleri sırasıyla 0.05-0.14 (Pa.s) ve 0.92-0.94 (-) olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara göre PLGA'nın denenen tüm konsantrasyonlarında, viskozite değerleri incelenmiş ve elektrospin yapılabilir niteliğe sahip olduğu tespit edilmiştir. Besleme çözeltisinin, denenen tüm konsantrasyonlarda akış davranış indeksi değerlerinden (0.91-0.95) dolayı psödo plastik davranış sergilemiştir.

Çalışmamızda *S. maritima* ekstresi yüklü PLGA nanoliflerin çapları 100-800 nm arasında değişmekle birlikte, lif çaplarının ortalaması 292 nm olarak bulunmuştur. Elde edilen *S. maritima* ekstresi yüklü PLGA (%12) nanoliflerinin düzgün yüzeyli olması ve damla içermemesi elektrodöndürme prosesinin başarılı bir şekilde gerçekleştirildiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda elektrodöndürme yöntemiyle elde edilmiş PLGA nanoliflerinin ada soğanı ekstresi için enkapsülasyon etkinliği %88.33±0.35 olarak bulunmuştur. *S. maritima* ekstresi yüklü PLGA nanofiberlerinde, 3. saatte *S. maritima* ekstresinin %7.05'i, 6. saatte %7.48'i, 12. saatte %7.55'i, 72. saatte %9.68'i salıma uğramıştır. Bu veriler *Scilla maritima* ekstresinin zamana bağlı sürekli ve kontrollü salımını göstermektedir.

Araştırma materyali olarak kullanmış olduğumuz bitki ekstrelerinden *Inula helenium*'un antioksidan aktivitesinin 0.25 mg/ml konsantrasyonda %94.80±0.30 olduğu ve bunu sırasıyla *Commiphora molmol, Aristolochia clematitis* ve *Laurus nobilis*'in metanollü ektrelerinin takip ettiği belirlenmiştir. Bitki ekstrelerinden en yüksek IC_{50} değerine

Gentiana lutea (0.125 mg/ml) ve *Scilla maritima'nın* (0.106 mg/ml) sahip olduğu, en düşük IC_{50} değerine ise *Aristolochia clematitis* (0.018 mg/ml) ve *Laurus nobilis* (0.022 mg/ml)'in metanollü ektrelerinin olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz farklı bitkisel karışımların sıçanlardaki miyoklonik nöbetlerin başlangıç zamanı (s) üzerine olan etkileri incelendiğinde bu durumun en kısa PTZ-50mg/kg (kontrol grubu) uygulamasında (50.83 s) gerçekleştiği, miyoklonik nöbete en geç giren grubun PTZ+ASSE-100mg/kg uygulamasında (76.83 s) görüldüğü tespit edilmiştir.

Araştırma materyali olarak kullanmış olduğumuz bitkisel karışımların sıçanlarda oluşan tonik klonik nöbet süresi (s) üzerine olan etkileri incelendiğinde; en uzun süren tonik klonik nöbetin PTZ-50mg/kg (kontrol grubu)'de (73.67 s) gerçekleştiği, kullanılan bütün bitkisel karışımların bu süreyi anlamlı bir şekilde kısalttığı, bununla birlikte en kısa tonik klonik nöbet süresinin PTZ+ASSE-100 mg/kg uygulanan grupta (9.33 s) görüldüğü tespit edilmiştir. Ada soğanı sirkesinin eski tıp (Selçuklu ve Rönesans Dönemi) kitaplarında epilepsi rahatsızlığı için kullanıldığı ifade edilirken günümüz literatürlerinde bu konu ile ilgili deneysel bir çalışmaya henüz rastlanmamıştır. Yaptığımız çalışma bu anlamda deneysel ilk çalışma olarak kabul edilebilir ve İbn-i Sina'nın yazdığı "El-Kanun fi'ttıb" adlı eserinde yazan epilepsi rahatsızlığının tedavisi için önermiş olduğu formülasyonun etkinliğini doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz farklı bitkisel karışımların (ASSE, ŞRE, TEE) sıçanlardaki toplam motor süresi (s) üzerine olan etkileri incelendiğinde; en uzun toplam motor süresinin PTZ-50mg/kg (kontrol grubu) uygulamasında (178.00 s) gerçekleştiği, bitkisel karışımlar arasında ise en kısa süre 28.17 s ile PTZ+TEE-70 mg/kg'da, daha sonra 30.33 s ile PTZ-ASSE-100 mg/kg uygulamasında gözlendiği tespit edilmiştir. ASSF'nin toplam motor süresi (s) üzerine olan etkisi nanokapsülasyon yapılmamış olan ASSE karışımına nazaran oldukça yüksek (523.2 s) bulunmuştur. Bu durumun sebebi PLGA'nın kan beyin bariyerini açarak PTZ'nin geçişini kolaylaştırabileceği bunula birlikte nanolif içindeki ASS'nin (100mg/kg dozda) 3 gün

içerisinde yeterli salım yapamadığı düşünülebilir. Bu çalışmanın uzun süreli yapılmasıyla salımın daha fazla olabileceği ve ASSE'nin PLGA ile kan beyin bariyerini aşarak daha etkili olabileceği düşünülmektedir.

Araştırma materyali olarak kullandığımız bitkisel karışımların IC_{50} değerlerinin artışına bağlı olarak toplam motor sürelerinde de (s) bir artışın ortaya çıktığı söylenebilir. Nitekim çalışmamızda kullanılan bitkisel karışım ekstrelerinden ASSE, TEE ve ŞRE'nin IC_{50} değerleri sırasıyla 0.18 mg/ml, 0.26 mg/ml, 1.14 mg/ml olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre antiepileptik aktivitede bitkisel karışım uygulamalarının nöbet dereceleri üzerine etkilerinin istatistiki açıdan önemli olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir.

Bu çalışmada ASS, ŞR ve TE bitkisel karışımlarının antiepileptik aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmamızda ayrıca bu karışımların ve üretiminde hammadde olarak kullanılan bitki ve diğer ingredientlerin kimyasal bileşimleri de incelenmiştir. Çalışmamızda kullanılan bitkisel karışımlardan en yüksek antiepileptik aktiviteye ASS'nin sahip olduğu tespit edilmiş olup bu karışımın intraperitonel yolla sıçanlara 100 mg/kg konsantrasyonda uygulanması halinde tonik klonik nöbet süresini kısalttığı ve myoklonik nöbetlere başlangıç süresini geciktirdiği belirlenmiştir. Bu durumun ASS'nin üretiminde kullanılan AS'de doğal olarak bulunan fenolik maddelerden ileri geldiği söylenebilir. Nitekim çalışmamızda kullanmış olduğumuz bitkisel karışımların toplam fenolik madde içerikleri ile tonik klonik nöbet süreleri arasında çok önemli ($p<0.01$) kuvvetli negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz diğer ŞR ve TE karışımlarının antiepileptik aktiviteleri değerlendirildiğinde ise ASS'ye nazaran sıçanlarda tonik klonik nöbet süresini birkaç saniyelik fark ile daha da kısalttıkları (300 mg/kg ŞR, 250 mg/kg TE) ve myoklonik nöbetlerin başlangıç zamanını geciktirdikleri (300 mg/kg ŞR, 70 mg/kg TE) tespit edilmiştir. Bu parametreler bitkisel karışımların sıçanlarda kontrol grubuna

nazaran antiepileptik aktivitelerinin olumlu yönde etkilediğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda antiepileptik aktivite açısından kontrol grubu olarak PTZ-50 mg/kg, deney grupları olarak PTZ+TEE-70 mg/kg (Tiryakül Erbaa Ekstresi TEE), PTZ+TEE-140 mg/kg, PTZ+TEE-250 mg/kg, PTZ+ŞRE-150 mg/kg (Şarab-ı Raşen Ekstresi, ŞRE), PTZ+ŞRE-300 mg/kg, PTZ+ASSE-100 mg/kg (Ada soğanı sirke ekstresi, ASSE), PTZ+ASSE-300 mg/kg uygulandığında ölüm oranı sırasıyla 0/6, 1/6, 0/6, 0/6, 1/6, 1/6, 0/6, 0/6 olduğu tespit edilmiştir.

Bütün bu veriler doğrultusunda epilepsi hastalığının tedavisinde ülkemizde yetişmiş, tarihimizin önemli bilim insanlarının tecrübeleri dikkate alınarak alternatif sayılabilecek ve fonksiyonel özellikte "gıda takviyesi" adı altında yeni ürünlerin üretimi söz konusu olabilecektir. Bu durum daha az sentetik madde içeren, ülkemiz şartlarında kolayca yetişebilen, katma değeri yüksek, kullanım ve hazırlanışı nispeten daha kolay olan, endüstriyel ve tıbbi uygulamara temel oluşturabilecek niteliklere sahip farklı bitkisel karışımların da deneysel anlamda incelenmesine olanak sağlayacaktır. Fakat bu alanda klinik ve deneysel daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Abdallah, E. M. and Khalid, A. E. 2012. A preliminary evaluation of the antibacterial effects of *Commiphora molmol* and *Boswellia papyrifera* oleo-gum resins vapor. International Journal of Chemical Biochemical Science, 1 (1), 1-5.

Abdallah, E. M., Khalid, A. S. and Ibrahim, N. 2009. Antibacterial activity of oleo-gum resins of *Commiphora molmol* and *Boswellia papyrifera* against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Scientific Research and Essays, 4 (4), 351-356.

Abdul-Ghani, R. A., Loutfy, N. and Hassan, A. 2009. Myrrh and trematodoses in Egypt: an overview of safety, efficacy and effectiveness profiles. Parasitology International 58, 210–214.

Aberham, A., Schwaiger, S., Stuppner, H. and Ganzera, M. 2007. Quantitative analysis of iridoids, secoiridoids, xanthones and xanthone glycosides in *Gentiana lutea* L. roots by RP-HPLC and LC–MS. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 45 (3), 437-442.

Acıduman, A. 2014. El-Kânûn fî't-Tıbb'ın Türkçe çevirisi Tahbîzü'l-Mathûn'da çocuk sağlığı ve hastalıkları üzerine Tokatlı Mustafa Efendi'nin katkıları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 57 (3), 225-239.

Adam, M. E. and Selim, S. A. 2013. Antimicrobial activity of essential oil and methanol extract from *Commiphora molmol* (Engl.) resin. International Journal Current Microbiology Applied Science, 2 (12), 1-6.

Adams, M., Schneider, S. V., Klige, M. Kessler, M., Hamburger, M. 2012. Epilepsy in the Renaissance: A survey of remedies from 16th and 17th centruy German herbals, Journal of Ethnopharmacology, 143, 1-13.

Afifi, F. U., Khalil, E., Tamimi, S. O. and Disi, A. 1997. Evaluation of the gastroprotective effect of *Laurus nobilis* seeds on ethanol induced gastric ulcer in rats. Journal of Ethnopharmacology, 58 (1), 9-14.

Agarwal, N. B., Agarwal, N. K., Mediratta, P. K. and Sharma, K. K. 2011. Effect of lamotrigine, oxcarbazepine and topiramate on cognitive functions and oxidative stress in PTZ-kindled mice. Seizure, 20 (3), 257-262.

Agrawal, P. and Laddha, K. 2017. Development of validated high-performance thin layer chromatography for quantification of aristolochic acid in different species of the *Aristolochiae* family. Journal of Food and Drug Analysis, 25, 425-429.

Akbulut, N. ve Karagözlü, C. 2014. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. S. 107-118, 139. Sidas Medya Ltd. Şti. İzmir.

Aksoy, Z. ve Dığrak, M. 2006. Bingöl yöresinde toplanan bal ve propolisin antimikrobiyal etkisi üzerinde in vitro araştırmalar. Fırat Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi, 18 (4), 471-478.

Aktekin, B. 2008a. Miyoklonik, Tonik, Atonik Nöbetler. Epilepsi. S. 129-133. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul.

Aktekin, B. 2008b. Jeneralize Tonik-Kolnik Nöbetler. Epilepsi. S. 119-125. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul.

Al-Harbi, M. M., Qureshi, S., Raza, M., Ahmed, M. M., Afzal, M. and Shah, A. H. 1997. Gastric antiulcer and cytoprotective effect of *Commiphora molmol* in rats. Journal of Ethnopharmacology, 55 (2), 141-150.

Altındişli, A., Atak, A., Kahraman, K. A. ve Özer, C. 2011. Melezleme ile elde edilen üzüm (*Vitis vinifera* L.) çeşit adaylarının bazı kalite özelliklerinin belirlenmesi. Bahçe, 40 (1), 1-11.

Altıntaş, A. 2017. Geleneksel Tıbbı bilmek için Osmanlı Tıbbı'nı anlamak, Geleneksel Tıp Dergisi, 1, 34-36.

Altıntaş, A. 2012. Anadolu Selçukluları ve Osmanlılar'da Tıp ve Darüşşifalar, Anadolu ve Osmanlı Şefkat Abideleri Şifahaneler (ed. Abdullah Kılıç), Diasan Basım: 61-64.

Alzahrani, H. A., Bakhotmah, B. A. and Boukraa, L. 2011. In Vitro susceptibility of diabetic wound bacteria to mixtures of honey, *Commiphora molmol* and *Nigella sativa*. Open Nutraceuticals Journal, 4, 172-175.

Amessis-Ouchemoukh, N., Madani, K., Fale, P. L., Serralheiro, M. L. and Araujo, M. E. M. 2014. Antioxidant capacity and phenolic contents of some Mediterranean medicinal plants and their potential role in the inhibition of cyclooxygenase-1 and acetylcholinesterase activities. Industrial Crops and Products, 53, 6-15.

Ando, H., Hirai, Y., Fujii, M., Hori, Y., Fukumura, M., Niiho, Y. and Ida, Y. 2007. The chemical constituents of fresh *Gentian* root. Journal of Natural Medicines, 61 (3), 269-279.

Anonim. 2010. TSE 3036 Bal Standardı. 19 Ocak 2010 Kabul Tarihli Bal Standardı, Ankara.

Anonymous. 1990. Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists. 15th edition. Washington, DC, Association of Official Analytical Chemists (AOAC).

Anonymous. 1996. Official Methods of Analysis, 3rd ed. Washington, DC (AOAC).

Anonymous. 2000. Official Methods of Analysis (18th ed.). Washington DC: Association of Official Analytical Chemist, Arlington, VA (AOAC).

Anonymous. 2003. Sirke: Tarım Kökenli Sıvılardan Elde Edilen Ürün-Tarifler, Özellikler ve İşaretleme TS 1880 EN 13188. Türk Standartları Enstitüsü. Ankara.

Anonymous. 2019. Plants, P. W. M. Chapter Two Pharmacopoeial Wild Medicinal Plants in Egypt.

Araman, A. O. 2016. "Geçmişten Günümüze Eczacılık" Koleksiyonunu Sunarken. Geçmişten Günümüze Eczacılık. İstanbul Üniversitesi Yayınları. İstanbul.

Arslan, N. ve Özer, Ş. 2010. Tehdit altında bir bitki *Gentiana lutea*. Sağlık Çevre Kültürü Dergisi. 4, 6-8.

Arslan, Y. E. 2007. Elektrodöndürme tekniğiyle oluşturulan polimer nanoliflerin memeli hücresi etkileşimlerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Kimya Anabilim Dalı.

Ashry, K. M., El-Sayed, Y. S., Khamiss, R. M. and El-Ashmawy, I. M. 2010. Oxidativestress and immunotoxic effects of lead and their amelioration with myrrh (*Commiphora molmol*) emulsion. Food and Chemical Toxicology, 48, 236-241.

Asif, M. 2014. Anticonvulsant potential of some traditional medicinal plants. Tang [Humanitas Medicine], 4 (1): 1-1.

Atak, E., Yıldız, E. ve Uslu, M. E. 2017. Fenolik bileşiklerin enkapsülasyonu. Soma Meslek Yüksekokulu Teknik Bilimler Dergisi, 2 (24), 82-92.

Ayanoğlu, F., Mert, A., Kaya, A. ve Köse, E. 2010. Hatay Yöresinde Doğal Olarak Yetişen Defne (*Laurus nobilis* L.) Bitkisinin Kalite Özelliklerinin Belirlenmesi ve Seleksiyonu, Tübitak Proje No: 108O878, 268s, Hatay.

Aydın, N. 2010. Edirne'de yetişen bazı zehirli bitkilerin yaprak ve gövdesindeki kalsiyum oksalat kristallerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji ABD., Edirne.

Aydın, S. ve Demir Gökışık, C. 2019. Total phenolic and flavonoid contents and antioxidant capacity of home-made Isabella grape (*Vitis labrusca* L.) vinegar. International Journal of Chemistry and Technology, 3 (1), 11-16.

Azman, N., Segovia, F., Martinez-Farre, X., Gil, E. and Almajano, M. 2014. Screening of antioxidant activity of *Gentian lutea* root and its application in oil-in-water emulsions. Antioxidants, 3 (2), 455-471.

Bagatti, P. B. 1946. Father anthony menzani of cuna (1650-1729): Inventor of the Balm of Jerusalem. Franciscan Studies, 6, 350-361.

Bakhotmah, B. A. and Alzahrani, H. A. 2010. Self-reported use of complementary and alternative medicine (CAM) products in topical treatment of diabetic foot disorders by diabetic patients in Jeddah, Western Saudi Arabia. BMC Research Notes, 3 (1), 254-261.

Bakhtiar, L. 2012. The Canon of Medicine (al-Qanun fi'l-tıbb-Avicenna) (The Law of Natural Healing), Natural Pharmaceuticals, 2, Series Editor: Seyyed Hossein Nasr, Great Books of the Islamic World, INC, Kazi Publications. USA.

Balabanlı, C., Albayrak, S., Türk, M. ve Yüksel, O. 2006. Türkiye çayır meralarında bulunan bazı zararlı bitkiler ve hayvanlar üzerindeki etkileri. Süleyman Demirel Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi. Seri: A, 2, 89-96.

Balamurugan, G., Muralidharan, P. and Selvarajan, S. 2009. Antiepileptic activity of poly herbal extract from Indian Medicinal Plants, Journal of Scientific Research 1 (1), 153-159.

Balaşoiu, L., Calina, D., Docea, A., Patru, E., Vlase, L., Bubulcia, M. V. and Popescu H. 2013. Determination of cardiac glycosides in *Scilla bifolia* (Liliaceae) by two different analytical techniques: Thin Layer Chromatograhy (TLC) and High Performance Liquid Chromatography (TLC) and High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. Journal of Medicinal Plants Research, 7(42), 3131-3138.

Balijagic, J., Jankovic, T., Zdunic, G., Boskovic, J., Savikin, K., Gocevac, D. and Menkovic, N. 2012. Chemical profile, radical scavenging and cytotoxic activity of yellow *Gentian* leaves (*Genitaneae luteae folium*) grown in northern regions of Montenegro. Natural Product Communications, 7 (11).

Balkan, S., Yılmaz, S., Özbaran, B., Erermiş, S., Gökben, S., Tekgül, H. ve Serdaroğlu, G. 2015. Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Çocuk Yaşam Kalitesi: Hastalık Eğitiminin Rolü. The Journal of Pediatric Research 2, 144-151.

Bambal, G., Çakıl, D., ve Ekici, F. 2011. Deneysel epilepsi modelleri. Journal of Clinical & Experimental Investigations/Klinik ve Deneysel Arastirmalar Dergisi, 2(1).

Baskaran, P., Singh, S. and Staden, J. V. 2013. In vitro propagation, proscillaridin a production and antibacterial activity in *Drima robusta*. Plant Cell Tiss Organ Culture, 114, 259-267.

Başer, K. H. C. 2009. Uçucu Yağlar ve Aromaterapi. Fitomed Bilimsel Fitoterapi Dergisi. 7, 14.

Başer, K. H. C. 2012. Bitkisel drogların standart/farmakope monografları. MİSED Türk Eczacıları Birliği/Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi, 27-28, 44-80.

Batırel, H. F. ve Yüksel, M. 2014. 15. Yüzyılda Şerafettin Sabuncuoğlu'nun Göğüs Cerrahi Teknikleri. Tıp Tarihi Araştırmaları. İşaret Yayınları. İstanbul. 251-258.

Bauquier, S. H., Jiang, J. L., Yue, Z., Lai, A., Chen, Y., Moulton, S. E. and Cook, M. J. 2016. Antiepileptic effects of lacosamide loaded polymers implanted subdurally in GAERS. International Journal of Polymer Science. 2016:1-10

Bayat, A. H. 1999. Osmanlı Devleti'nde Hekimbaşılık Kurumu ve Hekimbaşılar. Atatürk Kültür Merkezi Başkanlığı Yayınları. Ankara.

Baykan, B., Öge, A. E., Bahar, A. Z. ve Bilgiç, B. 2015. Sinir sistemi hastalıkları-Epilepsi, Nöroloji Kitabı, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul, 311-354.

Baylav, N. 1953. Fatih Sultan Mehmet devrinde (telif, tercüme ve İstinsah edilen) tıp eserleri ile ilâçlar. Türkiye Tıbbi Müstahzarat Laboratuvarı Demeği yay. No:1, Kader Basımevi. İstanbul

Baysal, A., Aksoy, M., Besler, T., Bozkurt, N., Keçecioğlu, S., Merdol, T. K., Pekcan, G., Mercanlıgil, S. M. ve Yıldız, E. 2008. Sinir sistemi hastalıklarında beslenme, Diyet El Kitabı, Hatiboğlu Yayınevi, Ankara, 404-406.

Baytop, T. 1999. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul.

Baytop, T. 2001. Anadolu Dağlarında 50 Yıl (Bir Bitki Avcısının Gözlemleri). İlaveli 2.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.

Baytop, T. 2007. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü. Türk Dil Kurumu Yayınları. 578. Ankara.

Bedevian, A. K. 2006. Illustrated Polyglottic Dictionary of Plant Names in Latin, Arabic, Armenian, English, French, German, Italian and Turkish Languages including Economic, Medicinal, Poisonus and Ornamental Plants and Common Weeds. Cairo Argus & Papazian Presses, 1936.

Bek, S., Kaşıkçı, T., Koç, G., Genç, G., Gökçil, Z., Odabaşı, Z. 2009. Epilepsi Tedavisinde Klasik ve Yeni Antiepileptik İlaç Seçimi. Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi, 15(2). 71-77.

Bhattacharya, S. K., Reddy, P. K. S. P., Ghosal, S., Singh, A. K. and Sharma, P. V. 1974. Chemical constituents of Gentianaceae, XIX, CNS depressant effects of swertiamarin. Journal Pharmaceutical Sciences, 65, 1547-1549.

Blumenthal, M., Goldberg, A. and Brinckmann, J. 2000. Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs, American Botanical Council, Austin.

Bora, İ., Çelik, S., Gürün, S., Bakar, M., Zarifoğlu, M., Turan, Ö. F., Ulus, İ. H., Sadıkoğlu, S. ve Oğul, E. 1996. Lityum-Pilokarpin ile oluşturulan deneysel epilepsi modeli üzerine bir NMDA antogonisti MK-801'in antikonvülzif etkisinin klinik ve elektrofizyolojik olarak araştırılması. Epilesi 2 (1):34-39.

Bostan, C., Moisuc, A. ve Butnariu, M. 2012. Evaluation of nutritive value in some plants that contain allelopathic compounds of Banat region (Western Romania). Studia Universitatis" Vasile Goldis" Arad. Seria Stiintele Vietii (Life Sciences Series), 22 (2), 179-183.

Bozorgi, M., Amin, G. R., Ostad, S. N., Samadi, N., Nazem, E. and Shekarchi, M. 2017. Toxicological, chemical and antibacterial evaluation of squill vinegar, a useful product in Persian Traditional Medicine. Research Journal of Pharmacognosy, 4 (1), 33-39.

Bozorgi, M., Amin, G., Kasebzade, S. and Shekarchi, M. 2016. Development and validation of a HPLC-UV method for determination of Proscillaridin A in *Drima maritima*. Journal of Pharmacognosy, 3 (3), 1-7.

Budak, N. H. 2015. Dut Sirkesi Oluşum Sürecinde İleri Analitik Tekniklerle Toplam Antioksidan Aktivitesi ve Fenolik Bileşenleri. Meyve Bilimi. 2(2), 27-31.

Butnariu, M., Bostan, C. and Samfira, I. 2011. Determination of mineral contents and antioxidant activity in some plants that contain allelochemicals of Banat region (western Romania). Studia Universitatis" Vasile Goldis" Arad. Seria Stiintele Vietii (Life Sciences Series), 22 (1), 95.

Calisir, M. D., Erol, M., Kilic, A. and Avci, H. 2016. Photophysical properties of phosphorescent elastomeric composite nanofibers. Dyes and Pigments, 125, 95-99.

Canbaş, A. ve Kelebek, H. 2014. Fermente Alkollü İçecekler, Şarap. Gıda Biyoteknolojisi. Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti. Ankara.

Canda, M. Ş. 2005. Türkiye'de nöropatolojinin gelişimi "Dünden bugüne". Türkiye Ekopatoloji Dergisi. 11 (3): 93-158.

Caputo, L., Nazzaro, F., Souza, L., Aliberti, L., De Martino, L., Fratianni, F. and De Feo, V. 2017. *Laurus nobilis*: Composition of essential oil and its biological activities. Molecules, 22 (6), 930.

Cemeroğlu, B. ve Karadeniz, F. 2009. Meyve Suyu Üretim Teknolojisi. Üzüm Suyu Üretimi. Gıda Teknolojis Derneği Yayınları, No: 38, Ankara.

Ceviz, A. 2016. *Laurus nobilis*, *Tamarix parviflora* ve *Vitex agnus-castus* türlerinin kimyasal içeriğinin ve fenolik ekstraktiflerinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Orman Endüstri Mühendisliği ABD., Isparta.

Chaudhry, Q., Scotter, M., Blackburn, J., Ross, B., Boxall, A., Castle, L. and Watkins, R. 2008. Applications and implications of nanotechnologies for the food sector. Food Additives and Contaminants. 25 (3). 241-258.

Chaudhry, Q. and Castle, L. 2011. Food applications of nanotechnologies: An overview of opportunities and challenges for developing countries. Trends in Food Science- Technohogy. 22, 595-603.

Chiou, L. C., Ling, J. Y. and Chang, C. C. 1997. Chinese herb constituent β-eudesmol alleviated the electroshock seizures in mice and electrographic seizures in rat hippocampal slices, Neuroscience Letters, 231, 171-174.

Citova, I., Ganzera, M., Stuppner, H. and Solich, P. 2008. Determination of gentisin, isogentisin, and amarogentin in Gentiana lutea L. by capillary electrophoresis. Journal of Separation Science, 31(1), 195-200.

Conforti, F., Statti, G., Uzunov, D. and Menichini, F. 2006. Comparative Chemical Composition and Antioxidant Activities of Wild and Cultivated *Laurus nobilis* L. Leaves and *Foeniculum vulgare subsp. piperitum* (Ucria) Coutinho Seeds. Biol. Pharm. Bull., 29 (10), 2056-2064.

Coppen, J. J. W. 1995. Flavours and Fragrances of Plant Origin. Non-wood Forest Products 1. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome. 101

Coppola, G., Arcieri, S. and D'Aniello, A. 2010. Levetiracetam in submaximal subcutaneous pentylentetrazol-induced seizures in rats. Seizure, 19, 296-299.

Cristea, M. I., Gruia, A. T., Anghel, S., Gai, E., Tatu, C. A. and Paunescu, V. 2010. *Aristolochia clematitis* in medicine: the good and the bad. Fiziologia– Physiology, 20, 1 (65).

Cumakunova, G. 2005. Tabiat: Derdin Devası (Tibet Hekimliğinin Sırları, Anarkan Arstanbek kızı Nadirova). Atatürk Kültür Merkezi Başkanlığı Yayınları, Ankara.

Çetin, B., Köksal, G., Çelik, F. ve Topçu, M. 2013. Epilepsi Hastası Çocuklarda Ketojenik Diyetin Epileptik Nöbet Sayısı Üzerine Etkisi. Beslenme ve Diyet Dergisi, 41 (1), 27-34.

Çınar Korkmaz, A. E. 2012. Türkiye'de yetişen *Inula helenium* l. (*Asteraceae*) taksonlarının biyoaktivitelerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Erciyes Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü. Kayseri.

Çokar, A. Ö. 2018. Epilepsili Hasta Yönetiminde Cinsiyetin Rolü. Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society, 24.

Dai, L., Ma, S. and Qi, Y. 2001. Frankincense prescription used for the treatment of 386 skin ulcer cases. Hebei Medical Journal, 23, 587.

Davis, P. H. 1982. Flora of Turkey. Edinburg Universty Pres, 7, 947, Edinburg.

Dekebo, A., Dagne, E., Curry, P., Gautun, O. R., Aasen, A. J. 2002. Dammarane triterpenes from the resins of *Commiphora confuse*. Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia,16, 81–86.

Demirhan Erdemir, A. 2007. Şifalı Bitkiler Doğal ilaçlarla Geleneksel Tedaviler, Alfa Basım Yayım Dağıtım Ltd., Şti.

Dhouioui, M., Boulila, A., Chaabane, H., Zina, M. S. and Casabianca, H. 2016. Seasonal changes in essential oil composition of *Aristolochia longa* L. ssp. Paucinervis Batt. (*Aristolochiaceae*) roots and its antimicrobial activity. Industrial Crops and Products, 83, 301-306.

Dias, M. I., Barros, L., Dueñas, M., Alves, R. C., Oliveira, M. B. P., Santos-Buelga, C. and Ferreira, I. C. 2014. Nutritional and antioxidant contributions of *Laurus nobilis* L. leaves: would be more suitable a wild or a cultivated sample?. Food Chemistry, 156, 339-346.

Doğruman, T. 1994. Diyabetli farelerde defne ekstraktının glukoz ve glutation düzeyleri üzerine etkisi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Dorn, D. C., Alexenizer, M., Hengstler, J. G. and Dorn, A. 2006. Tumor cell specific toxicity of *Inula helenium* extracts. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 20 (11), 970-980.

Dramur, R. 1990. Topkapı sarayı eczanesi için 18. ve 19. Yüzyıllarda miskçibaşı tarafından verilen ecza listeler. Tıp tarihi araştırmaları-4, 107-111.

Dudak Şeker, F. C. 2019. Resveratrol yüklü selüloz asetat liflerinin karaterizasyonu. Gıda, 44(5), 810-818.

Dzhafar, S. 2017. Pentilentetrazol ile oluşturulan epilepsi modelinde *Epilobium hirsutum* ekstraktının etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Farmakoloji ABD., Van.

Edwards, S. E., Rocha, I. C., Williamson, M. and Heinrich, M. 2015. Squill, *Drima maritima* (L.) Stearn, Phytopharmacy: An Evidence-Based Guide to Herbal Medicinal Products. John Wiley and Sons Ltd. USA.

Ekinci, Ö. ve Toros, F. 2013. Epilepsi Tanılı Çocuk ve Ergenlerde Ruhsal Bozukluklar. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 5 (1), 60-77.

El-Ashmawy, I. M., Ashry, K. M., El-Nahas, A. F. and Salama, O. M. 2006. Protection by turmeric and myrrh against liver oxidative damage and genotoxicity induced by lead acetate in mice. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 98 (1), 32-37.

El-Shafie, A. M., Fouad, M. A., Khalil, M. F. and Morsy, T. A. 2011. Zoonotic *Dicrocoeliasis dendriticum* in a farmer's family at Giza Governorate, Egypt. Journal of the Egyptian Society of Parasitology, 41 (2), 327-336.

Erdemir, N. 2019. *Hypericum perforatum* yağı yüklenmiş polimerik membranların yanık yara iyileşmesinde skar doku oluşumuna etkisinin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü. Biyomühendislik ABD., Tokat.

Erdoğan, F., Küçük, F. Ve Gölgeli A. 2006. Pentilentetrazol ile oluşturulan kindling modelinde nöbet ve EEG özelliklerinin değerlendirilmesi. Journal of Neurological Sciences (Turkish), 23(2), 084-092.

Ergül Erkeç, Ö. 2014. Ratlarda Pentilentetrazol ile Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modelinde Yabani Hindiba'nın (*Cichorium intybus*) Kan ve Beyin Oksidatif Stres, Apoptozis, Genotoksisite ve DNA Hasarı Üzerine Etkisinin İncelenmesi. Doktora Tezi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD., Van.

Erten, H. ve Tangüler, H. 2014. Fermente Bitkisel Ürünler, Sirke, Gıda Biyoteknolojisi. Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti. Ankara.

Eskitoros Toğay, Ş. M. 2018. İlaç taşıyıcı sistemler için elektro-eğirme yöntemi kullanılarak PCL esaslı membranların geliştirilmesi. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Mühendisliği ABD., Ankara.

Eşkazan, E. 2008. Tarihte epilepsi ve epileptolojinin kısa tarihçesi. Epilepsi. 1. Bölüm, 3-11s. Editörler: Prof. Dr. İbrahim Bora, Prof. Dr. S. Naz Yeni, Doç. Dr. Candan Gürses. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul.

Ezhilarasi, P. N., Karthik, P., Chhanwal, N. and Anandharamakrishnan, C. 2013. Nanoencapsulation techniques for food bioactive components: a review. Food and Bioprocess Technology, 6, (3), 628-647.

Faydaoğlu, E. ve Sürücüoğlu, M. S. 2011. Geçmişten Günümüze Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Kullanılması ve Ekonomik Önemi. Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi, 11, (1), 52–67.

Ferreira, A., Proença, C., Serralheiro, M. L. M. and Araujo, M. E. M. 2006. The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. Journal of Ethnopharmacology, 108 (1), 31-37.

Franz, C., Bauer, R., Carle, R., Tedesco, D., Tubaro, A. and Zitterl-Eglseer, K. 2005. Study on the assessments of plants/herbs, plant/herb extracts and their naturally or synthetically produced components as additives for use in animal production. CFT/EFSA/FEEDAP/2005/01. 5-17.

Garcia-Orue, I., Gainza, G., Gutierrez, F. B., Aguirre, J. J., Evora, C., Pedraz, J. L. and Igartua, M. 2017. Novel nanofibrous dressings containing rhEGF and Aloe vera for wound healing applications. International journal of pharmaceutics, 523 (2), 556-566.

Goudjil, M. B., Ladjel, S., Bencheikh, S. E., Zighmi, S. and Hamada, D. 2015. Study of the chemical composition, antibacterial and antioxidant activities of the essential oil extracted from the leaves of Algerian *Laurus nobilis Lauraceae*. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 7 (1), 379-385.

Gouin, S. 2004. Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. Trends in Food Science & Technology, 15 (7-8), 330-347.

Gökbulut, A. 2011. Türkiye'de yetişen bazı *Inula* L. Türleri üzerinde farmakognozik araştırmalar. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD., Ankara.

Gökırmaklı, Ç. ve Bayram, M. 2018. Gıda İçin Gelecek Öngörüleri: Yıl 2050. Akademik Gıda, 16 (3), 351-360.

Gruenwald, J., Brendler, T. and Jaenicke, C. 2004. PDR for Herbal Medicines, 3rd Ed. Montvale, NJ, Thomson Healthcare.

Günaltay, M. Ş. 1937. İbni Sina milliyeti, hayatı, kültürü. Büyük Türk Filozof ve Tıb Üstadı İbni Sina Şahsiyeti ve Eserleri Hakkında Tetkikler. Muallim Ahmet Halit Kitap Evi. İstanbul. Sayfa 5-29.

Günaysu, B. 1997. Hayat Veren Şifalı Otlar (Maurice Messegue). Milliyet Yayınları, 2. Baskı, İstanbul.

Güneşer, R. 2018. Pentilentetrazol ile Oluşturulan Deneysel Epilepsi Modelinde Ökse Otunun (*Viscum album* L.) Antiepileptik Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD., Van.

Güven, A. 2010. Mesir Macununun Antioksidan Aktivitesinin ve Reolojik Özelliklerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisan Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği ABD., İstanbul.

Haffor, A. A. 2010. Effect of *Commiphora molmol* on leukocytes proliferation in relation to histological alterations before and during healing from injury. Saudi Journal of Biological Sciences, 17 (2), 139-146.

Halliday, A. J., Campbell, T. E., Nelson, T. S., McLean, K. J., Wallace, G. G. and Cook, M. J. 2013. Levetiracetam-loaded biodegradable polymer implants in the tetanus toxin model of temporal lobe epilepsy in rats. Journal of Clinical Neuroscience, 20 (1), 148-152.

Hammouda, F. M., Ismail, S. I., Abdel-Azim, N. S,. Shams, K. A., 2005, A Guide to Medicinal Plants in North Africa.IUCN Cneter for Mediterranean Cooperation, Malaga, Spain. 285-287.

Heinrich, M., Chan, J., Wanke, S., Neinhuis, C. and Simmonds, M. S. J. 2009. Local uses of *Aristolochia* species and content of nephrotoxic aristolochic acid 1 and 2- A global assesment based on bibiliographic sources. Journal of Ethnopharmacology, 125, 108-144.

Ilgınel, M. T., Tunay, D. L. ve Güneş, Y. 2018. Epilepside Perioperatif Yönetim ve Anestezi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 27(1), 39-69.

İkiz, Y. 2009. Elektro çekim yöntemi işlem parametrelerinin PVA nanolif morfolojisine etkileri. Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi, 15 (3), 363-369.

İşler, A. ve Tekgül, H. 2010. Epileptik nöbetlerde alternatif bir sınıflama: Semiyolojik Nöbet Sınıflaması. Turkiye Klinikleri Journal of Neurology, 5(2), 61-68.

Jaric, S., Popovic, Z., Macukanovic-Jocic, M., Djurdjevic, L., Mijatovic, M., Karadzic, B., Mitroviz, M. and Pavlovic, P. 2007. An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Montain (Central Serbia). Journal of Ethnopharmacology, 111, 160-175.

Jasim, G. A., Alzubaidy, A. A., Hussain, S. M. and Sahib, H. B. 2015. The antiangiogenic activity of *Commiphora molmol* oleo-gum-resin extracts International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 33 (1).

Jia, W., Gao, W., Yan, Y., Wang, J., Xu, Z., Zheng, W. and Xiao, P. 2004. The Rediscovery of ancient Chinise herbal formulas. Phytotherapy Research, 18, 681-686.

Junior, L. J. Q., Almeida, J. R. G. S., Lima, J. T., Nunes, X. P., Siqueira, J. S., Oliveira, L. E. G., Almeida, R. N., Filho, P. F. A. and Filho, J. M. B. 2008. Plants with anticonvulsant properties-review, Brazilian Jornal of Pharmacognosy, 18, 798-819.

Kâhya E. 2009. El-Kanun Fi't-Tıbb Birinci Kitap (İbni Sina). Çeviren: Esin Kâhya. Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu. Atatürk Kültür Merkezi Yayını: 371. Ankara.

Kâhya E. 2010. El-Kanun Fi't-Tıbb Beşinci Kitap (İbni Sina). Çeviren: Esin Kâhya. Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu. Atatürk Kültür Merkezi Yayını: 393. Ankara.

Kâhya, E. 2011. Kitâbü's-Saydana Fi't-Tıb (El-Beyrunî). T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Yayınları. 1. baskı. Ankara.

Kâhya, E. 2014. El-Kanun Fi't-Tıbb Üçüncü Kitap-1 (İbni Sina). Çeviren: Esin Kâhya. Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu. Atatürk Kültür Merkezi Yayını: 443. Ankara.

Kara, Z., Sabır, A., Doğan, O., ve Eker, Ö. 2016. 'Gök Üzüm'(*Vitis vinifera* L.) Çeşidinin Ticari Potansiyeli ve Ampelografik Özellikleri. Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi. TARGİD Özel Sayı, 395-410.

Karabulut, A. R. 1993. Tıbb-ı Nebevi Ansiklopedisi. Cilt I. 4. Baskı. Mektebe Yayınları/11 Tıp Serisi/2. Ankara.

Karahalil, B. 2013. Gıda endüstrisinde nanoteknolojinin kullanılması ve güvenlik sorunu. Gıda/The Journal of Food, 38 (1), 39-46.

Karaöz Arıhan, S. 2006. Tarihte Epilepsi. IX. Türk Tıp Tarihi Kongresi Bildirileri. XXIV. Gevher Nesibe Tıp Günleri. Nobel Yayın Dağıtım. Ankara. 285-297.

Karayel, B. 2019. Farelerde Deneysel Epileptik Modelde Propolisin Beyinde Asetilkolinesteraz ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Eczacılık Bilimleri ABD., Biyokimya BD., Van.

Karık, Ü., Çiçek, F., Oğur, E., Tutar, M. ve Ayas, F. 2015. Türkiye Defne (*Laurus nobilis* L.) Populasyonlarının Uçucu Yağ Bileşenleri. Journal of Aegean Agricultural Research Institute., 25 (1), 1-16.

Kartal, M. ve Erdem, S. A. 2012. Bitkisel ürünlerde dünya pazarı ve Türkiye. MİSED Türk Eczacıları Birliği/Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi, 27-28, 40-43s.

Kaya, M. 2007. Bazı monoterpen ve uçucu yağların hücre çoğalması ve apoptozis üzerine etkilerinin memeli hücre kültürleriyle araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Anadolu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji ABD., Eskişehir.

Kerimoğlu, O., ve Alarçin, E. 2012. Poly (lactic-co-glycolic acid) based drug delivery devices for tissue engineering and regenerative medicine. Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği, 26(2), 86-98.

Kınay, D. 2018. Tipik Absans Nöbetleri ve İlişkili Epilepsi Sendromları. Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society, 24(3).

Kim, S. Y., Kang, D. H., Kim, J. K., Ha, Y. G., Hwang, J. Y., Kim, T. and Lee, S. H. 2011. Antimicrobial activity of plant extracts against *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli O157: H7*, and *Listeria monocytogenes* on fresh lettuce. Journal of Food Science, 76 (1), M41-M46.

Kim, B. J., Kim, J. H., Kim, H. P. and Heo, M. Y. 1997. Biological screening of 100 plant extracts for cosmetic use (II): anti-oxidative activity and free radical scavenging activity. International Journal of Cosmetic Science, 19 (6), 299-307.

Kimura, I., Yoshikawa, M., Kobayashi, S., Sugihara, Y., Suzuki, M., Oominami, H., Murakami, T., Matsuda, H. and Doiphode, V. V. 2001. New triterpenes, myrrhanol A and myrrhanone A, from guggul-gum resins, and their poten tanti-inflammatory effect on adjuvant-induced air-pouch granuloma of mice. Bioorganic Medicinal Chemistry Letter, 11, 985-989.

Knittel, D. N., Stintzing, F. C. and Kammerer, D. R. 2014. Simultaneous determinations of bufadienolides and phenolic compounds in sea squill (*Drima maritima* (L.) Stearn) by HPLC-DAD-MS^n as a means to differentiate individual plant parts and developmental stages. Analytical and Bioanalytical Chemistry., 406, 6035-6050.

Knittel, D. N., Stintzing, F. C. and Kammerer, D. R. 2015. Metabolic fate of cardiac glycosides and flavonoids upon fermantation of aqueous sea squill (*Drima maritima* L.) extracts. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 110. 100-109.

Koç, K. 2017. Deneysel beyin tümörü modelinde *Inula helenium* ekstrelerinin antikanser aktivitelerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Zooloji Bilim Dalı, Erzurum.

Koçak, B. 2011. Doğu akdeniz bölgesinde yetişen *Laurus nobilis* L. (defne, *Lauraceae*) yaprak ekstraktlarının insan lenfositlerinde genotoksik etkisi ve toprakta organik madde mineralizasyonuyla ilişkisi. Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji ABD., Adana.

Komşuoğlu, S. Ş. 2007. Epilepsi El Kitabı. (Thomas R. Browne, Gregory L. Holmes). Güneş Tıp Kitabevleri. İstanbul.

Konan, Y. N., Gurny, R. and Allémann, E. 2002. Preparation and characterization of sterile and freeze-dried sub-200 nm nanoparticles. International Journal of Pharmaceutics, 233 (1-2), 239-252.

Koneru, A., Satyanarayana, S., Mukkanti, K., Abedulla Khan, K. and Pavan Kumar, K. 2009. Protective activitiy of Hab-e-jund a Unani Formulation Against Convulsions in mice. Pharmacologyonline, 3, 724-731.

Konishi, T., Shimada, Y., Nagao, T., Okabe, H. and Konoshima, T. 2002. Antiproliferative sesquiterpene lactones from the roots of *Inula helenium*. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 25 (10), 1370-1372.

Kuete, V., Wiench, B., Hegazy, M. E. F., Mohamed, T. A., Fankam, A. G., Shahat, A. A. and Efferth, T. 2012. Antibacterial activity and cytotoxicity of selected Egyptian medicinal plants. Planta Medica-Natural Products and Medicinal Plant Research, 78 (2), 193-199.

Kumari, R., Meyyappan, A., Nandi, D., Agrawalla, B. K., Chowdhury, A. A., Selvamani, P., Latha, S., Giri, V. S., Mukherjee, J., Bandyopadhyay, S. and Jaisankar, P. 2011. Antioxidant and antibacterial activities of bark extracts from *Commiphora berryi* and *Commiphora caudata*. Natural Product Research., 25, 15, 1454-1462.

Kuo, C. H., Lee, C. W., Lin, S. C., Tsai, I. L., Lee, S. S., Tseng, Y. J., Kang, J. J., Peng, F. C. and Chu, L. W. 2010. Rapid determination of aristolochic acids I and II in herbal products and biological samples by ultra-high-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Talanta, 80, 1672-1680.

Kwak, W. J., Kim, J. H., Ryu, K. H., Cho, Y.B., Jeon, S. D. and Moon, C. K. 2005. Effects of gentianine on the production of pro-inflammatory cytokines in male Sprague-Dawley rats treated with lipopolysaccharide (LPS). Biological and Pharmaceutical Bulletin., 28 (4), 750-753.

Langenheim, J. H. 2003. Plant Resins: Chemistry, Evolution, Ecology and Ethnobotany. Timber Press, Portland, Cambridge. 587.

Lans, C., Turner, N., Brauer, G., Lourenco, G. and Georges, K. 2006. Ethnoveterinary medicines used for horses in Trinidad and in British Columbia, Canada. Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine, 2 (1), 31-51.

Lee, T. Y. and Lam, T. H. 1993. Myrrh is the putative allergen in bonesetter's herbs dermatitis. Contact Dermatitis, 29 (5), 279-279.

Lee, T. Y. and Law, T. H. 1991. Bone setter's herbs dermatitis in Hong Kong. Contact Dermatitis, 24 (4), 304-304.

Leow, Y. H. 1997. Contact dermatitis due to topical traditional Chinese medication. Clinics in Dermatology, 15 (4), 601-605.

Lewis, W. H. and Elvin Lewis, M. F. P. 2003. Medical Botany: Plants Affecting Human Health. N. J. Wiley, Hoboken. 486-511.

Li, Y., Ni, Z. Y., Zhu, M. C., Dong, M., Wang, S. M., Shi, Q. W. and Cong, B. 2012. Antitumour activities of sesquiterpene lactones from *Inula helenium* and *Inula japonica*. Zeitschrift für Naturforschung C., 67 (7-8), 375-380.

Longo, L. and Vasapollo, G. 2005. Anthocyanins from bay (*Laurus nobilis* L.) berries. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 53 (20), 8063-8067.

Luszcki, J. J., Marzeda, E., Kondrat-Wrobel, M. W. and Luszcki, M. F. 2014. Alantolactone and isoalantolactone suppress maximal electroshock-induced tonic seizures. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research, 8, 1, 9-12.

Magiorkinis, E., Sidiropoulou, K. and Diamantis, A. 2010. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. Epilepsy & Behavior, 17 (1), 103-108.

Mahboubi, M. and Kazempour, N. 2016. The antimicrobial and antioxidant activities of *Commiphora molmol* extracts. Biharean Biologist, 10 (2), 131-133.

Manguro, L. O. A, Ugi, I. and Lemmen, P. 2003a. Further bisabolenes and dammarane triterpenes of *Commiphora kua* resin. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 51, 479-482.

Manguro, L. O. A, Ugi, I. and Lemmen, P. 2003b. Dammarane triterpenes of *Commiphora confusa* resin. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 51, 483-486.

Mansoor, A. and Malghani, M. A. K. 2005. Diuretic effect of *Gentiana olivieri* and its alkaloid gentianine. Botany.m plants. Austin, Texas. Oral presentation.

Marangoz C. 1997. Deneysel epilepsi modelleri. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 14(3). 147-186.

Massoud, A. M., Shalaby, H. A. M., El Khateeb, R. M., Mahmoud, M. S. and Kutkat, M. A. A. 2013. Tegumental histological effects of Mirazid and myrrh volatile oil on adult *Fasciola gigantica*. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 3 (6), 501-504.

Mat, A. 2016. Geçmişten Günümüze Eczacılık. Geçmişten Günümüze Eczacılık. İstanbul Üniversitesi Yayınları. İstanbul.

Mathew, A., Taranalli, A. D. and Torgal, S. S. 2004. Evaluation of anti-inflammatory and wound healing activity of *Gentiana lutea* rhizome extracts in animals. Pharmaceutical Biology, 42 (1), 8-12.

Matsuda, H., Morikawa, T., Ando, S., Oominami, H., Murakami, T., Kimura, I. and Yoshikawa, M. 2004a. Absolute stereostructures of polypodane-and octanor-dammarane-type triterpenes with nitric oxide production inhibitory activity from guggul-gum resins. Bioorganic Medicinal Chemistry, 12, 3037-3046.

Matsuda, H., Morikawa, T., Ando, S., Oominami, H., Murakami, T., Kimura, I. and Yoshikawa, M. 2004b. Absolute stereostructures of polypodane-type triterpenes, myrrhanol A and myrrhanone A, from guggul-gum resin (the resin of *Balsamodendron mukul*). Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 52, 1200-1203.

Michl, J., Kite, G. C., Wanke, S., Zierau, O., Vollmer, G., Neinhuis, C. and Heinrich, M. 2015. LC-MS and 1H NMR-based metabolomic analysis and in vitro toxicological assessment of 43 *Aristolochia* species. Journal of Natural Products, 79 (1), 30-37.

Mirzaee, F., Hosseini, A., Jouybari, H. B., Davoodi, A. and Azadbakht, M. 2017. Medicinal, biological and phytochemical properties of *Gentiana* species. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 7 (4), 400-408.

Mohamed, A. A., Ali, S. I., El-Baz, F. K., Hegazy, A. K. and Kord, M. A. 2014. Chemical composition of essential oil and in vitro antioxidant and antimicrobial activities of crude extracts of *Commiphora myrrha* resin. Industrial Crops and Products, 57, 10-16.

Momin, J. K., Jayakumar, C. and Prajapati, J. B. 2013. Potential of nanotechnology in functional foods., Emirates Journal of Food and Agriculture, 25 (1), 10-19.

Mossenshon, M. S. 2014. Osmanlı Tıbbı: Tedavi ve Tıbbi Kurumlar (1500-1700). Kitap Yayınevi. Sayfa 40-76.

Mutlu, C., Erbaş, M. ve Tontul, S. A. 2017. Bal ve diğer arı ürünlerinin bazı özellikleri ve insan sağlığı üzerine etkileri. Akademik Gıda, 15 (1), 75-83.

Nacsa-Farkas, E., Pauliuc, I., Krisch, J. and Vagvölgyi, C. 2013. Anticandidal effect of the extracts from melilotus officinalis and *Aristolochia clematitis*. Review on Agriculture and Rural Development, 2 (1), 473-477.

Nadirova, A. A. 2005. Tabiat: Derdin Devası (Tibet Hekimliğinin Sırları). Atatürk Kültür Merkezi Başkanlığı Yayınları.

Nastasijevic, B., Lazarevic-Pasti, T., Dimitrijevic-Brankovic, S., Pasti, I., Vujacic, A., Joksic, G. and Vasic, V. 2012. Inhibition of myeloperoxidase and antioxidative activity of *Gentiana lutea* extracts. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 66, 191-196.

Nastasijevic, B., Milosevic, M., Janjić, G., Stanic, V. and Vasic, V. 2016. *Gentiana lutea* Extracts and their Constituents as Inhibitors of Synaptosomal Ecto-NTPDase. International Journal of Pharmacology, 12 (4), 272-289.

Natarajan, P. N., Wan, A. C. and Zaman, V. 1974. Antimalarial, antiamoebic and toxicity tests on gentianine. Planta Medica, 25 (3), 258-260.

Naves, L., Dhand, C., Almeida, L., Rajamani, L., Ramakrishna, S. and Soares, G. 2017. Poly (lactic-co-glycolic) acid drug delivery systems through transdermal pathway: an overview. Progress in Biomaterials, 6 (1-2), 1-11.

Nazıroğlu, M., Akay, M. M., Çelik, Ö. Yıldırım, M. İ., Balcı, E. ve Yürekli, V. A. 2013. *Capparis ovata* modulates brain oxidative toxicity and epileptic seizures in Pentylentetrazol-induced epileptic rats, Neurochemical Research 38, 780-788.

Nejatbakhsh, F., Borzi, H. K., Amin, G., Eslaminejad, A., Hosseini, M., Bozorgi, M. and Gharabaghi, M. A. 2017. Squill Oxymel, a traditional formulation from *Drima maritima* (L.) Stearn, as an add-on treatment in patients with moderate to severe persistent asthma: A pilot, triple-bilnd, randomized clinical trial, Journal of Ethnopharmacology, 196, 186-192.

Newall, C. A., Anderson, L. A. and Phillipson, J. D. 1996. Herbal Medicines-A Guide for Health-Care Professionals, The Pharmaceutical Press, London. 296.

Nguyen, T. T. and Jeong, J. H. 2018. Development of a single-jet electrospray method for producing quercetin-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres with prolonged-release patterns. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 47, 268-274.

Nose, M. and Nagatsu, A. 2010. Phytotherapy in Japan: Current status of Kampo Medicine in Japan. Modern Fitofarmakoterapi ve Doğal Farmasötikler. 1, 2, 47-50.

Okoh-Esene, R. U., Okogun, J. I., Okwute, S. K. and Thomas, S. A. 2013. An overview of the facts, myths and treatment of the disease condition known as "epilepsy". IOSR Journal of Dental and Medical Sciences, 6 (2), 7-19.

Okokon, J. E., Davies, K., Nyong, E. E. and Udoh, A. E. 2018. Anticonvulsant activity of corn silk (*Stigma maydis*). Journal of Basic Pharmacology and Toxicology, 2 (2), 6-10.

Okutan, N., Terzi, P. ve Altay, F. 2014. Affecting parameters on electrospinning process and characterization of electrospun gelatin nanofibers. Food Hydrocolloids, 39, 19-26.

Onat, F. 2008. Epilepsi deney modelleri. Epilepsi. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul. S. 37-45.

Onat, F., Gören, Z., Karaalp, A., 2009. Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar. Farmakoloji. S. 169-180. Nobel Tıp Kitabevleri. İstanbul.

Oumeish, O. Y. 1999. Traditional Arabic medicine in dermatology. Clinics in Dermatology, 17 (1), 13-20.

Özcan, B., Esen, M., Sangun, M. K., Coleri, A. ve Çalışkan, M. 2010. Effective antibacterial and antioxidant properties of methanolic extract of *Laurus nobilis* seed oil. Journal of Environmental Biology, 31 (5), 637-641.

Özcan, R. 2016. Sıçanlarda Epigalokateşin Galat'ın Penisilin ile Oluşturulmuş Epileptiform Aktivite Üzerine Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Düzce Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD., Düzce.

Özçelik, S. 2001. 15. Yüzyılda Yazılmış Bir Tıp Eseri Kitabül Mühimmat, Atatürk Kültür Merkezi Başkanlığı Yayınları, Ankara.

Özer, A. Ş., Akdemir, R. ve Aslan, N., 2011. Censiyanın (*Gentiana lutea* L.) yerinde korunması, yetiştirilmesi, kimyasal analizleri ve ekonomik önemi ara sonuç raporu (1999- 2008). İç Anadolu Ormancılık Araştırma Enstitüsü Yayınları. Teknik Bülten. No: 292.

Özkök, A. 1992. Gayetülbeyan Fi Tedbiri Bedenil İnsan-İnsan Sağlığı ve Sağlığı Koruma Yöntemleri, Baştan Ayağa Bütün Organların Hastalıkları, Nedenleri ve İlaçları (Nasrullah oğlu Salih (IV. Sultan avcı Mehmed'in Hekimbaşısı), 1650), II. Kitap, VE-GA Yayınları, Ankara.

Öztürk, A. 2015. Sıçanlarda Pikrotoksin ile Oluşturulan Epilepsi Modelinde Rutin'in Etkinliğinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji (Tıp) ABD., Hatay.

Öztürk, L. 2013. İslam Tıp Tarihi Üzerine İncelemeler. Ensar Neşriyat. İstanbul. Sayfa 24, 173.

Öztürk, N. 1997. *G. lutea subsp. symphyandra* (Murb.) Hayek İridoitleri. Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Eskişehir.

Öztürk, N., Can Başer, K. H., Aydin, S., Öztürk, Y. ve Çaliş, I. 2002. Effects of *Gentiana lutea ssp. symphyandra* on the central nervous system in mice. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, 16 (7), 627-631.

Papuc, C., Crivineanu, M., Goran, G., Nicorescu, V. and Durdun, N. 2010. Free Radicals Scavenging and Antioxidant Activity of European Mistletoe (*Viscum album*) and European Birthwort (*Aristolochia clematitis*), Revista de Chimie (Bucharest), 619-622.

Pathak, P., Kesarwani, N. and Srivastav, R. K. 2012. Comparison of the antiepileptic activity of *Commiphora momol* leaves by different methods. Journal of Advanced Scientific Research. 3 (3), 43-45.

Pattabanoğlu, E. S. 2018. *Laurus nobilis* L. ve *Cistus laurifolius* L.'dan elde edilen uçucu yağların GC-MS analizi ve antimikrobiyal aktiviteleri. Yüksek Lisans Tezi. Kastamonu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Orman Mühendisliği ABD., Kastamonu.

Paucar, A. M. O., Serruys, A. S. K., Afrikanova, T., Maes, J., Borggraeve, W. D., Jo, A., Tamariz, F. L., Arizabala, I. M. W., Crawford, A. D., Witte, P. A. M. and

Esguerra, C. V. 2012. Anticonvulsant activity of bisabolene sesquiterpenoids of *Curcuma longa* in zebrafish and Mouse seizure models. Epilepsy and Behavior, 24, 14-22.

Petkova, N., Vrancheva, R., Mihaylova, D., Ivanov, I., Pavlov, A. and Denev, P. 2015. Antioxidant activity and fructan content in root extracts from elecampane (*Inula helenium* L.). Journal of BioScience & Biotechnology, 4 (1):101-107.

Prajapati, N. D., Purohut, S. S., Sharma, A. K. and Kumar, T. 2006. A Handbook of Medicinal Plants: A Complete Sourcebook. Agrobios. Jodhpur.

Pratesi, R., Modelli, I. C., Martins, R. C., Almeida, P. L. and Gandolfi, L. 2003. Celiac disease and epilepsy: favorable outcome in a child with difficult to control seizures. Acta Neurologica Scandinavica, 108 (4), 290-293.

Prozil, S. O., Evtuguin, D. V. and Lopes, L. P. C. 2012. Chemical composition of grape stalks of Vitis vinifera L. from red grape pomaces. Industrial Crops and Products, 35 (1), 178-184.

Rahman, M. M. and Gibbons, S. 2007. The anti-staphylococcal activity of terpenes from *Commiphora molmol*. Engl. Planta Medica, 73, 155.

Rajput, B., Golave, A., Yadav, S. and Jadhav, J. P. 2018. Total phenolic concentrations and antioxidant activities in *Drimia* sp. Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants, 24(1), 28-36.

Romero, C. D., Chopin, S. F., Buck, G., Martinez, E., Garcia, M. and Bixby, L. 2005. Antibacterial properties of common herbal remedies of the southwest. Journal of Ethnopharmacology, 99 (2), 253-257.

Quintanilla-Carvajal, M. X., Camacho-Diaz, B. H., Meraz-Torres, L. S., Chanona-Perez, J. J., Alamilla-Beltran, L., Jimenez-Aparicio, A. and Gutierrez-Lopez, G. F. 2010. Nanoencapsulation: a new trend in food engineering processing. *Food Engineering Review*, 2 (1), 39–50.

Saberi, M., Rezvanizadeh, A. and Bakhtiarian, A. 2008. The antiepileptic activity of *Vitex agnus castus* extract on amygdala kindled seizures in male rats, Neurosicence Letters, 441, 193-196.

Sahoo, S. K., Parveen, S. and Panda, J. J. 2007. The present and future of nanotechnology in human health care. Nanomedicine, 3(1), 20-31.

Sahranavard, S., Ghafari, S. and Mosaddegh, M. 2014. Medicinal plants used in Iranian traditional medicine to treat epilepsy. Seizure, 23, 328-332.

Saka, E. ve Terzi Gülel, G. 2015. Gıda Endüstrisinde Nanoteknoloji Uygulamaları. Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi, 26 (2), 52-57.

Sampath, M., Lakra, R., Korrapati, P. and Sengottuvelan, B. 2014. Curcumin loaded poly (lactic-co-glycolic) acid nanofiber for the treatment of carcinoma. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 117, 128-134.

Samsonova, O. E., Belous, V. N. and Dudar, Y. A. 2006. Pharmacological characterization of *Aristolochia clematitis* L. growing in the Stavropol Region. Pharmaceutical Chemistry Journal, 40 (4), 199-201.

Samuelsson, G., Farah, M. H., Claeson, P., Hagos, M., Thulin, M., Hedberg, O. and Abdurahman, A. D. 1992. Inventory of plants used in traditional medicine in Somalia. III. Plants of the families Lauraceae-Papilionaceae. Journal of Ethnopharmacology, 37 (2), 93-112.

Savikin, K., Menkovic, N., Zdunic, G., Stevic, T., Radanovic, D. and Jankovic, T. 2009. Antimicrobial Activity of *Gentiana lutea* L. Extracts. Z Naturforsch C., 64 (5-6), 339-342.

Sayre, J. K. 2001. Ancient Herbs and Modern Herbs-A Comprehensive Reference Guide to the Medicinal Herbs, Human Aliments and Possible Herbal Remedies. Bottlebrush Press, Lafayette, CA.

Sayyah, M., Valizadeh, J. and Kamalineiad, M. 2002. Anticonvulsant activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* against pentylenetetrazole- and maximal electroshock-induced seizures. Phytomedicine. 9, 3, 212-216.

Sarı, N. 2008. Osmanlı tıbbında besinlerle tedavi ve sağlıklı yaşam. Türk Mutfağı. T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Yayınları. Ankara.

Shafi, P. M., Rosamma, M. K., Jamil, K. and Reddy, P. S. 2002. Antibacterial activity of the essential oil from *Aristolochia indica*. Fitoterapia, 73 (5), 439-441.

Shang, Y. and Lu, X. 2007. 0.5% povidone-iodine solution plus frankincense and myrrh for the treatment of sores. Journal of Practical Training of Medicine, 35, 250-252.

Shen, T., Wan, W., Yuan, H., Kong, F., Guo, H., Fan, P. and Lou, H. 2007. Secondary metabolites from *Commiphora opobalsamum* and their antiproliferative effect on human prostate cancer cells. Phytochemistry, 68,1331–1337.

Shen, T., Wan, W. Z., Wang, X. N., Sun, L. M., Yuan, H. Q., Wang, X. L., Ji, M. and Lou, H. X. 2008a. Sesquiterpenoids from the resinous exudates of *Commiphora opobalsamum* (*Burseraceae*). Helvetica Chimica Acta, 91, 881–887.

Shen, T., Yuan, H. Q., Wang, X. N. and Lou, H. X. 2008b. Cycloartane-type triterpenoids from the resinous exudates of *Commiphora opobalsamum*. Journal of Natural Products, 71, 81-86.

Shen, T., Wan, W. Z., Wang, X. N., Yuan, H. Q., Ji, M. and Lou, H. X. 2009. A triterpenoid and sesquiterpenoids from the resinous exudates of *Commiphora myrrha*. Helvetica Chimica Acta, 92, 645–652.

Shen, T., Li, G. H., Wang, X. N. and Lou, H. X. 2012. The genus *Commiphora*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. Journal of ethnopharmacology, 142 (2), 319-330.

Shin, Y. C., Yang, W. J., Lee, J. H., Oh, J. W., Kim, T. W., Park, J. C. and Han, D. W. 2014. PLGA nanofiber membranes loaded with epigallocatechin-3-O-gallate are beneficial to prevention of postsurgical adhesions. International journal of nanomedicine, 9, 4067-4078.

Sing, A. 2008. Phytochemicals of Gentianaceae: a review of pharmacological properties. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology, 1 (1), 33-36.

Song, J., Fan, X. and Shen, Q. 2016. Daidzein-loaded nanostructured lipid carriers-PLGA nanofibers for transdermal delivery. International Journal of Pharmaceutics, 501 (1-2), 245-252.

Spirion, I., Nechita, C. B., Niculaua, M., Silion, M., Armatu, A., Teaca, C. A. and Bodirlau, R. 2013. Antioxidant and chemical properties of *Inula helenium* extracts. Central European Journal of Chemistry, 11 (10), 1699-1709.

Struwe, L., Kadereit, J.W., Klackenberg, J., Nilsson, S., Thiv, M., Von Hagen, K. B. and Albert, V. A. 2002. Systematics, Character Evolution and Biogeography of *Gentianaceae*-Systematics and Natural History. Cambridge University Press, Cambridge.

Su, S., Wang, T., Chen, T., Duan, J. A., Yu, L. and Tang, Y. 2011. Cytotoxicity activity of extracts and compounds from *Commiphora myrrha* resin against human gynecologic cancer cells. Journal of Medicinal Plants Research, 5 (8), 1382-1389.

Su, S. L., Duan, J. A., Tang, Y. P., Zhang, X., Yu, L., Jiang, F. R., Zhou, W., Luo, D. and Ding, A. W. 2009. Isolation and biological activities of neomyrrhaol and other terpenes from the resin of *Commiphora myrrha*. Planta Medica, 75, 351–355.

Süpüren, G., Kanat, Z. E., Çay, A., Kırcı, T., Gülümser, T. ve Tarakçıoğlu, I. 2007. Nano fibres (Part 2). *Tekstil ve Konfeksiyon*, 17 (2), 83-89.

Şafak, İ. ve Okan. T. 2004. Kekik, defne ve çam fıstığının üretimi ve pazarlaması, Doğu Akdeniz Ormancılık Araştırma Müdürlüğü DOA Dergisi, 10, 101-129.

Şahinler, N. 2000. Arı Ürünleri ve İnsan Sağlığı Açısından Önemi. MKÜ Ziraat Fakültesi Dergisi, 5 (1-2), 139-148.

Şar, S. 2009. "İbn-i Sina'nın el-Kanun fi't-Tıbb'da Yer Alan Bazı Tıbbi Bitkilerin Günümüzdeki Kullanımlarıyla Karşılaştırmalı Bir Çalışma", Uluslararası İbn Sînâ Sempozyumu Bildirileri. İstanbul Büyükşehir Belediyesi Kültür A.Ş yayınları.

Şar, S. ve Süveren, K. 2006. Mücerreb-nâme'deki Tiryâk Formüllerinin Eczacılık Açısından Değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics-Law and History, 14 (3), 145-149.

Şen, B. 2016. Darüşşifalarda eczacılık uygulamaları. Geçmişten Günümüze Eczacılık. İstanbul Üniversitesi Yayınları. İstanbul. Sayfa 39-57.

Şener, A. G. 2011. Elektro üretim yöntemiyle sodyum aljinat ve mısır nişastası içeren nanolif eldesine etki eden faktörlerin incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği ABD., İstanbul.

Şentürk, G. E., Midillioğlu, Ş., Bolkent, Ş., ve Arbak, S. 2011. Genetik Absans Epilepsili Sıçanların (GAERS) Hipokampusunda Glukoz–6-Fosfataz'ın Histokimyasal Olarak Dağılımı. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. Cilt: 2. Sayı: 1.

Şimşek, A., Sarı, F. ve Artık, N. 2004. Selenyumun insan beslenmesi ve sağlığı açısından önemi. Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi, 5(2), 245-251.

Tanker, M. ve Tanker, N. 2003. Farmakognozi. Cilt 2. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, No: 65.

Tanrıverdi, G., Gürsoy, M. Y., Şen, H. M. ve Özışık Karaman, H. I. 2013. Epilepside Geleneksel Tıp Uygulamaları: Çanakkale Örneği. Epilepsi, 19 (1), 29-33.

Tarhan, Ö., Gökmen, V. ve Harsa, Ş. 2010. Nanoteknolojinin gıda bilim ve teknolojisi alanındaki uygulamaları. Gıda, 35 (3), 219-225.

Taşkıran, E. ve Bebek, N. 2015. Epilepside İlaç Direnci ve Direnç Mekanizmaları. Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society. 21(2),43-53.

Tekin, B. 2018. Epilepsi, Gebelik ve Antiepileptik İlaçlar. Epilepsi Dergisi. 24. Cilt, Ek Sayı 1. Türk Epilepsi ile Savaş Derneği Yayını. İstanbul.

Terzioğlu, A. 1992. Helvahane Defteri ve Topkapı Sarayında Eczacılık. Arkeoloji ve Sanat Yayınları, İstanbul.

Tipton, D. A., Lyle, B., Babich, H. and Dabbous, M. K. 2003. In vitro cytotoxic andanti-inflammatory effects of myrrh oil on human gingival fibroblasts and epithelial cells. Toxicology In Vitro, 17, 301-310.

Toker, G., Edis, M. ve Yeşilada, E. 2011. Quantitative analysis of isoorientin in several Turkish *Gentiana* species by high performance liquid chromatography. FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 36, 149-154.

Tontul, İ. 2019. Nanoencapsulation Techniques in Food Industry. Turkish Journal of Agriculture-Food Science and Technology, 7 (2), 220-233.

Tuncer, H. 1974. Yabani Bitkilerin Tıbda İlaç olarak Kullanışları (Hayati Zade Mustafa Feyzi Efendi, 1641), II. Cilt.

Turgut, O., Keskin, H. L. ve Avşar, A. F. 2011. Nanoteknoloji Nedir? Turkish Medical Journal. 5 (1), 45-49.

Unat, E. K., İhsanoğlu, E. ve Vural, S. 2004. Osmanlıca Tıp Terimleri Sözlüğü, Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu Yayınları, VII. Dizi-Sayı 210. Türk Tarih Kurumu Basımevi-Ankara.

Uyar, G. Ö. ve Şanlıer, N. 2018. Çocukluk Çağı Dirençli Epilepsilerinde Ketojenik Diyet Uygulamalarının Etkisi. Turkish Journal of Neurology, 24, 216-225.

Uzel, İ. ve Süveren, K. 1999. Şerefeddin Sabuncuoğlu- Mücerreb-name (İlk Türkçe Deneysel Tıp Eseri-1468). Atatürk Kültür Merkezi Başkanlığı Yayınları. Ankara.

Uzel, İ. 2004. Amasyalı Hekim ve Cerrah Sabuncuoğlu Şerefeddin (1385-1470?). T.C. Amasya Valiliği Kültür Yayınları. No:10. Amasya.

Ünver, A., Arslan, D., Özcan, M. M. ve Akbulut, M. 2009. Phenolic content and antioxidant activity of some spices. World Applied Sciences Journal, 6 (3), 373-377.

Ünver, S. A. 1937. İbni Sina Akrabadin'i (Kanun beşinci cildi). Büyük Türk Filozof ve Tıb Üstadı İbni Sina Şahsiyeti ve Eserleri Hakkında Tetkikler. Türk Tarih Kurumu Yayınlarından: VII. Seri No:1. Muallim Ahmet Halit Kitap Evi. İstanbul.

Ünver, A. S. 1943. Tıb Tarihi (Tarihten önceki zamandan İslam Tababetine ve İslam Tababetinden XX. Asra kadar. İstanbul Üniversitesi Yayınları. No: 190. İstanbul. Sayfa 90-91.

Ünver, A. S. 1950. Hekimbaşı ve Hattat Katipzade Mehmet Refi' Hayatı ve Eserleri. İstanbul Üniversitesi Tıp Tarihi Enstitüsü N. 41. Kemal Matbaası. İstanbul.

Ünver, A.S. 1955. İbni Sina Hayatı ve Eserleri Hakkında Çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Tıp Tarihi Enstitüsü N. 49. Bürhaneddin Erenler Matbaası. Sayfa 24-35.

Var, I. ve Sağlam, S. 2015. Gıda endüstrisinde nanoteknoloji uygulamaları. *The Journal of Food*, 40 (2), 1-8.

Vatanoglu-Lutz, E. E., Ataman, A. D. ve Bicer, S. 2016. Medicine in Stamps: History of Epilepsy (The Sacred Disease) Through Philately. Journal of Neurological Sciences, 33 (4).

Veale, E. L. and Mathie, A. 2016. Aristolochic acid, a plant extract used in the treatment of pain and linked to Balkan endemic nephropathy, is a regulator of K2P channels. British Journal of Pharmacology, 173 (10), 1639-1652.

Villalobos, M. J. P. 2002. Anti-insect activity of bufadienoides from *Urginea maritima*. Trends in new crops and new uses. ASHS prss., 564-566. ????????

Viry, L., Moulton, S. E., Romeo, T., Suhr, C., Mawad, D., Cook, M. and Wallace, G. G. 2012. Emulsion-coaxial electrospinning: designing novel architectures for sustained release of highly soluble low molecular weight drugs. Journal of Materials Chemistry, 22 (22), 11347-11353.

Vissiennon, C., Goos, K., Goos, O. and Nieber, K. 2013. Calcium antagonistic effects of ethanolic myrrh extract in inflamed intestinal smooth muscle preparations. Planta Medica, 79 (13), SL70.

Vollesen, K. 1989. Burseraceae, Flora of Ethiopia, Addis Ababa University Press, Addis Ababa, 3, 442–478.

Wang, J., Zhao, Y. M., Tian, Y. T., Yan, C. L. and Guo, C. Y. 2013. Ultrasound-Assisted Extraction of Total Phenolic Compounds from *Inula helenium*. Hindawi Publishing Corporation The Scientific World Journal.

Waterman, P. G. and Ampofo, S. 1985. Dammarane triterpenes from the stembark of *Commiphora dalzielii*. Phytochemistry, 24, 2925-292.

Wojdylo, A., Oszmianski, J. and Czemerys, R. 2007. Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs. Food Chemistry, 105 (3), 940-949.

Wu, S., Yang, L., Sun, W., Si, L., Xiao, S., Wang, Q. and Zhang, Y. 2017. Design, synthesis and biological evaluation of gentiopicroside derivatives as potential antiviral inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry, 130, 308-319.

Xing, Z. C., Meng, W., Yuan, J., Moon, S., Jeong, Y., & Kang, I. K. 2012. In vitro assessment of antibacterial activity and cytocompatibility of quercetin-containing PLGA nanofibrous scaffolds for tissue engineering. Journal of Nanomaterials, 11(5), 1248-1253.

Xu, J., Guo, Y., Li, Y., Zhao, P., Xie, C., Jin, D.Q., Hou, W. and Zhang, T. 2011a. Neuroprotective cadinane sesquiterpenes from the resinous exudates of *Commiphora myrrha*. Fitoterapia, 82,1198–1201.

Xu, J., Guo, Y., Li, Y., Zhao, P., Liu, C., Ma, Y., Gao, J., Hou, W. and Zhang, T. 2011b. Sesquiterpenoids from the resinous exudates of *Commiphora myrrha* and their neuroprotective effects. Planta Medica, 77, 2023–2028.

Yang, J. L., Liu, L. L. and Shi, Y. P. 2010. Phytochemicals and biological activities of *Gentiana* species. Natural product communications, 5 (4), 649-664.

Yang, X. F. and Song, C. Q. 2000. Studies on the metabolism of gentiopicroside by rat intestinal flora. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi., China Journal of Chinese Materia Medica. 25(11), 673-676.

Yaniv, Z. and Bachrach, U. 2005. Handbook of Medicinal Plants. Food Products Press, Binghamton, NY, USA.

Yapar, E. A. 2012. İmplante Edilebilen Polimerik İlaç Salım Sistemlerine Genel Bakış. Journal of Literature Pharmacy Sciences, 1 (2), 73-82.

Yardibi, M. F. 2008. Tekirdağ Yöresinde Üretilen Ayçiçeği Ballarının Bazı Kimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Namık Kemal Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği ABD., Edirne.

Yerasimos, M. 2007. 500 Yıllık Osmanlı Mutfağı, Boyut Yayın Grubu, 282-283.

Yeşilada, E. 2015. Apiterapi Arıyla Gelen Şifa. Son Bilimsel Referanslarla Arı ürünlerinin Muhteşem Gücü. 24-27s. Hayykitap. İstanbul.

Yıldırım, H. 2015. Pentilentetrazol ile Oluşturulan Nöbet Modelinde *Ginkgo biloba*'nın Ağrı Duyarlılığı ve Nöbetlere Etkisi. Yüksek Lisans Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD., Trabzon.

Yıldırımlı, Ş. 2015. Bitki Sözlüğü, Ankara.

Yıldız, İ. 2016. Çam, Pamuk, Yayla ve Ayçiçeği Ballarinin Fizikokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi. Uludağ Arıcılık Dergisi, 16 (1), 12-19.

Yılmaz, C.U. ve Kaya, M. 2017. Epilepsi Hayvan Modelleri. Turkiye Klinikleri Neurology-Special Topics, 10(1), 30-34.

Yılmaz, M. ve Altan, A. 2017. Elektroeğirme yöntemine dayalı nanosensörlerin gıda alanındaki uygulamaları. Gıda/The Journal of Food, 42 (6), 708-725.

Yılmaz, N. 2018. Muş İlindeki *Verbascum insulare* ve *Inula helenium* subsp. *pseudohelenium* Bitkilerinden Elde Edilen Ekstrakların Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktiviteleri ile Fenolik İçerikleri. Yüksek Lisans Tezi, Muş Alparslan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Muş.

Yifang, Y. 2002. Chinese Herbal Medicines Comparisons and Characteristics. Churchill Livingstone, London.

Ziaei, A., Sahranavard, S. and Faizi, M. 2016. Topical herbal remedies for treatment of joint pain according to Iranian Traditional Medicine. Research Journal of Pharmacognosy, 3 (3), 63-72.

EKLER

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Sayın Prof. Dr. Nevzat ARTIK
Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi
Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı

Karar No:2019/ 05

Başvuru : 10.10.2019/ 71873

Toplantı Tarihi : 11.10.2019

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen "Bazı Bitki Ekstraktlarından Beyin Fonksiyonlarını Düzenleyici Gıda Takviyesi Üretimi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	70
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		14.10.2019- 25.10.2019

Prof. Dr. Ufuk KOLAK
Başkan

Prof. Dr. Alper OKYAR
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Mustafa Oral ÖNCÜL
Üye

Prof. Dr. Büket AYBAR
Üye

Prof. Dr. Hatice Bilge BECERİR
Üye

Prof. Dr. Uğur AKSU
Üye

Doç. Dr. Aygül EKİCİ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aydın ÇEVİK
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Fatma TEKELİ
Üye

Mak. Yük. Müh. Dr. Burak OLGUN
Üye

Av. Selma DEMİR
Üye

İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt/Fatih-İstanbul
Tel: 0 212 440 20 89 / 10689
e-posta: hadyek@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ: www.istanbul.edu.tr

EK-1 Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Raporu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Gülay ÇOKSARI

Doğum Yeri: ANKARA

Doğum Tarihi: 1983

Yabancı Dili: İngilizce

Eğitim Durumu

Lise: Özel Meltem Lisesi (2000)

Lisans: Selçuk Üniversitesi Gıda Mühendisliği Bölümü (2003-2007)

Yüksek Lisans: Selçuk Üniversitesi Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Bölümü (2009-2012)

Doktora: Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı (2012-2019)

Çalıştığı Kurumlar

Safran Catering (2008-2009)

Bingöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü (2011-2012)

Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı (2012-2017)

Bingöl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü (2017-)

Yayınlar

Akkol, E. K., Süntar, I., Orhan, I. E., Keles, H., Kan, A., and Çoksari, G. 2011. Assessment of dermal wound healing and in vitro antioxidant properties of Avena sativa L. Journal of Cereal Science, 53(3), 285-290.

Kan, A., Orhan, I., Coksari, G., and Sener, B. 2012. In-vitro neuroprotective properties of the Maydis stigma extracts from four corn varieties. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 63(1), 1-4.

Senol, F. S., Kan, A., Coksari, G., and Orhan, I. E. 2012. Antioxidant and anticholinesterase effects of frequently consumed cereal grains using in vitro test models. International Journal of Food Ssciences and Nutrition, *63*(5), 553-559.

Palabiyik, I., Durmaz, Y., Öner, B., Toker, O. S., Coksari, G., Konar, N., and Tamtürk, F. 2018. Using spray-dried microalgae as a natural coloring agent in chewing gum:

effects on color, sensory, and textural properties. Journal of Applied Phycology, 30(2), 1031-1039.

Çelik, S. A., Kan, A., Ayran, İ., and Çoksarı, G. 2018. Investigation of routine contents of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) cultivated in Turkey. International Journal of Agriculture, Environment and Food Sciences, 2(Special 1), 196-198.

Canturk, S., Kunter, B., & Coksari, G. 2018. Effects of kaolin and dicarboxylic acid based stress inhibitors on aroma composition of two table grape cultivars (V. vinifera L.*).* Acta Scientiarum Polonorum. Hortorum Cultus, 17(5).

Uluslararası Kongrelerdeki Bildiriler

Senol, F.,S., Kan, A., Erdogan Orhan, I., Çoksari, G. 18-21 Nisan 2011**,** N^{o} Nutr-P13-Assessment of antioxidant effects of some cereal grains using in vitro test systems, *The 1th* Euro-Mediterranean Symposium on ‘’Fruit and Veg Processing’’ Özet Kitabı, 161. sayfa, Avignon, Fransa.

Kan, A., I., Erdogan Orhan, Çoksari, G., Sener, B., 18-21 Nisan 2011, N^{o} Nutr-P15-Evaluation of neuroprotective effects of the Maydis stigma extracts from four corn varieties using in vitro experimental models, The 1th Euro-Mediterranean Symposium on ‘’Fruit and Veg Processing’’ Özet Kitabı, 161. sayfa, Avignon, Fransa.

Kan,Y. Coksari, G., Guner, S. T., Kose, Y. B., Demirci, F., 2011, Elemental compositions of *Echinacea purpurea*, *E. pallida* radix and aerial parts cultivated in Türkiye, Planta Medica, 12; 77: PL61. (Poster).

Çoksarı, G., Gülpınar, A. R., Kan, Y., Kartal, M., 2011, Effects of different drying methods on caffeic acid derivatives content of *Echinacea purpurea* cultivated in Türkiye, Planta Medica, 77. (Poster).

Kan, A., Özer, E. A., Çoksarı, G. 2010. The Nutrient Composition and Mineral Content of Fenugreek Seeds (*Trigonella foenum Graceum* L.) Traditionally Consumed for Spices in Turkey, The 1th Traditional Symposıum on ‘’Traditional Foods From Adriatic To Caucasus’’ Bildiri Kitabı, 579. sayfa, Tekirdağ, Türkiye. (Poster).

Kan, Y., Kartal, M., Çoksarı, G. 2010**.** Medicinal and Aromatic Plants as a Traditionally Consumption in Turkey, The 1th Traditional Symposıum on ‘’Traditional Foods from Adriatic to Caucasus’’ Bildiri Kitabı, 732. sayfa, Tekirdağ. Türkiye.

Kan, A., Çoksarı, G., Orhan, I., 2010. Preliminary Screening of Antioxidant Activity and Total Phenol and Flavonoid Contents of *Avena sativa* (oat) Extracts. 6th Conference on Aromatic and Medicinal Plants of Southeast European Countries, Pharmacognosy Magazine, 67, Antalya, Türkiye.

Kan, Y., Kartal, M.,Uçan U.S., Gülpınar A.R., Çoksarı, G., 2010, Antimicrobial activity and composition of the essential oils of *Salvia* species cultivated under the good

agricultural conditions in Turkey, 6th Conference on Aromatic and Medicinal Plants of Southeast European Countries, Pharmacognosy Magazine, Antalya, Türkiye.

Konar, N., Aygunes, D., Artik, N., Erman, M., Coksari, G., Poyrazoglu, E.S. , 11-12 Haziran 2014, Determination of Phytoestrogenic Compounds of Chickpea (Cicer Arientinum L.) By Acid Hydrolysis and LC-MS/MS, International Conference on Food, Agriculture and Biology (FAB-2014) , Kuala Lumpur, Malaysia, Absract Book, (Sözlü Bildiri)

Yilmaz S., Çoksarı, G., Bahadır Acıkara, Ö., Artık, N., Saltan, G., Çoban, T., 9-12 Haziran 2015, A comperative study on antioxidant potentials of the various solvent extracts from different parts of *Momordica charantia,* 11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-11), Ankara, Türkiye, (Poster)

Özat E. T., Poyrazoğlu E. S., Konar N., Çoksarı G., Özat E., 24-26 Nisan 2017. Effect of Various Process Conditions on Effciency and Colour Properties of Pistacia terebinthus oil Encapsulated by Spray Drying. HKcbees Kuala Lumpur Conference, 27. Sayfa, Özet Kitabı, Kuala Lumpur, Malezya. (Sözlü Bildiri)

Solak, A. O., Artık N., Konar, N., Çoksarı G., Severoğlu Z., İmanberdiyeva, N., 2017. Research on The Compound of Kyrgyzstan Honeys, The Eurasian Agriculture and Natural Sciences Congress

Kan, A., Çelik, S. A., Ayran, İ., Çoksari, G.,2018. Investigation of Routine Contents of Buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) Cultivated In Turkey, The Fourth International Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants, Antalya, Turkey

Çoksarı G., Dede S., Artık N., Altay F., 2018. Effect of viscosity on electrospinnability of PLGA (Poly Lactic-co-Glycolic Acid). International Symposium on Food Rheology and Texture, İstanbul, Turkey. (Poster).

Ulusal Kongrelerdeki Bildiriler

Kan, Y., Kartal, M., Orhan, İ., Çoksarı, G. 2009. Türkiye'de Tıbbi Bitkilerin Durumu ve Geleceği. VIII. Tarla Bitkileri Kongresi, Özet Kitabı ,28. sayfa, Hatay, Türkiye (Sözlü Bildiri).

Kan, Y., Kartal, M., Orhan, İ., Sayar, S.A. Çoksarı, G. 2009. Türkiye'de Yeni Bir Tıbbi Bitki Echinacea. VIII. Tarla Bitkileri Kongresi, Özet Kitabı, Hatay, Türkiye (Poster).

Kan, A. Çeri S., Çoksarı G., Çelik S. A. 2011, Konya Ekolojik Koşullarında Yetiştirilen Yulaf (*Avena sativa* L.) Populasyon, Hat ve Çeşitlerinin Bazı Kalite Özellikleri Bakımından İncelenmesi, Tarla Bitkileri Kongresi, Bursa, (Poster).

Kan, A., Çoksarı G., Çelik S. A. 2011, Konya Ekolojik Koşullarında Yetiştirilen Farklı Mısır (*Zea mays* L.) Varyetelerinin Bazı Kalite Özellikleri Bakımından Değerlendirilmesi, Tarla Bitkileri Kongresi, Bursa, (Poster).

Kan, A., Çelik S. A., Çoksarı G., Üstün A., 2011, Farklı Soya Fasülyesi (*Glycine max* L. Merr.) Çeşit ve Çeşit Adaylarının İç Anadolu Bölgesi Ekolojik Koşullarında Bazı Verim ve Kalite Özelliklerinin Belirlenmesi, Tarla Bitkileri Kongresi, Bursa, (Poster).

Kan, Y., Uçan, U. S., Kartal, M¨, Çoksarı, G., Gülpınar, A. R., 2010, Antimicrobial activity and composition of the essential oils of *Origanum* species cultivated under the good agricultural conditions in Turkey , 6th Conference on Aromatic and Medicinal Plants of Southeast European Countries, Pharmacognosy Magazine, Antalya, Türkiye. (Poster).

Çoksarı, G., Özdemir**,** N., Konar, N., Poyrazoğlu, E. S., Saltan, G., Konak R, 28 Mayıs-1 Haziran 2014, HS-SPME-GC/MS Tekniği ile Aydın'da yetişen *Ficus carica* (İncir) yapraklarının aromatik bileşenlerinin tespit edilmesi. XXI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (BİHAT), Kayseri, Türkiye. (Poster).

Çoksarı, G., Durmaz, N.E., Konar, N., Güçer, Y., Poyrazoğlu, E.S., Artık, N., 17-19 Nisan 2014, Şalgam Suyunda Tağşişin Belirlenmesinde Farklı Bir Yöntem: Aromatik Bileşiklerin SPME-GC/MS ile Tespiti, 4. Geleneksel Gıdalar Sempozyumu, Adana, Türkiye, (Sözlü Bildiri).

Çoksarı, G., Artık, N., Saltan, G., ve Coşkun, E. Binlerce Yıllık Tecrübe: Macunlar. 2014.11th National Conference on Turkish History of Pharmacy, Kayseri, Turkiye, (Poster).

Projeler

Bazı Önemli Endemik Sideritis Türlerinin Yetiştirilmesi ve Uçucu Yağ Bileşenlerinin Tespit Edilmesi (TUBITAK Projesi) (Proje No: 1070591) (2010) (Bursiyer)

Farkli azotlu gübre dozlarinda yetiştirilen ekinezya türlerinde (*Echinacea pallida* (nutt) nutt, *Echinacea purpurea* (l.) moench) uygulanan farklı kurutma yöntemlerinin ekstrakt kalitesi üzerine etkileri (Selçuk Üniversitesi-BAP) (2010)

Kırgızistan Ballarının Bileşimi Üzerine Araştırma (Kırgızistan- Türkiye Manas Üniversitesi-BAP) (2015) (Araştırmacı)

Pistacia terebinthus spp. terebenthus (Menengiç) Yağının Spray Dryer Tekniği ile Mikro-Enkapsülasyonu Yönteminin Geliştirilmesi ve Farklı Gıda Modellerinde Kullanım Olanaklarının Araştırılması (TAGEM) (2015) (Araştırmacı)

Süt Arttırıcı Bitkisel İçecek Üretimi, (Ankara Üniversitesi Gıda Müh.- Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Bölümü) ANKÜSEM, (2015-2016) (Araştırmacı)

Diyabetik ve Glutensiz Gofret Üretimi (TÜBİTAK 1512-Teknogirişim Sermayesi Desteği Programı) (2018) (Araştırmacı)