

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI

***Althaea officinalis* L. BİTKİSİNİN
FİTOTERAPİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Gülen ÖZEL KAYA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurgün KÜÇÜKBOYACI

ANKARA
Haziran 2013

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI

***Althaea officinalis* L. BİTKİSİNİN
FİTOTERAPİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Gülen ÖZEL KAYA

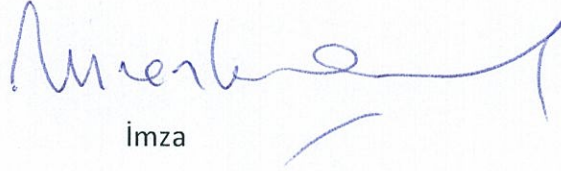
Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nurgün KÜÇÜKBOYACI

ANKARA
Haziran 2013

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakognozi Anabilim Dalı Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09/07/2013



İmza

Prof.Dr.Turhan BAYKAL

Gazi Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza



Prof.Dr.Nurgün KÜÇÜKBOYACI

Gazi Üniversitesi

İmza



Prof.Dr.Ayşegöl GÜVENÇ

Ankara Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İçindekiler	II
Resimler ve Şekiller	VI
Tablolar	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Botanik Kısım	4
2.1.1. Malvaceae Familyası	4
2.1.2. <i>Althaea</i> L. Cinsi	5
2.1.3. <i>Althaea officinalis</i> L.	6
2.1.4. Yayılış ve Habitat	8
2.1.5. <i>Althaea officinalis</i> L.'e verilen isimler	9
2.1.6. Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar	10
2.2. Kimyasal Kısım	11
2.2.1. <i>Althaea officinalis</i> üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar	11
2.2.1.1. Poliholozitler	11
2.2.1.1.1. Müsilaj Poliholozitleri	11
2.2.1.1.2. Nişasta	18
2.2.1.1.3. Pektin	18
2.2.1.2. Fenolik Bileşikler	19
2.2.1.2.1. Basit Fenolik Bileşikler	19
2.2.1.2.1.1. Fenolik Asitler	19
2.2.1.2.1.2. Diğer Basit Fenolik Bileşikler	22
2.2.1.2.2. Flavonoitler	22
2.2.1.2.3. Kumarinler	26
2.2.1.2.4. Tanenler	28
2.2.1.3. Azotlu Bileşikler	28
2.2.1.3.1. Betainler	28
2.2.1.3.2. Protein ve Aminoasitler	29
2.2.1.4. Terpenoitler ve Steroitler	31

2.2.1.4.1. Seskiterpenler	31
2.2.1.4.2. Steroitler	31
2.2.1.5. Lipitler ve Hidrokarbonlar	33
2.2.1.6. Mineraller	36
2.3. Biyolojik Aktivite	37
2.3.1. <i>Althaea officinalis</i> 'in Halk Arasında ve Geleneksel Tedavi Sistemlerinde Kullanılışı	37
2.3.2. <i>Althaea officinalis</i> 'in Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları	45
2.3.2.1. Antitussif Etkileri	45
2.3.2.2. İrrite Mukozal Membranlarda Sitoprotektif Etkileri	51
2.3.2.3. Antienflamatuvar Etkileri	54
2.3.2.4. Antioksidan Etkileri	56
2.3.2.5. Antimikrobiyal Etkileri	58
2.3.2.5.1. Antifungal Etki	58
2.3.2.5.2. Antibakteriyel Etki	58
2.3.2.5.3. Antiviral Etki	60
2.3.2.6. Antiprotozoal Etkileri	61
2.3.2.6.1. Antileşmanyal Etki	61
2.3.2.7. Antimelanosit Etkileri	62
2.3.2.8. Hipoglisemik Etki	62
2.3.2.9. Fagositik Etki	62
2.3.2.10. Lipidemik Etki	63
2.3.2.11. Antiülser Etki	63
2.3.2.12. Antiplatelet Etki	64
2.3.2.13. Antikompleman Etki	64
2.3.2.14. Sitotoksik Etki	64
2.3.3. Etki ve Kullanılış	65
2.3.3.1. Dahili Kullanılış	65
2.3.3.2. Harici Kullanılış	66
2.3.4. Veriliş Yolları ve Dozu	66

2.3.5. Preparatları	71
2.3.5.1. Yurtdışındaki preparatları	71
2.3.5.1.1. Bitkiyi tek olarak içeren preparatlar	71
2.3.5.1.2. Bitkiyi karışım halinde içeren preparatlar	72
2.3.5.2. Türkiye'deki Preparatları	76
2.3.6. İlaç Etkileşimi ve Diğer Etkileşimler	79
2.3.7. Uyarılar ve Advers Etkiler	80
2.3.8. Gebelik ve Laktasyon	81
2.3.9. Kullanım süresi	81
2.3.10. Dikkat gerektiren işler	81
2.3.11. Doz aşımı	81
2.3.12. Saklama	81
2.3.13. Toksisite	81
3. GEREÇ VE YÖNTEM	82
3.1. Materyal	82
3.2. Farmakope Analizleri	86
3.2.1. Morfolojik Analiz	86
3.2.2. Mikroskopik Analiz	87
3.2.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Analizleri	87
3.2.4. Testler	90
3.2.4.1. Yabancı Madde Tayini	90
3.2.4.2. Kurutmada Kayıp Tayini	90
3.2.4.3. Bütün Kül Miktar Tayini	90
3.2.4.4. Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini	91
3.2.4.5. Şişme İndisi	91
4. BULGULAR	93
4.1. Farmakope Analizleri	93
4.1.1. Morfolojik Analiz	93
4.1.2. Mikroskopik Analiz	109
4.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Analizi	115
4.1.4. Testler	116

4.1.4.1. Yabancı Madde Tayini	116
4.1.4.2. Kurutmada Kayıp Miktar Tayini	121
4.1.4.3. Bütün Kül Miktar Tayini	122
4.1.4.4. Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini	123
4.1.4.5. Şişme İndisi	125
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	127
6. ÖZET	135
7. SUMMARY	137
8. KAYNAKLAR	139
9. ÖZGEÇMİŞ	160

RESİMLER VE ŞEKİLLER

Resim No: Resim Adı:

Sayfa No:

Resim 1	<i>Althaea officinalis</i> L. çiçek	7
Resim 2	<i>Althaea officinalis</i> L. genel görünüş	7

Şekil No: Şekil Adı

Şekil 1	<i>Althaea officinalis</i> L. türünün ülkemizdeki yayılışı	8
Şekil 2	L-ramnoz	12
Şekil 3	D-galaktoz	12
Şekil 4	D-galakturonik asit	12
Şekil 5	D-glukuronik asit	12
Şekil 6	<i>Althaea</i> -müsilaj O'nun olası yapısal parçaları	13
Şekil 7	L-arabinoz	14
Şekil 8	L-arabinofuranoz	14
Şekil 9	α -D-glukopiranoz	14
Şekil 10	Aldoz tipinde oligosakkarit	15
Şekil 11	Arabinogalakтан	16
Şekil 12	Nişasta	18
Şekil 13	Pektin	18
Şekil 14	Kafeik asit	19
Şekil 15	p-kumarik asit	19
Şekil 16	Ferulik asit	19
Şekil 17	p-hidroksibenzoik asit	19
Şekil 18	Salisilik asit	20
Şekil 19	Vanilik asit	20
Şekil 20	Şiringik asit	20
Şekil 21	p-hidroksifenilasetik asit	20
Şekil 22	Klorojenik asit	21
Şekil 23	3,4-dihidroksibenzil oktadekan	22
Şekil 24	Tilirozit	23
Şekil 25	Hipoletin	23

Şekil 26	Hipoletin-8–glukozit	23
Şekil 27	Kemferol	24
Şekil 28	Kersetin	24
Şekil 29	İzokersitrin	25
Şekil 30	Astragalin	25
Şekil 31	Populnin	25
Şekil 32	Skopoletin	26
Şekil 33	Kikoriin	27
Şekil 34	Skopolin	27
Şekil 35	Herniarin	27
Şekil 36	Umbelliferon	27
Şekil 37	İzoskopoletin	27
Şekil 38	Eskulin	27
Şekil 39	Eskuletin	27
Şekil 40	Betain	28
Şekil 41	Serin	29
Şekil 42	Glisin	29
Şekil 43	Aspartik asit	29
Şekil 44	Glutamik asit	29
Şekil 45	GABA	30
Şekil 46	Alanin	30
Şekil 47	Arjinin	30
Şekil 48	Asparagin	30
Şekil 49	Lizin	30
Şekil 50	Altheakalamen	31
Şekil 51	β -sitosterol	32
Şekil 52	Lanostanol	32
Şekil 53	Stigmasterol	32
Şekil 54	5 β ,13 β -dihidroksinonakozanoil godoleat	33
Şekil 55	24 β ,28 β -dihidroksioktatetrakonta-36-en-1-oik-asit	33
Şekil 56	n-triakontanoik asit	33

Şekil 57	n-tetrakozan	33
Şekil 58	α -linolenik asit	34
Şekil 59	Palmitik asit	34
Şekil 60	Linoleik asit	34
Şekil 61	Petroselinik asit	35
Şekil 62	Stearik asit	35
Şekil 63	Miristik asit	35
Şekil 64	Oleik asit	36
Şekil 65	Laurik asit	36
Şekil 66	Phytohustil® şurup	72
Şekil 67	Menaderm Clio®	72
Şekil 68	Menaderm Simple®	73
Şekil 69	Method Squeaky Green Diaper Cream®	73
Şekil 70	Tonsilgon® damla	74
Şekil 71	Heumann Bronchialtee Solubifix T®	75
Şekil 72	Natusor Farinol®	75
Şekil 73	Avicenna Balsam Cucumber kapsül®	76
Şekil 74	Gastrotuss şurup®	77
Şekil 75	Otacı Oka Mentol® pastiller	78
Şekil 76	Immunotrofina boğaz spreyi®	79
Şekil 77	Adana-10	84
Şekil 78	Ankara-1	84
Şekil 79	Ankara-3	85
Şekil 80	Ankara-4	85
Şekil 81	Kurutmada kayıp tayini için hazırlanan örnekler	90
Şekil 82	Şişme indisi tayininde kullanılan mezürler	92
Şekil 83	Paketi üzerinde <i>A. officinalis</i> yazan Adana-10 örneği	95
Şekil 84	Adana-1 numunesinin morfolojik görünümü	102
Şekil 85	Adana-2 numunesinin morfolojik görünümü	102
Şekil 86	Adana-3 numunesinin morfolojik görünümü	103
Şekil 87	Adana-4 numunesinin morfolojik görünümü	103

Şekil 88	Adana-5 numunesinin morfolojik görünümü	104
Şekil 89	Adana-6 numunesinin morfolojik görünümü	104
Şekil 90	Adana-7 numunesinin morfolojik görünümü	105
Şekil 91	Adana-8 numunesinin morfolojik görünümü	105
Şekil 92	Adana-9 numunesinin morfolojik görünümü	106
Şekil 93	Adana-10 numunesinin morfolojik görünümü	106
Şekil 94	Ankara-1 numunesinin morfolojik görünümü	107
Şekil 95	Ankara-2 numunesinin morfolojik görünümü	107
Şekil 96	Ankara-3 numunesinin morfolojik görünümü	108
Şekil 97	Ankara-4 numunesinin morfolojik görünümü	108
Şekil 98	Althaea folium tozu mikroskopik görünümü	110
Şekil 99	Althaea folium tozu mikroskopik görünümü	111
Şekil 100	Althea radix tozu mikroskopik görünümü	112
Şekil 101	Althaeae radix tozu mikroskopik görünümü	113
Şekil 102	Adana-3 numunesinin mikroskopik görünümü	114
Şekil 103	İTK plağının görüntüsü	115
Şekil 104	Adana-3 ve Adana-6 numunelerinden çıkan yabancı maddeler	118
Şekil 105	Adana-4 numunesinden çıkan yabancı maddeler	119
Şekil 106	Adana-8 ve Ankara-3 numunelerinden çıkan yabancı maddeler	120
Şekil 107	Bütün kül miktar tayininde krezelerin içinde kalan küller	123
Şekil 108	Asitte çözünmeyen kül miktar tayininde krezede kalan küller	124
Şekil 109	Şişme indisi tayininde 120 dk sonunda mezürlerin görünümü	126

TABLÖLAR

Tablo No	Tablo Adı	Sayfa No
1	<i>Althaea officinalis</i> ile öksürük sayısındaki değişiklikler	49
2	Çocuklar için VI th . Hungarian Pharmacopoeia Volume III ve IV (1970)'de kayıtlı dozlar	68
3	<i>A. officinalis</i> 'in çocuklar için doz tablosu	69
4	Çalışma sırasında materyal olarak kullanılan aktar numunelerinin alındığı merkezler ve alınma tarihleri	83
5	Numunelerin ağırlıkları	86
6	<i>Althaea</i> ve <i>Alcea</i> cinslerinin özelliklerinin karşılaştırılması	96
7	Aktarlardan alınan "Hatmi" örneklerinin morfolojik özelliklerinin karşılaştırılması	97
8	Numunelerde yer alan bitki kısımlarının % değeri	100
9	Numunelerde bulunan yabancı maddeler ve bulunma oranları	117
10	<i>Althaea officinalis</i> örneklerinin kurutmada kayıp miktarları (%)	121
11	<i>Althaea officinalis</i> örneklerinin bütün kül miktarı (%)	122
12	<i>Althaea officinalis</i> yaprak örneğinin asitte çözünmeyen kül miktarı	124
13	<i>Althaea officinalis</i> örneklerinin şişme indisi	125
14	Doğadan topladığımız <i>Althaea officinalis</i> örneklerinde yapılan Avrupa Farmakopesi test sonuçları	132

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Althaea officinalis L. Malvaceae familyasına ait, Avrupa, Asya ve Amerika'da doğal olarak yetişen bir bitkidir. Batı Avrupa'dan Rusya'ya kadar da kültürü yapılmaktadır¹. Anadolu'da oldukça yaygındır ancak az bireyle temsil edilen yayılışa sahiptir².

Geleneksel Avrupa Tıbbında 2000 yıldan uzun süredir kullanılmaktadır¹. Hipokrat yara ve ezik tedavisinde önermiştir³. Unani tıpta ise ekspektoran olarak bronşitte önerilmektedir^{4,5}. Türkiye'de halk arasında idrar söktürücü, göğüs yumuşatıcı ve koruyucu olarak, öksürükten ileri gelen solunum yolu tahrişlerinde ve cilt yaralarında yumuşatıcı, koruyucu ve yara iyi edici olarak kullanılmaktadır⁶. Dünyada birçok ülkede halk arasında bitkinin kök, yaprak ve çiçekleri farklı tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. Soğuk algınlığı ve öksürükte antitussif olarak⁷⁻¹¹, bronşiyal enflamasyonda¹²⁻¹⁴, konstipasyonda^{9,15}, gastrik rahatsızlıklarda¹²⁻¹⁴, sedatif olarak¹⁶, dermatitte¹⁷, yanık ve böcek sokmalarında¹⁴, renal ve ürolojik rahatsızlıklarda^{10,13,18-20}, artritte²¹, ekspektoran olarak^{5,18,22,23}, emoliyan ve antiseptik olarak^{24,25}, astımda²⁶, sikatrizan olarak²⁷ ve saç dökülmesinde²⁸ kullanılması bu tıbbi amaçlar arasındadır.

Avrupa Farmakopesi'nde bitkinin yaprağı ve kökü drog olarak kayıtlıdır²⁹. *A. officinalis* müsilaj açısından zengin bir bitkidir. Kök³⁰ ve yaprağında³¹ yüksek oranda müsilaj tespit edilmiştir. Fitoterapide müsilaj taşıyan droglar, sinir uçlarını koruyan, ağrıyı azaltan koruyucu ajanlar olarak kullanılmaktadır. Özellikle irrite olmuş mukoz membran için faydalıdır. Müsilaj taşıyan drogların sakinleştirici ve koruyucu etkisi, özellikle öksürük oluşturan refleksif irritasyona bağlı üst solunum yolları mukoz membranlarının iltihaplanmasında belirgin olarak görülmektedir. Bu

etkilerinden dolayı bu droglar antitussif olarak reçete edilirler. *A. officinalis*’ın antitussif özelliği yüksek müsilaj içeriğine dayanmaktadır³².

Fitoterapide *A. officinalis* kök ve yaprağı, kuru öksürükte antitussif^{33,34}, demulsan^{1,35}, üst solunum yollarının ve gastrointestinal sistemin mukozal enflamasyonuna bağlı irritasyonu iyileştirmede^{1,34} ve emoliyen olarak^{36,37} kullanılmaktadır.

Yurtdışında ve ülkemizde *A. officinalis*’in değişik preparatları mevcuttur. Yurtdışında bitkiyi hem tek hem de karışım halinde içeren preparatlar mevcutken, ülkemizde bitkiyi sadece karışım halinde içeren preparatlar bulunmaktadır. Yurtdışındaki preparatlar daha çok üst solunum yolu rahatsızlıkları ve dermatolojik rahatsızlıklarda kullanılırken, ülkemizdeki preparatlar daha çok gastrointestinal sistem ve üriner sistem rahatsızlıklarında kullanılmaktadır.

Ülkemizde, aktarlarda “hatmi” adı altında bitkinin değişik kısımları paketlenmiş veya açık olarak satılmaktadır. Çalışmamızda aktarlar tarafından satışa sunulan hatmi örneklerinin Avrupa Farmakopesi 7.3 monografında belirtilen özellikleri taşıyıp taşımadığı ve farmakopeye uygunluğunun değerlendirmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla Adana ve Ankara’daki aktarlardan örnekler satın alınmıştır. Bu örneklerin analizinde standart numune olarak kullanılmak üzere doğadan *Althaea officinalis* numuneleri toplanmıştır. Çalışmamızda, hatmi örneklerinin morfolojik ve anatomik özelliklerinin saptanması ve bunun yanında Farmakope’de belirtilen analizlerin yapılması ile elde edilen bulgular, Avrupa Farmakopesi verileriyle karşılaştırılarak örneklerin uygun olup olmadıkları tespit edilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

Bu bölümde çalışmamıza ait teorik bilgiler Botanik Kısım, Kimyasal Kısım ve Biyolojik Aktivite adı altında üç ana başlıkta toplanmıştır. Botanik kısımda bitkinin ait olduğu familya ve cinse ait bilgiler, bitkinin morfolojik özellikleri, bitkiye verilen isimler, habitatı ve kayıtlı olduğu monograflar açıklanmıştır. Kimyasal kısımda bitki üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar ve bitkinin kimyasal bileşenleri anlatılmıştır. Biyolojik aktivite kısmında, bitkinin halk arasında ve geleneksel tedavi sistemlerinde kullanılışı, bitki üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları, bitkinin kullanılışı, preparatları, ilaç etkileşimleri, advers etkiler, gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı, kullanım süresi ve toksisitesi açıklanmıştır.

2.1. Botanik Kısım

2.1.1. Malvaceae Familyası

Bir, iki veya çok yıllık otsular, çalılar ağaçlar. Yapraklar alternat dizilişli, tam veya palmat loblu stipüllü³⁸. Çiçekler yaprak koltuklarında tek veya kimöz durumda, hermofrodit, nadiren tek eşeyli, ışınsal simetrlili. Genellikle epikaliks mevcut^{38,39}. Sepaller 5, serbest veya tabanda birleşik. Petaller 5, serbest veya tabanda birleşik. Stamenler çok sayıda ve filamentleri stilusu saran bir tüp şeklinde birleşmiş durumda. Pistil 1, ovaryum üst durumlu, 2-çok lokuslu ve karpelli, ovüller her lokulusta 1-çok adet, anatrop. Plasentasyon eksensel. Meyve pek çok merikarpa ayrılan şizokarp, nadiren bakka, samara ya da kapsül³⁸.

Malvaceae familyası dünyada yaklaşık 80 cins ve 1000 kadar taksonla temsil edilmektedir⁴⁰⁻⁴³. Ülkemizde ise familyaya ait 14 cins ve 56 takson mevcuttur. Malvaceae familyasına ait cinsler: *Abelmoschus*, *Abutilon*, *Alcea*, *Althaea*, *Brachychiton*, *Corchorus*, *Gossypium*, *Hibiscus*, *Kitaibelia*, *Lavatera*, *Malope*, *Malva*, *Malvella*, *Tilia*'dır⁴⁴. Bu cinslerden özellikle *Alcea* L. ve *Althaea* L. birbirine oldukça yakındır. *Alcea* cinsi ülkemizde 21 taksonla, *Althaea* ise 4 taksonla temsil edilmektedir².

2.1.2. *Althaea* L. Cinsi

Tek veya çok yıllık bitkilerdir. Epikaliks segmentleri 6-12 adet, tabanda birleşik. Petaller 23 mm'ye kadardır. Anterler kahverengimsi mordur. Karpeller çok sayıdadır, stilus etrafında bir dizi, her biri tek gözlü, tek ovüllüdür. Meyve çok sayıda tek tohuma ayrılan şizokarp, açılmayan merikarptır³⁸.

Türkiye' de yetişen *Althaea* Cinsi tayin anahtarı²:

1.Çok yıllık, stellat, kadifemsi stellat tüylü, 15 mm çapında gövde

2.Gövde yaprakları palmatifit-palmatisekt, 5-lopplu

3.Pedinkuller 2-3 çiçekli, merikarplar tüysüz.....1.***cannabina***

3.Pedinkuller çok çiçekli, merikarplar kısa yumuşak stellat tüylü.....2.***armeniaca***

2.Gövde yaprakları palmatilobat, 3-lopplu.....3.***officinalis***

1.Tek yıllık, tamamen hispit-tüylü, gövde en fazla 5 mm çapında.....4.***hirsuta***

2.1.3. *Althaea officinalis* L.

2 m'ye kadar uzayabilen çok yıllık bitkiler. Tüm bitki yumuşak, sık, kadifemsi yıldızsı tüylü³⁸. Yapraklar üçgensel veya rhomboid-üçgensel, basit veya hafifçe 3 lopluk, krenat-serrat, palmat damarlı^{38,45}. Sekonder yapraklar dar ve sarkıktır⁴⁶. Petioller yaklaşık 7-10 cm uzunluğunda. Yaprak ve petiollerin tüm yüzeyleri grimsi-yeşil ve yoğun kısa, yumuşak tüylü²⁹. Çiçekler 6-8 adet³⁸, pembemsi-beyaz, genellikle koltukta veya uçta kümelenmiş; epikaliks segmentleri 6-9 adet, tabanda birleşik, 8-10 cm uzunluğunda ve sivri uçlu; sepal 5 adet. Petal 5 adet, kalp şeklinde. Stamen çok sayıda; filamentler tabanda birleşerek tüp oluşturur⁴⁶. Merikarplar pürüzlü, yıldızsı pilos³⁸.

***Althaea officinalis* L.'in sistematikteki yeri³⁸**

Bölüm:	Spermatophyta
Alt bölüm:	Angiospermae
Sınıf:	Dicotyledonae
Altsınıf:	Dillenidae
Takım:	Malvales
Familiya:	Malvaceae
Cins:	<i>Althaea</i> L.
Tür:	<i>Althaea officinalis</i> L.



Resim 1. *Althaea officinalis* L. çiçek (Foto: M.E. Uzunhisarcıklı)

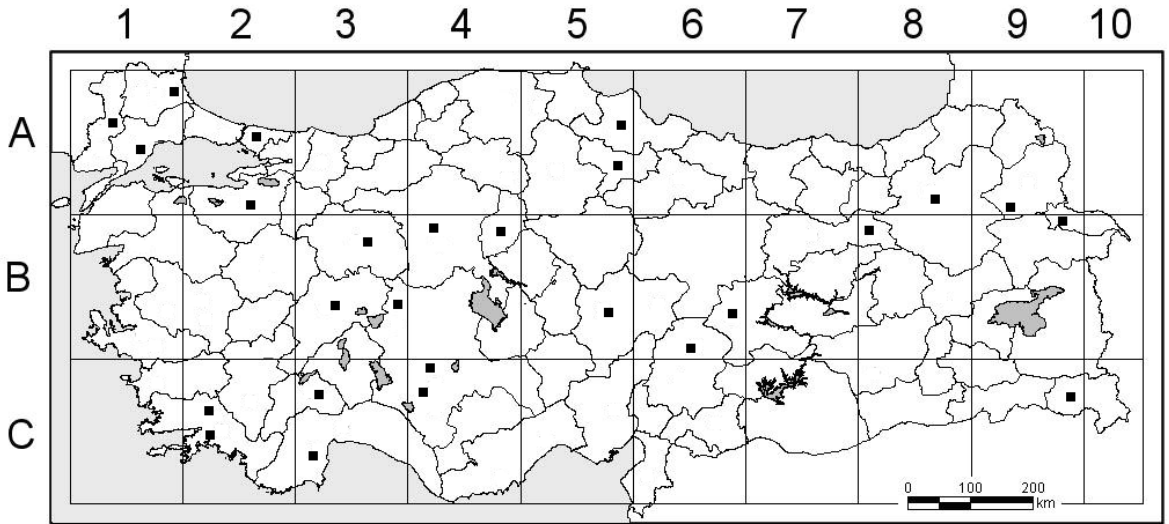


Resim 2. *Althaea officinalis* L. genel görünüş
(Foto: M.E. Uzunhisarcıklı)

2.1.4. Yayılış ve Habitat

Anadolu’da oldukça yaygındır, ancak az bireyle temsil edilen yayılışa sahiptir². Sulak yerlerde, dere kenarlarında, tarla kenarlarında⁶, bataklıklarda, hendeklerde³⁸, yol kenarlarında, orman açıklığı ve makiliklerde² yetişme alanına sahiptir.

A. officinalis’in ülkemizdeki yayılışı Şekil 1’deki haritada verilmiştir².



Şekil 1: *Althaea officinalis* L. türünün ülkemizdeki yayılışı

Dünyada Britanya Adaları’nda, Hindistan’ın ılıman bölgelerinde⁴⁶, kuzey bölgesi dışında Avrupa’da, Filistin, Kafkasya, Suriye çölleri, İran, Türkistan, Afganistan, Hollanda, Fransa, Sibirya³⁸, Amerika Birleşik Devletleri’nde⁴⁵, Akdeniz Bölgesi, Balkan Yarımadası, Ukrayna, Kırım, Kazakistan’da ve Türkiye’nin hemen her tarafında^{6,45} doğal olarak yetişmektedir.

Batı Avrupa’dan Rusya’ya kadar da kültürü yapılmaktadır¹.

2.1.5. *Althaea officinalis*'e verilen isimler

Türkiye'de Hatmi, Tıbbi Hatmi⁴⁷, Hitmi, Kitmi, Gül Hatem^{1,48}, Fatma Çiçeği⁴⁹;

Fransa'da Altea, Bon visclo, Eibisch⁴⁶, Guimaube^{1,46}, Malva blanca⁴⁶, Feuilles de guimaube⁴⁵

Peru'da Altea, Malvavisco⁴⁶;

ABD'de Althea, Marshmallow, Sweet Weed, Wymote⁴⁶;

Hindistan'da Bardul Khatmi, Khatmi-ka-phool, Khatmi, Suzmool⁴⁶;

İtalya'da Erva molle, Marmolone⁴⁶, Malvacioni, Bismalva, Buonvischio^{1,48}, Altea^{9,28}, Malvone⁷;

Tunus'ta Guimaube, Hobbiza⁴⁶;

Arap Ülkeleri'nde Khairi⁴⁶;

Rusya'da Marshmallow⁴⁶;

Bolivya'da Marshmallow, Malvavisco⁴⁶;

Polonya'da Marshmallow⁴⁶;

Almanya'da Eibischblätter, Altheeblätter⁴⁵, Eibischwurzel^{1,48}, Malve⁴⁸, Apothekerstockmalve^{1,48}, Witte Malve⁴⁸, Eibischblueten⁶;

İspanya'da Malvavisco⁴⁸, Malvarisco²⁵, Malvi¹⁶;

İran'da Khatmi¹⁴;

Bosna-Hersek'te Bjeli sljez^{10,18};

Sırbistan'da Beli slez¹⁹;

Lübnan'da Khatmiyyeh, Werrayde²¹;

Bulgaristan'da Rouza⁹ ismiyle bilinmektedir.

2.1.6.Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar

Avrupa Farmakopesi'nde bitkinin yaprağı (Althaeae folium) ve kökü (Althaeae radix) kayıtlıdır²⁹.

DAC 1986 (Alman Eczacılık Kodeksi)'da makroskobik ve mikroskobik olarak kayıtlıdır⁴⁵.

Türk Kodeksi⁵⁰, Avusturya, Çek, Fransız, Macar, Romanya ve Yugoslavya Farmakopeleri ve BHP 1983 (British Herbal Pharmacopeia–İngiliz Bitki Farmakopesi)⁵¹ hem kökü hem yaprağı tanımlanmıştır. ESCOP Monografları³³, Komisyon E Monografları⁵² ve WHO Monograflarında³⁶, Alman, Rus ve İsveç Farmakopeleri'nde, BHP 1990'da⁵¹ bitkinin sadece kökü tanımlanmıştır. Bitkinin çiçeği ise sadece Fransız Farmakopesinde kayıtlıdır⁵¹.

2.2. Kimyasal Kısım

2.2.1. *Althaea officinalis* üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

Althaea officinalis üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar özellikle müsilaj poliholozitleri üzerine yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda farklı kimyasal bileşenlere rastlanmıştır. Bitkide tespit edilen bileşenler kökte poliholozitler, fenolik asitler, flavonoidler, kumarinler, tanenler, azotlu bileşikler, steroidler; yaprakta poliholozitler, fenolik asitler, flavonoidler, kumarinler, aminoasitler, steroidler; çiçekte fenolik asitler, flavonoidler, kumarinler, steroid; tohumda kumarin, seskiterpen, steroid ve; topraküstü kısımlarda ise kumarin, betaindir.

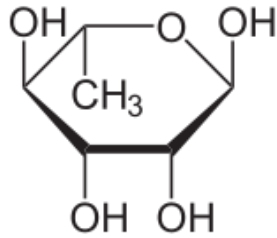
2.2.1.1. Poliholozitler

2.2.1.1.1. Müsilaj Poliholozitleri

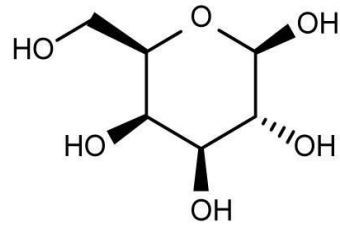
Müsilajlar suyla birleşerek yapışkan yarı katı parçalar oluşturan, uzun zincirli poliholozitlerdir. Bitkilerin kök, yaprak, tohum ve ağaç kabuğu gibi pek çok kısmında bulunurlar⁵³.

A. *officinalis*'in köklerinden mukoz bir polisakkarit olan "Althaea müsilaj-O" izole edilmiştir. Müsilajın ana yapı zincirinin ramnoz ve galakturonik asidin 1:1 molar oranından meydana geldiği bulunmuştur. Her galakturonik asit kalıntısı terminal glukuronik asite sahip dal meydana getirmektedir ve 1→3 ramnoz kalıntılarının, 2 tane 1→4 bağlı galaktoz ünitelerinden meydana gelmiş yan zincire sahip dal noktaları oluşturduğu bulunmuştur. Althaea müsilaj-O, L-ramnoz (Şekil 2), D-galaktoz (Şekil 3), D-galakturonik asit (Şekil 4) ve D-glukuronik asitin (Şekil 5) yaklaşık olarak 3:2:3:3 molar oranlarından meydana gelmiş bir asidik polisakkarittir.

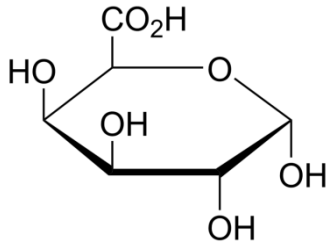
Orijinal ve karboksi-indirgenmiş polisakkaritlerin metilasyon çalışmaları maddenin, 1→2 zincirli L-ramnopiranoz üniteleri, D-galaktopiranozil–(1→4)-D-galaktopiranoz yan zincirleri, 3. pozisyonda dalları olan 1→4 zincirli D-galaktopiranoziluronik asit üniteleri ve terminal D-glukopiranoziluronik asit ünitelerinden yaklaşık olarak 2:1:1:3:3 molar oranında meydana geldiğini göstermiştir³⁰.



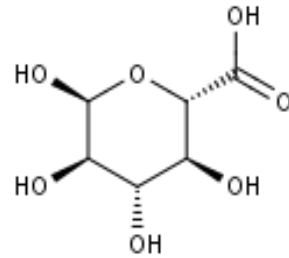
Şekil 2: L- ramnoz



Şekil 3: D- galaktoz

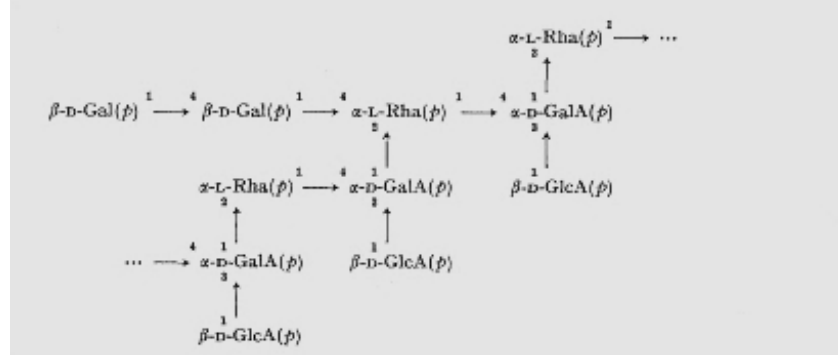


Şekil 4: D- galakturonik asit



Şekil 5: D- glukuronik asit

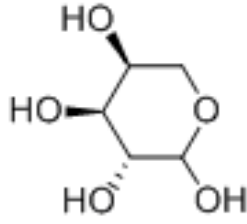
Althaea müsilaj-O'nun kısmi asit hidrolizi ile 5 oligosakkarit izole edilmiştir. Bu oligosakkaritler, O-α-(D-galaktopiranoziluronik asit)-(1→2)-L-ramnopiranoz, O-β-(D-glukopiranoziluronik asit)-(1→3)-O-α-(D-galaktopiranoziluronik asit)-(1→2)-L-ramnopiranoz, hekzasakkarit, nonasakkarit ve 4.pozisyonunda D-galakturonik asit kalıntısı olan ve tekrarlayan trisakkarit yapısından meydana gelen dodekasakkarittir. Althaea müsilaj-O'nun olası yapısal parçaları Şekil 6'da verilmiştir⁵⁴.



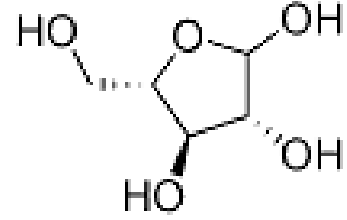
Şekil 6: Althaea-müsilaj O'nun olası yapısal parçaları

Capek ve arkadaşları tarafından *A. officinalis* L. var. *rhobusta*'nın köklerinin müsilajından asidik bir polisakkarit izole edilip incelenmesiyle benzer sonuçlar bulunmuştur. Polisakkaritin çözünmeyen baryum tuzunun 1.2:1:1:1 molar oranlarında D-galaktoz: L-ramnoz: D-glukuronik asit: D-galakturonik asit içerdiği bulunmuştur. Bu asidik polisakkarit ramnogalakturonandır. Kısmi asit hidrolizi, metillenmiş, metillenmiş ve karboksi-indirgenmiş polisakkaritin analizi ile polimer ana zincirinin 1:1 oranında (1→4) bağlı D-galaktopiranuronik asit ve (1→2) bağlı L-ramnopiranoz ünitelerinden meydana geldiğini göstermiştir. Her D-galakturonik ünitesi, C-3'e bağlı tek bir β-D-glukopiranuronik kalıntısı taşımakta ve her L-ramnopiranoz ünitesi, C-4 bağlanan başlıca indirgenmeyen terminalli D-galaktopiranoz kalıntıları taşımaktadır. Ayrıca az sayıda kısa zincirli (1→4) bağlı D-galaktopiranoz ünitelerinin dallanma içerdiği tahmin edilmektedir⁵⁵.

A. officinalis köklerinin mukoz materyalinden izole edilen suda çözünebilen L-arabinan, çok sayıda dallanmış 90 adet α-L-arabinofuranoz (Şekil 8) kalıntısı ile çeşitli olarak bağlanmış (1→5), (1→3) ve (1→2) bağlarına sahiptir. L-arabinoz (Şekil 7) kalıntılarının bazıları O-2, O-3 ve O-5 dalları içermektedir⁵⁶.

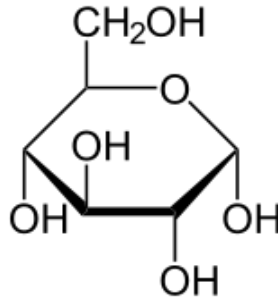


Şekil 7: L- arabinoz



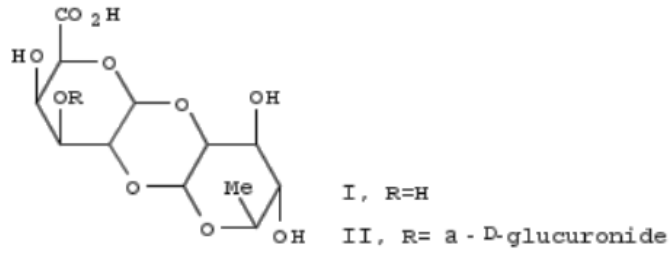
Şekil 8: L-arabinofuranoz

Başka bir çalışmada *A. officinalis* köklerinden jel kromatografisi ile değişik molekül ağırlıklarında D-glukanlar izole edilmiştir. Metilasyon analizinin sonuçları ve C^{13} NMR bulguları polisakkarit zincirlerinin doğrusal karakterinin çoğunlukla 1→6 glukozidik bağ ile bağlanmış α -D-glukopiranoz ünitelerinden (Şekil 9) meydana geldiğini göstermiştir⁵⁷.



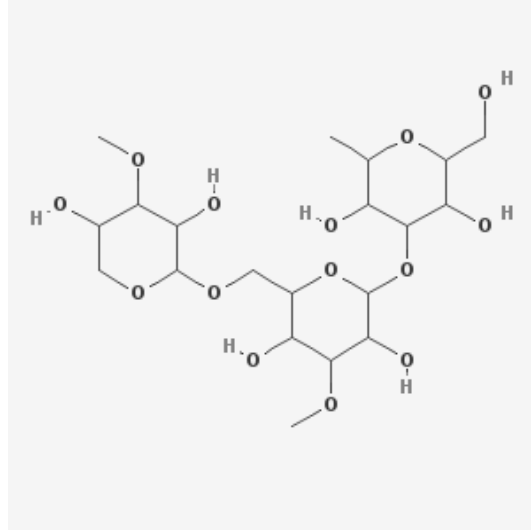
Şekil 9: α -D-glukopiranoz

A. officinalis köklerinde yapılan diğer bir çalışmada, izole edilen heteropolisakkarit kompleksinin kısmi asit hidrolizi ile aldoz tipinde 2 oligosakkarit (oligosakkarit I ve II) elde edilmiştir. Oligosakkarit I'in, D-galakturonik asit ve L-ramnoz'dan oluştuğu, oligosakkarit II'nin ise D-galakturonik asit, L-ramnoz ve D-glukuronik asit'ten eşit oranlarda meydana geldiği belirlenmiştir⁵⁸. Bu iki oligosakkaritin yapısı Şekil 10'da verilmiştir.



Şekil 10: Aldoz tipinde oligosakkarit

Franz tarafından yapılan bir çalışmada, *A. officinalis* köklerinin müsilaj içeriğinin geç sonbahar ve kışın en fazla (%10.9 ve %11.6), ilkbahar ve yazın en az (%6.2 ve %7.4) olduğu bulunmuştur. Sonbaharda müsilajın artışı ile glukoz taşıyan polisakkaritlerin içeriği paralel bir artış göstermiştir. Köklerin ham müsilajı baharda %5, kışın %20 glukoz içermektedir. Kökün glukan, arabinogalaktan (Şekil 11) ve asidik polisakkarit içerdiği bildirilmiştir. Dietilaminoetil (DEAE)-selüloz kolon kromatografisi ile bu polisakkaritler elde edilmiş ve nötral fraksiyonun %20 glukoz, %52 galaktoz ve %27 arabinozdan meydana geldiğini belirlenmiştir. Asidik polisakkaritin %58 galakturonik asit, %39 ramnoz, %3 galaktoz ve glukoz içerdiğini bulunmuştur. Asidik polisakkaritin hidrolizatı olarak α -(D-galaktopiranoziluronik asit)-(1→2)-L-ramnoz izole etmiştir⁵⁹. Blaschek ve Franz tarafından yapılan diğer bir çalışmada, *A. officinalis*'in kökünden izole edilen müsilaj, amilaz ile işleminden geçirilmiş ve iyon değiştirme kromatografisi ile %10 nötral, %50 asidik ve %30 daha asidik fraksiyona ayrılmıştır. Nötral fraksiyon başlıca glukoz'dan oluşmuştur. Asidik polisakkaritlerin şeker içeriği ise %24 galakturonik asit, %22 glukuronik asit, %35 ramnoz, %8 arabinoz, %1 ksiloz, %2 mannoz, %5 galaktoz ve %4 glukoz olarak saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, müsilaj polisakkaritlerinin fraksiyonu başlıca yüksek içerikte ramnoz ve uronik asit ile karakterize olarak bildirilmiştir⁶⁰.



Şekil 11: Arabinogalaktan

A. officinalis yapraklarından ultrasantrifüj analizi, selüloz asetat membran elektroforezi ve jel kromatografisi ile homojen yapıda Althaea müsilaj-OL adı verilen bir müsilaj izole edilmiştir. Sulu çözeltisi 49.0 değerinde mevcut yoğunluk vermiştir. Başlıca kısmi asetillenmiş asidik polisakkaritten meydana gelmekte ve molekül ağırlığı yaklaşık 1800000 olarak tahmin edilmektedir. Polisakkarit 1.5:1.1:1.0 oranlarında L-ramnoz: D-galakturonik asit: D-glukuronik asit'ten meydana gelmiştir. Müsilajın polisakkarit kısımları başlıca (1→4)-[O-β-(D-glukopiranoziluronik asit)-(1→3)]-O-α-(D-galaktopiranoziluronik asit)-(1→2)-O-α-L-ramnopiranozil ünitesinden meydana gelmektedir. Metilasyon analizinin sonucuna göre, D-galakturonik asit kalıntılarının onbirde birinin dalı yoktur, L-ramnoz kalıntısının onbeşte onbiri, 4. pozisyonundaki D-galakturonik asit linkine bağlıdır, fakat L-ramnoz kalıntısının onbeşte dördü her bir 1→2 glikozidik zincirlerle bağlıdır³¹. Bileşen ünitesi, *A. officinalis*'in kökleri⁵⁴ ve yapraklarının müsilajında yaygın olarak tekrarlayan yapı olan (1→4)-[O-β-(D-glukopiranoziluronik asit)-(1→3)]-O-α-(D-galaktopiranoziluronik asit)-(1→2)-O-α-L-ramnopiranoza sahiptir. Diğer taraftan, L-ramnoz kalıntısının 4. pozisyonundaki galaktozilgalaktoz dalının eksikliği ve D-galakturonik

asit kalıntısının 3. pozisyonundaki, glukuronik asit dalının kısmi eksikliği Althaea müsilaj O'da bulunmamaktadır³¹.

Diğer bir çalışmada, suda çözünebilen düşük molekül ağırlıklı D-glukan *A. officinalis*'in yapraklarından izole edilmiştir. Metilasyon analizi, kısmi hidroliz, periodat oksidasyonu ve C¹³ NMR sonuçları α -(1→6) glukozit bağlarla doğrusal bir yapıyı göstermiştir⁶¹.

A. officinalis var. *rhobusta*'nın yapraklarından suda çözünebilen 4-O-metil-D-glukurono-D-ksilan izole edilmiştir. Metilasyon analizi ve C¹³ NMR spektral verileri, polisakkaritin yaklaşık %70 değiştirilemez, yaklaşık %5 O-2 ve/veya O-3' de tek süstitüsyon taşıyan ve yaklaşık %11 O-2 ve O-3'te çifte dallanmış (1→4) bağlı β -D-ksilopiranozil kalıntılarından meydana geldiğini göstermiştir. 4-O-metil-D-glukuronik asit O-2' ye tek terminal ünite olarak bağlanmıştır⁶².

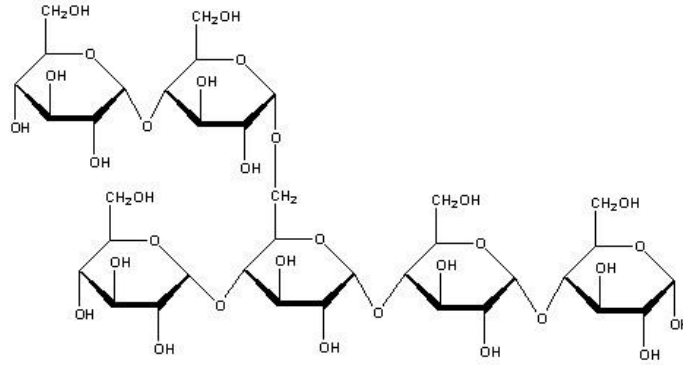
Bir başka çalışmada, *A. officinalis*'in kurutulmuş yaprak, kök ve çiçeklerinin soğuk su ekstraktları 4 saat boyunca homojenize edilerek elde edilen müsilajlar filtre edilmiş, hidrolizden sonra şeker ve proteinik bileşen vermiştir. Müsilajın hidrolizatı, L-ramnoz, L-arabinoz, glukozun D-formlarını, ksiloz, galaktoz ve mannoz içermektedir. Ayrıca D- galakturonik ve D-glukuronik asit içerdiği bulunmuştur. Amino şekerler bulunamamıştır. Müsilajın, 1 ünite uronik aside karşı 2.5 ünite nötral şeker içerdiği tespit edilmiştir⁶³.

A. officinalis var. *rhobusta*'nın yağı alınmış çiçeklerinin sulu ekstresinin etanol ile çöktürülmesi sonucu, kuru bitki materyalinin ağırlığının %3.7'sini oluşturan kahverengi ham bir ürün elde edilmiştir. Ürün karbonhidrat yanında ayrıca protein ve inorganik maddeler içermektedir. Karbonhidrat kısmı, %56.4 mol ramnozu da içeren altı nötral şeker bileşeni içermektedir. %20.2 mol galaktoz, %12.4 mol arabinoz,

%5.8 mol glukoz, %2.6 mol ksiloz ve %2.6 mol mannoz diğer bileşenlerdir⁶⁴.

2.2.1.1.2. Nişasta

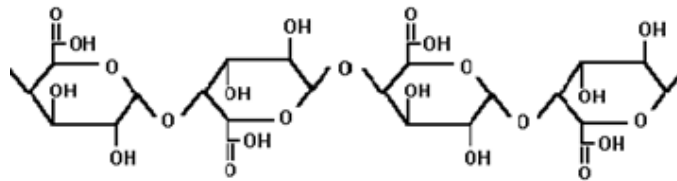
A. officinalis köklerinden müsilajın ekstraksiyonundan sonra kalan çözünmeyen kısımlardan, çeşitli metotlar ile nişasta izole edilmiş ve amilaz içeriği α -, β -, γ - amilaz olarak belirlenmiştir⁶⁵. Nişastanın kimyasal yapısı Şekil 12’de verilmiştir.



Şekil 12: Nişasta

2.2.1.1.3. Pektin

Galakturonik asit polimeri olan pektin (Şekil 13), bitkilerin tüm hücre duvarlarında mevcuttur⁶⁶. *A. officinalis* köklerinde pektin bulunduğu bildirilmiştir^{45,52}.



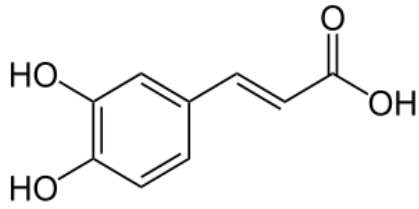
Şekil 13: Pektin

2.2.1.2. Fenolik Bileşikler

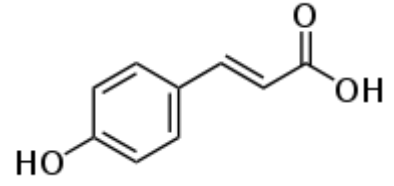
2.2.1.2.1. Basit Fenolik Bileşikler

2.2.1.2.1.1. Fenolik Asitler

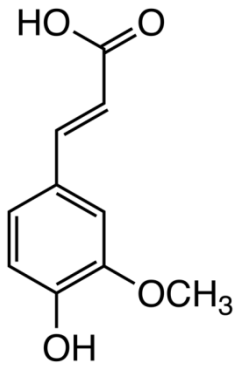
A. officinalis köklerinde yapılan bir çalışmada, kromatografik yöntemlerle sırasıyla kafeik, *p*-kumarik, ferulik, *p*-hidroksibenzoik, salisilik, vanillik, şiringik ve *p*-hidroksifenilasetik asit (Şekil 14-21) tespit edilmiştir⁶⁷.



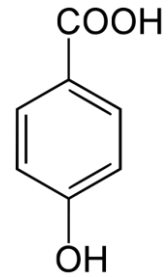
Şekil 14: Kafeik asit



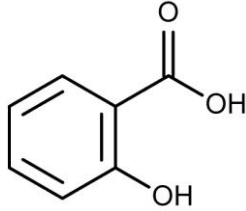
Şekil 15: *p*-kumarik asit



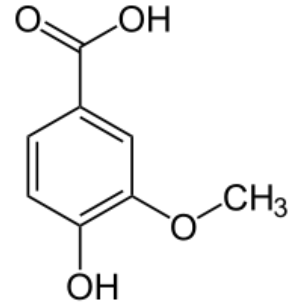
Şekil 16: Ferulik asit



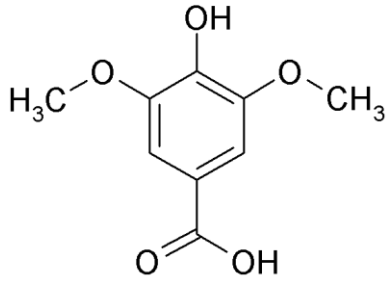
Şekil 17: *p*-hidroksibenzoik asit



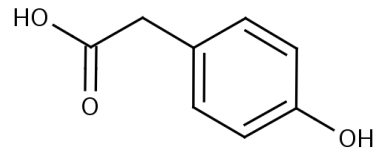
Şekil 18: Salisilik asit



Şekil 19: Vanilik asit



Şekil 20: Şiringik asit



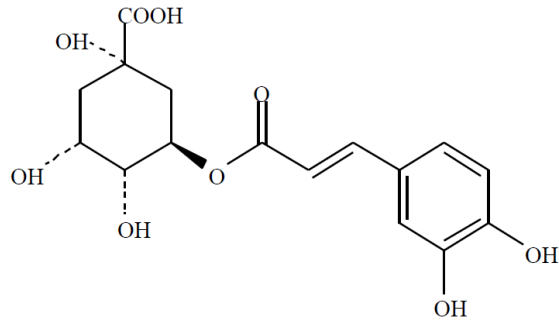
Şekil 21: p-hidroksi fenil asetik asit

Ninov ve arkadaşları tarafından *A. officinalis* var. *russalka*'nın köklerinde yapılan bir çalışmada ise klorojenik, kafeik ve *p*-kumarik asit izole edilmiştir⁶⁸. Aynı bitkinin yapraklarında yapılan bir araştırmada ise, yaprakların *p*-kumarik, kafeik, ferulik, vanilik, *p*-hidroksibenzoik ve klorojenik asit içerdiği bildirilmiştir⁶⁹.

Gudej tarafından *A. officinalis* çiçeklerinde yapılan bir çalışmada, salisilik, vanilik, ferulik, şiringik, kafeik, *p*-hidroksi benzoik, *p*-kumarik ve *p*-hidroksi fenil asetik asit tespit edilmiştir⁷⁰. Gudej tarafından

A. officinalis’ın yapraklarında yapılan bir araştırmada ise *p*-kumarik, salisilik, kafeik, *p*-hidroksi fenil asetik, *p*-hidroksi benzoik, vanilik ve şiringik asit bulunduğu saptanmıřtır⁷¹.

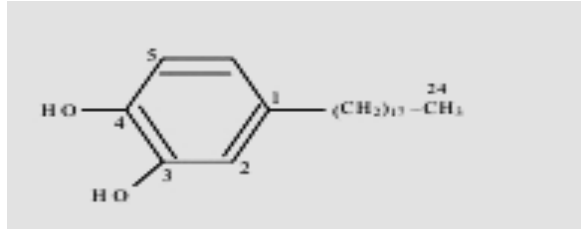
Bir başka çalışmada ise *A. officinalis* ieklerinden kafeik, *p*-hidroksibenzoik, ferulik, *p*-kumarik, vanilik ve klorojenik asit (şekil 22) izole edilmiřtir⁷².



şekil 22: Klorojenik asit

2.2.1.2.1.2. Diğer Basit Fenolik Bileşikler

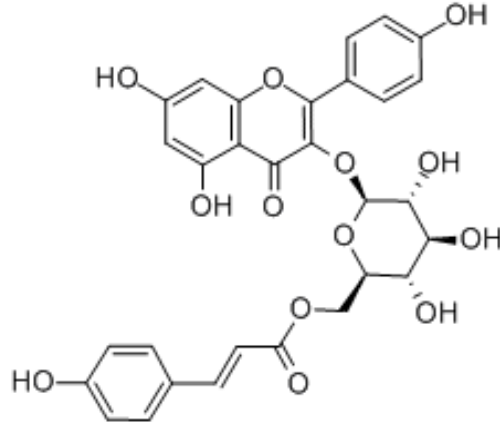
Hindistan'da yapılan bir çalışmada *A. officinalis*'in köklerinden yeni bir fenolik bileşik olarak 3,4-dihidroksibenzil oktadekan (*p*-n-oktadekanil-*o*-kateşol) izole edilmiş ve yapısı spektral analizler ile belirlenmiştir⁷³ (Şekil 23).



Şekil 23: 3,4-dihidroksibenzil oktadekan

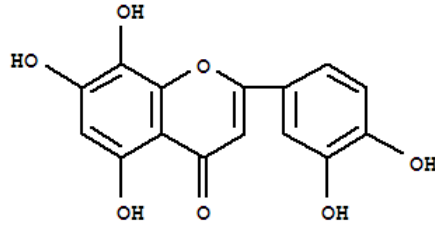
2.2.1.2.2. Flavonoitler

A. officinalis yapraklarından tilirozit (3- β -D-(6''-O-*p*-hidroksisinnamoil), kemferol 3-glukozit, kersetin 3-glukozit, 8-hidroksidiosmetin 8-glukozit ve 3'-sülfo-8-hidroksidiosmetin 8-glukozit potasyum tuzu olarak aydınlatılan 5 flavonoit heteroziti izole edilmiştir^{71,74}. Tilirozit (Şekil 24) içeriğinin HPLC ile saptandığı bir çalışmada *A. officinalis*'in yaprakları ve köklerinde sırasıyla 59.4 ± 6.1 ve 7.4 ± 2 $\mu\text{g.g}^{-1}$ (kuru ağırlık) tilirozit saptanmıştır⁷⁵.

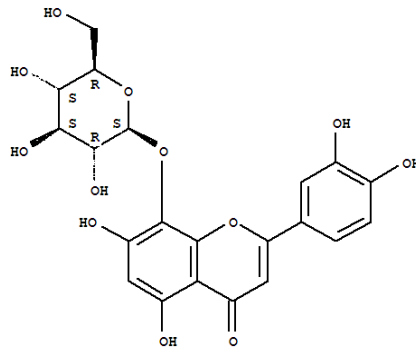


Şekil 24: Tilirozit

Bir başka çalışmada *A. officinalis* yapraklarından 8-hidroksiluteolin (hipoletin) (Şekil 25) glukozitleri izole edilmiş ve yapıları hipoletin 8-glukozit (Şekil 26) ve hipoletin 8- β -gentiobiozit olarak aydınlatılmıştır⁷⁶.



Şekil 25: Hipoletin



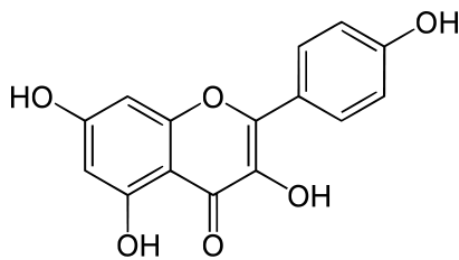
Şekil 26: Hipoletin-8-glukozit

A. officinalis'in köklerinden hipoletin 8-O- β -D-glukozit ve yeni bir bileşik olarak izoskutellarein 4'-metileter 8-O- β -glukozit-2''-SO₃K izole edilmiştir. Bu bileşiğin yapısı asit hidrolizi, kağıt elektroforezi ve spektral analizleri (UV, H¹ NMR, C¹³ NMR) sonucu saptanmıştır⁶⁷.

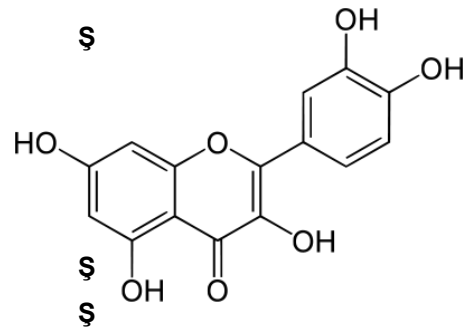
Gudej tarafından yapılan bir başka çalışmada, *A. officinalis*'in yapraklarının %0,68-1,39, çiçeklerinin %0,32-0,35 ve köklerinin %0,14-0,24 flavonoit aglikonları içerdiği saptanmıştır. Yaprak ve çiçekler sırasıyla %0,13-0,25 ve %0,15-0,19 tilirozit içermektedir. Yapraklar %0,76-0,84 dihidrokemferol 4'-glukozit içermektedir. Güneşli bölgelerden ve çiçeklenmeden hemen önce toplanan bitkilerin en yüksek flavonoit içeriğine sahip olduğunu bulmuştur⁷⁷.

A. officinalis çiçeklerinin ve kalıkslerinin metanollü ekstresinden tilirozit, naringenin 4'- β -D-glukozit ve dihidrokemferol 4'- β -D-glukozit izole edilmiştir. Ayrıca kemferol 3-glukozit, kersetin 3-glukozit, β -hidroksiluteolin 8-gentibiozit'in varlığı kromatografik yöntemlerle tespit edilmiştir⁷⁰.

Ninov ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, *A. officinalis* var. *russalka*'nın köklerinden kemferol (Şekil 27) ve kersetin (Şekil 28) izole etmişlerdir⁶⁸.

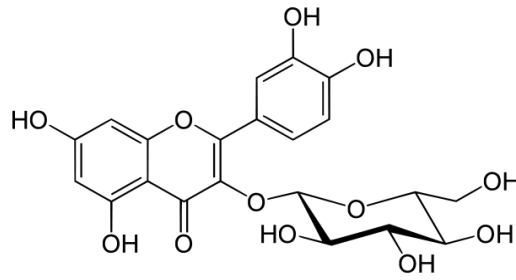


Şekil 27: Kemferol

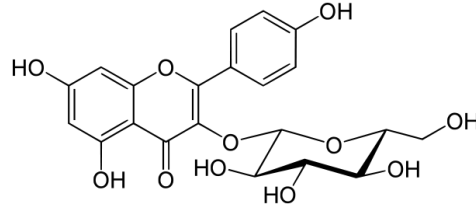


Şekil 28: Kersetin

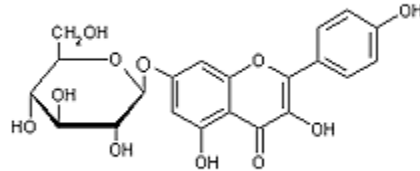
A. officinalis çiçeklerinde yapılan bir çalışmada, kersetin 3-glukozit (izokersitrin) (Şekil 29), kemferol 3-glukozit (astragalin) (Şekil 30), kemferol-7-glukozit (populnin) (Şekil 31) ve yapısı aydınlatılamamış bir bileşen (flavonon ya da dihidroflavonol glukoziti) izole edilmiştir⁷².



Şekil 29: İzokersitrin



Şekil 30: Astragalin



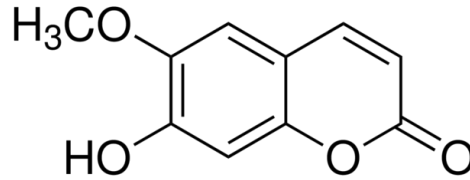
Şekil 31: Populnin

A. officinalis çiçeklerinde ayrıca naringenin-4-O- α -D-glukozit ve hipoletin-4-metileter-8-O- β -D-glukozit⁷⁸ ve naringenin-4-O-glukozit belirlenmiştir⁷⁹.

2.2.1.2.3. Kumarinler

A. officinalis tohumlarından kumarin yapısında yeni bir bileşik olarak altheakumaril glikozit (5,6-dihidroksikumarin-5-dodekanoat-6 β -D-glukopiranozit) izole edilmiştir⁴.

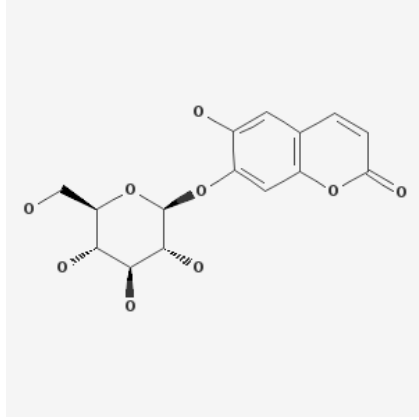
A. officinalis'in köklerinden skopoletin (Şekil 32) izole edilmiştir⁶⁷. Skopoletin *A. officinalis* var. *russalka*'nın yapraklarında da skopoletin bulunmuştur⁶⁹.



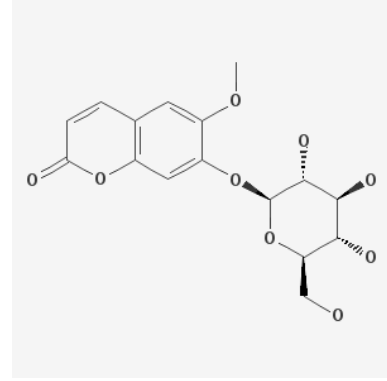
Şekil 32: Skopoletin

Bir başka çalışmada ise *A. officinalis*'in yaprak ve çiçeklerinde kumarinler HPLC ve kağıt kromatografisiyle araştırılmış ve skopoletin'in varlığı belirlenmiştir⁷⁹.

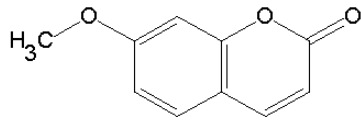
Yapılan bir çalışmada, *A. officinalis*'in kök ve topraküstü kısımlarında kikorin (6,7-dihidroksikumarin-7-glukozit) (Şekil 33), skopoletin, skopolin (Şekil 34), herniarin (Şekil 35), umbelliferon (Şekil 36), izoskopoletin (Şekil 37), eskulin (Şekil 38) ve eskuletin'in (Şekil 39) mevcut olduğu bildirilmiştir^{5,46}.



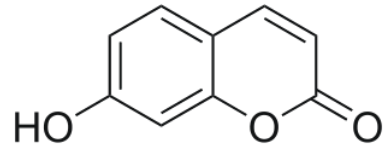
Şekil 33: Kikoriin



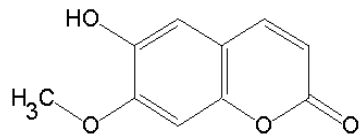
Şekil 34: Skopolin



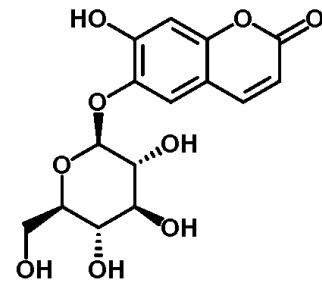
Şekil 35: Herniarin



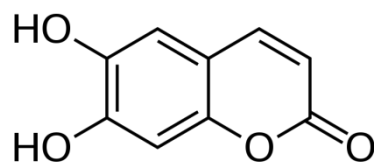
Şekil 36: Umbelliferon



Şekil 37: İzoskopoletin



Şekil 38: Eskulin



Şekil 39: Eskuletin

2.2.1.2.4. Tanenler

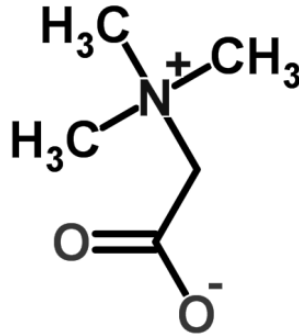
A. officinalis kök örnekleri, tanen varlığı için çeşitli kantitatif yöntemlerle test edilmiş, sonuçlar farklılık göstermekle birlikte, *A. officinalis* köklerinin tanen içerdiği belirtilmiştir⁸⁰.

2.2.1.3. Azotlu Bileşikler

2.2.1.3.1. Betainler

Blunden ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, *A. officinalis*'in toprak üstü kısımları 40°C'de kurutularak toz haline getirilmiş ve %80 metanol ile 6 saat ekstre edilmiştir. H¹-NMR spektroskopisi ile kuru ağırlığının %0.8'i kadar glisinbetain içerdiği saptanmıştır⁸¹.

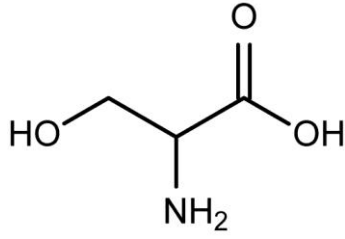
Orlow tarafından yapılan başka bir çalışmada, *A. officinalis* kökünde asparagin'in yanında betain'in (Şekil 40) olduğu bulunmuştur. Kökün sulu ekstresinden HNO₃ ile asparagin'in uzaklaştırılması ile betain'in varlığı belirlenmiştir⁸².



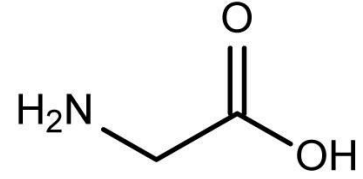
Şekil 40: Betain

2.2.1.3.2. Protein ve Aminoasitler

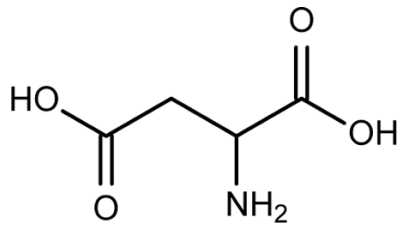
Yapılan bir çalışmada, *A. officinalis*'in kurutulmuş yaprak, kök ve çiçeklerinden soğuk su ile hazırlanan ekstreler 4 saat boyunca homojenize edilmiş ve elde edilen müsilajlar filtre edilmiştir. Müsilajlar hidrolizden sonra şeker ve proteinik bileşen vermişlerdir, amino şekerler bulunamamıştır. Protein kısmında başlıca bulunan serin (Şekil 41) ve glisin (Şekil 42) glikoproteinlerin varlığını göstermiştir. Özellikle aspartik (Şekil 43) ve glutamik asit (Şekil 44) içeriği yapraklarda yüksek bulunmuştur⁶³.



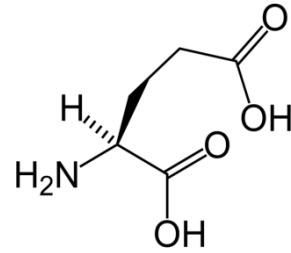
Şekil 41: Serin



Şekil 42: Glisin



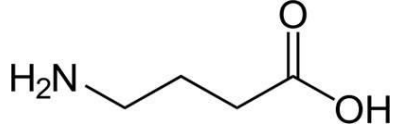
Şekil 43: Aspartik asit



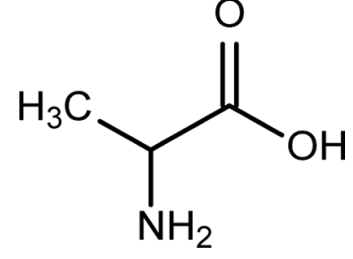
Şekil 44: Glutamik asit

A. officinalis kökünün İnce tabaka kromatografisi ile analizinde bazı serbest aminoasitler bulunmuştur. Selüloz ve silika jel adsorbanlar ve n-butanol: aseton: glasiyel asetik asit: su çözücü sistemi (35:35:10:20) kullanılarak, ninhidrin reaktifi yardımıyla γ -aminobutirik asit

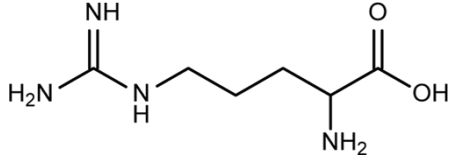
(GABA) (Şekil 45), alanin (Şekil 46), arjinin (Şekil 47), asparagin (Şekil 48) ve lizin (Şekil 49) varlığı tespit edilmiştir⁸³.



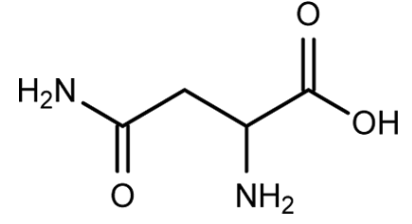
Şekil 45: GABA



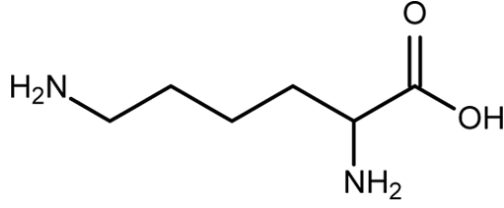
Şekil 46: Alanin



Şekil 47: Arjinin



Şekil 48: Asparagin

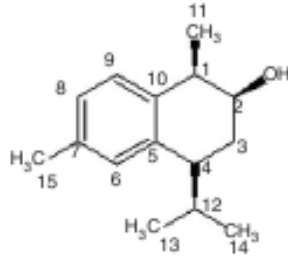


Şekil 49: Lizin

2.2.1.4. Terpenoitler ve Steroitler

2.2.1.4.1. Seskiterpenler

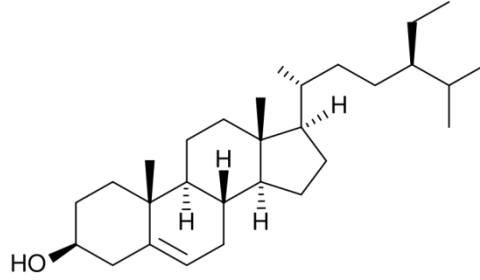
A. officinalis tohumlarının fitokimyasal incelemesi sonucu hidroksikalamen tipi seskiterpen olan altheakalamen (2 β -hidroksikalamen) yapısı (Şekil 50) aydınlatılmıştır⁴.



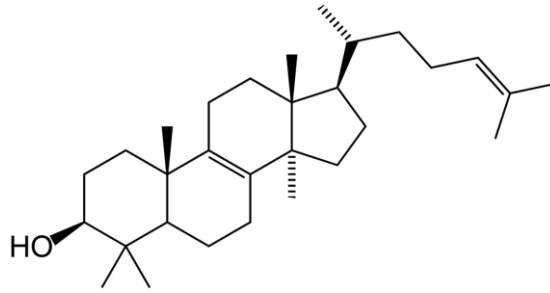
Şekil 50: Altheakalamen

2.2.1.4.2. Steroitler

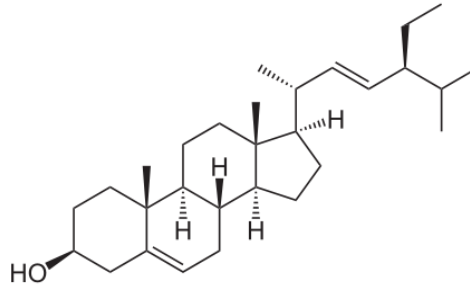
A. officinalis köklerinin sitosterol taşıdığı³⁰, tohumlarının fitokimyasal incelemesi sonucu ise β -sitosterol (Şekil 51) ve lanostanol (Şekil 52) içerdiği belirlenmiştir⁴. Mısır'da yapılan bir çalışmada, *A. officinalis* tohum, yaprak, çiçek ve köklerinin sterol fraksiyonunda β -sitosterol ve stigmasterol (Şekil 53) saptanmıştır⁸⁴.



Şekil 51: β -sitosterol



Şekil 52: Lanostanol



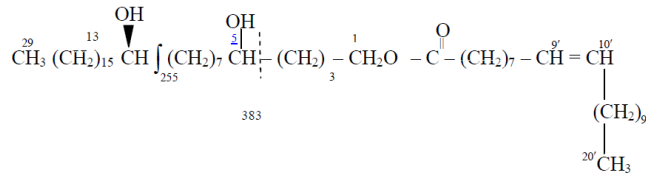
Şekil 53: Stigmasterol

Hindistan'da yapılan bir çalışmada, *A. officinalis* köklerinden stigmast-5-en-3 β -ol isimli bir steroid türevi izole edilmiştir⁷³.

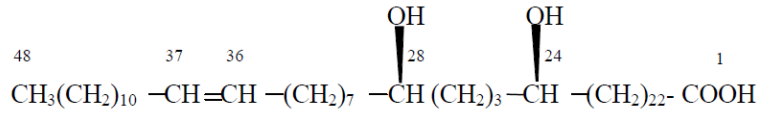
Kuzeybatı İran (Khalkhal)'dan toplanan *A. officinalis*'in çiçek ve kökünün hekzan ekstresinin kimyasal bileşiminin araştırıldığı bir çalışmada, kök ekstresinde %2.4 γ -sitosterol tespit edilmiştir⁸⁵.

2.2.1.5. Lipitler ve Hidrokarbonlar

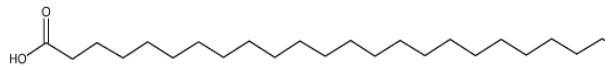
Mohd ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Hindistan'da yetişen *A. officinalis*'ın köklerinden yeni bir bileşik olarak 5 β , 13 β , dihidroksinonakozanoil godoleat (Şekil 54) ve altheaoktatettrakontenoik asit (24 β , 28 β -dihidroksioktatettrakonta-36-en-1-oik-asit) (Şekil 55) izole edilmiştir. Ayrıca bilinen bileşikler olarak n-triakontanoik asit (Şekil 56), n-tetrakozan (Şekil 57) ve n-pentatriakontan belirlenmiştir⁷³.



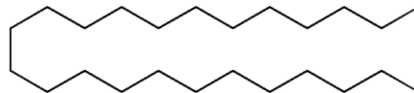
Şekil 54: 5 β ,13 β -dihidroksinonakozanoil godoleat



Şekil 55: 24 β ,28 β -dihidroksioktatetetrakonta-36-en-1-oik-asit

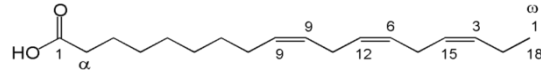


Şekil 56: n-triakontanoik asit

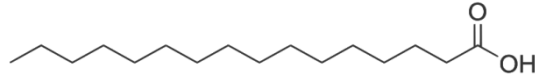


Şekil 57: n-tetrakozan

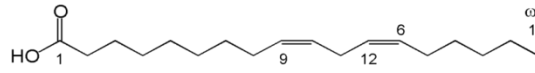
Kuzeybatı İran (Khalkhal)'da yetişen *A. officinalis*'in çiçek ve kökünden hazırlanan hekzan ekstresinin kimyasal bileşiminin araştırıldığı bir çalışmada, gaz kromatografisi/alev iyonizasyon dedektörü ve gaz kromatografisi/kütle spektrometresi sistemi ile yağ asitleri saptanmıştır. Çiçeğin ve kökün hekzan ekstralarının sırasıyla %20.5 ve %14.9 α -linolenik asit (Şekil 58) içerdiği bulunmuştur. Çiçek ekstresinin diğer başlıca bileşenleri, palmitik asit (%13) (Şekil 59), heptakozan (%9.3), nonakozan (%11.2) olarak belirlenmiştir. Kök ekstresinde ise başlıca bileşenler palmitik (%16.8) ve linoleik asit (Şekil 60) (%28) olarak tespit edilmiştir⁸⁵.



Şekil 58: α -linolenik asit



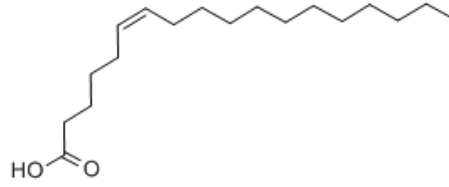
Şekil 59: Palmitik asit



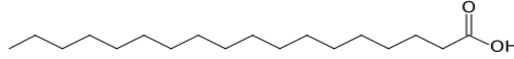
Şekil 60: Linoleik asit

Von Friedrichs tarafından yapılan eski yıllara ait bir çalışmada, *A. officinalis* kökünün başlıca palmitin, olein ve butirik asit içeren bir yağ ve kolin bazlı palmitik ve oleik asit içeren lesitin taşıdığı bulunmuştur⁸⁶.

Başka bir çalışmada ise *A. officinalis*'in tohumlarının %15.25 yağ asidi içerdiği bulunmuştur. Yağın kimyasal bileşenleri gaz-sıvı kromatografisi ile saptanmıştır ve %66.68 linoleik asit içerdiği belirlenmiştir⁸⁷. Birkaç *Althaea* türünün tohum yağlarında yapılan bir araştırmada ise, *A. officinalis* tohumunun linoleik, petroselinik (Şekil 61) ve stearik asit (Şekil 62) taşıdığı bulunmuştur. Ayrıca yağ asitleri yanında dibutil ftalat ve 4-morfolinobutilamin tespit edilmiştir⁸⁸.

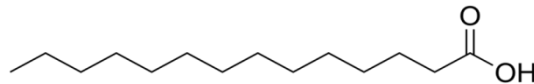


Şekil 61: Petroselinik asit

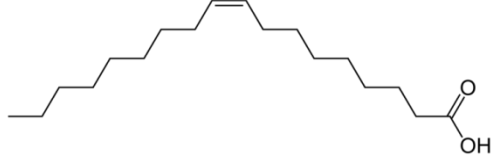


Şekil 62: Stearik asit

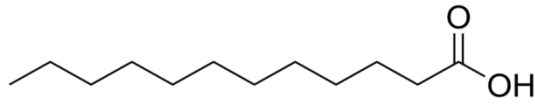
Karawya ve arkadaşları tarafından Mısır'da yetişen *A. officinalis*, *Alcea rosae* ve farklı birkaç türde yapılan çalışmada *A. officinalis* tohumunun, çiçeklerinin ve yapraklarının lipit fraksiyonunda palmitik, miristik (Şekil 63), stearik, oleik (Şekil 64), linoleik asitin varlığı bulunmuştur. Çalışılan tüm türlerde laurik asit (Şekil 65) olduğu tespit edilmiştir⁸⁴.



Şekil 63: Miristik asit



Şekil 64: Oleik asit



Şekil 65: Laurik asit

2.2.1.6.Mineraller

A. officinalis'in köklerinde meydana gelen kristal kürecikler incelenmiş ve içeriğinin kalsiyum fosfat veya malofosfat olduğu bildirilmiştir⁸⁹.

A. officinalis, alüminyum, demir, magnezyum, selenyum, kalay ve özellikle kalsiyumca zengin olarak belirlenmiştir¹.

2.3. Biyolojik Aktivite

2.3.1. *Althaea officinalis*'ın Halk Arasında ve Geleneksel Tedavi Sistemlerinde Kullanılışı

A. officinalis Avrupa Tıbbı'nda geleneksel olarak 2000 yıldan fazladır kullanılmaktadır ve terapötik kullanımı ilk olarak 9. yy.'da kaydedilmiştir. Yunan tıbbında geniş kullanım alanına sahiptir ve oradan Arap tıbbına yayılmıştır. Roma-Germen İmparatoru manastırlarda bitkinin kültürünün yapılması emrini vermiştir. Cins ismi olan "*Althaea*", Yunanca tedavi etmek anlamına gelen "*Altho*" kelimesinden gelmektedir. Familya ismi olan "*Malvaceae*", Yunanca yumuşak anlamına gelen "*Malake*" kelimesinden gelmektedir. Modern yaygın ismi olan "*Marshmallow*", Anglo-Sakson bir kelime olan "*Merscmealwe*"den gelmektedir ve "*mersc*" marsh, "*mealwe*" mallow olarak tercüme edilmiştir¹.

A. officinalis yüzyıllardan bu yana gıda ve ilaç olarak kullanılmaktadır. Romalılar, Çinliler, Mısırlılar, Suriyeliler yiyecek kaynağı olarak bitkiyi kullanmışlardır. Araplar ise yapraklarından lapa yaparak iltihabı azaltmak için bunu deriye uygulamışlardır⁹⁰.

Hipokrat *A. officinalis*'i yaralar ve ezikler için tavsiye etmiş, kökün dekoksionunu yaralanmalarda ve kan kaybından kaynaklı susuzlukta önermiştir. Dioscorides müsilajlı kökün şarap ile hazırlanan dekoksionunu dizanteri, idrara zor çıkma ve böbrek taşları için içirilmesini önermiştir³.

Kahire'deki Genizah halkı tarafından Ortaçağ'da kullanılan drogların, reçetelere, *Materia Medika* listesine ve doktorların mektuplarına dayanılarak araştırıldığı bir çalışmada, *A. officinalis*'in tohum ve

gövdесinin; teorik olarak siyatikte, varikoz damarlarda, karaciğerin zayıflamasında, safra rahatsızlığında, kulak arkasındaki şişliklerde ve abdominal rahatsızlıklarda; pratik olarak ise göz hastalıkları tedavisinde, şişliklerde ve afrodizyak amaçla kullanıldığı belirlenmiştir⁹¹.

19. yüzyılda Brezilya'da kullanılan tıbbi bitkileri araştırmak için yapılan bir çalışmada, Kuzeydoğu Brezilya'daki Pernambuco eyaletinin Olinda şehrindeki Saint Benedict Manastırı'nın arşivinde bulunan reçete defterinden bugün kullanılan bitkilere ait bilgiler elde edilmiştir. *A. officinalis*'in 7 reçetede geçtiği, kök ve yapraklarının emoliyan ve antienflamatuvar amaçla solunum yolu, akciğer ve göğüs hastalıklarında, bronşitte kullanıldığı bulunmuştur⁹².

Unani tıp sisteminde ise *A. officinalis*'in ekspektoran ilaç olarak verildiği ve bronşitte fayda gösterdiği bilinmektedir^{4,5}.

Orta ve Doğu İtalya'da bulunan Marches bölgesinin iç kısımlarında, geleneksel olarak cilt hastalıklarının iyileştirilmesinde kullanılan bitkilerin araştırıldığı etnofarmakognozik bir çalışmada, *A. officinalis*'in "Altea" mahalli ismiyle bilindiği, yabancı olarak yetiştirildiği ve kökün dekoksionun harici olarak saç dökülmesini önleme amacıyla kullanıldığı belirtilmiştir²⁸.

İtalya'nın Campania bölgesinin iç kısımlarında bulunan Montecorvino yöresinin halk ilaçlarında kullanılan bitkilerin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada "Malvone" mahallî ismiyle bilinen *A. officinalis*'in yaprakları ve kökünün, soğuk algınlığı ve öksürükte kullanıldığı görülmüştür. Kökün dekoksionu veya ezilmiş yaprakların yakısı uygulanmaktadır⁷.

İtalya'da kurutulmuş kökün dekoksasyonu oral yoldan konstipasyon için alınmaktadır¹⁵. Çiçeğin ve yaprağın dekoksasyonu oral yoldan antiasmatik olarak ve kökün infüzyonu oral yoldan bronşiyal enflamasyonda ve gastrik koruyucu olarak kullanılmaktadır¹².

Ter Valley (Pireneler, Katalonya, İberya) üst vadisinde yapılan etnobotanik bir çalışmada, yerel Katalan ismi "Malvi" olan *A. officinalis*'in kökünün dekoksasyonun dahilen sinirsel tansiyonu dengelemek ve sedatif amaçla kullanıldığı bulunmuştur¹⁶.

Güney İspanya'da yer alan Granada şehrinin batı kısmının etnobotaniği üzerine yapılan bir çalışmada, *A. officinalis*'in kökünün infüzyonunun veya dekoksasyonunun oral yoldan dolaşım problemi için, topikal olarak ise dermatit için kullanıldığı belirlenmiştir¹⁷.

Kuzeybatı İspanya'da Lugo ilinin El Caurel bölgesinde kullanılan tıbbi ve veteriner bitkilerin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. "Malvarisco" mahallî ismiyle bilinen *A. officinalis*'in kültürünün yapıldığı, kökünün dekoksasyonunun ve lapasının yaygın olarak emolien ve akıntı giderici olarak kullanıldığı bulunmuştur²⁵.

İspanya'da 1973'ten önce *A. officinalis* içeren bitkisel çayın oral ve farengeal mukozanın irritasyonunda ve onunla ilişkili öksürükte kullanılmasına izin verilmiştir. Günlük doz 6 g parçalanmış drogun 2-3 porsiyona bölünerek alınması şeklinde önerilmiştir⁹³.

Azerbaycan florasında pediyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan tıbbi bitkilerin araştırıldığı bir çalışmada, *A. officinalis* kökünün solunum yolu enfeksiyonları, gastrik ülser, diyare, akut gastrit, sistit ve anjinde kullanıldığı görülmüştür¹³.

İran (Batı Azerbaycan Eyaleti)'da geleneksel tedavide kullanılan drogların ve preparatların araştırıldığı bir çalışmada, *A. officinalis*'in yerel dildeki adıyla "Khatmi"'nin, çiçek, yaprak ve kökünün kullanıldığı belirlenmiştir. Bitki yaygın olarak, laksatif, gastrointestinal ve solunum sistemi enflamasyonlarında, harici olarak yanık ve böcek sokmalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Literatürde kullanımı ise yüksek içerikteki müsilajı sebebiyle dahili ve harici olarak demulsan ve emoliyan amaçlıdır. Ayrıca öksürük, bronşit, sistit ve üriner sistem rahatsızlıklarında da kullanımı vardır. İran'da geleneksel tedavi içerisinde bu tür için birçok hazırlanış şekli bulunmaktadır, genellikle diğer ilaçlarla kombine kullanımı vardır. Çiçek ve yaprakların infüzyon ve dekoksasyonunun çok sayıda endikasyonu vardır, harici kullanım için solüsyon ve losyonlar, dahili kullanım için şuruplar hazırlanmaktadır. Bölgede kullanılan yaygın reçetelerden bir tanesi şöyledir: 1 L suda bir avuç çiçek 5 dk kaynatılarak dekoksasyonu hazırlanır, bu dekoksasyon dahili olarak laksatif, harici olarak oral mukoza ve boğazın enflamasyonunda gargara olarak, yaralar ve dermatolojik enflamasyonlarda banyo olarak kullanılmaktadır. Solunum yolu rahatsızlıklarında kuru ve toz edilmiş çiçeklerin 1-2 kaşığı, birkaç fincan sıcak su ve süt ile infüzyonu hazırlanarak sık olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yapraklar ezilerek ve yağ ile karıştırılarak, yanık ve sokmalarda lokal olarak önerilmektedir¹⁴.

Bulgaristan'da geleneksel olarak fitoterapide kullanılan bitkilerin araştırıldığı bir çalışmada, *A. officinalis*'in köklerinin dekoksasyonunun antitussif olarak bronşit ve farenjitte kullanıldığı belirlenmiştir⁸.

Bulgaristan ve İtalya'nın geleneksel tedavi sistemlerinde kullanılan tıbbi bitkilerin ilk defa karşılaştırmalı analizinin yapıldığı bir çalışmada, Bulgaristan'daki yerel ismiyle "Rouza", İtalya'daki yerel ismiyle

“Altea” olarak bilinen *A. officinalis*’in hem Bulgaristan hem de İtalya’da kökünün dekoksasyonunun kullanıldığı bulunmuştur. Bulgaristan’da antitussif ve solunum sistemi için antienflamatuvar, İtalya’da emoliyan, deri için yatıştırıcı, diş ağrısı için ağız gargarası, ekspektoran ve laksatif olarak kullanılmaktadır⁹.

Orta, Güney ve Batı Bosna-Hersek’te tıbbi olarak kullanılan yabani ve kültür bitkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, “Bjeli sljez” mahallî ismiyle bilinen ve yabani olarak yetişen *A. officinalis*’in kökünün tek başına, dahili olarak öksürükte ve boğaz enfeksiyonunda maserasyonunun, renal ve ürolojik rahatsızlıklar için dekoksasyonunun kullanıldığı tespit edilmiştir. Karışım olarak ise çay şeklinde, üriner sistem enfeksiyonları için *Betula*, *Equisetum*, *Salvia* ve *Uva* ile birlikte, öksürük için *Mentha*, *Tussilago* ve *Veronica* ile birlikte, soğuk algınlığı, kuru öksürük ve ses kısıklığı için *Malva*, *Salvia*, *Tussilago* ve *Verbascum* ile birlikte kullanılmaktadır¹⁰. Başka bir çalışmada, Doğu, Kuzey ve Kuzeydoğu Bosna-Hersek’te geleneksel olarak tedavide kullanılan bitkiler araştırılmıştır. *A. officinalis*’in çiçek, kök ve yapraklarının dahili olarak maserasyonunun kan temizleyici, deride kızarıklıklarda, üriner sistem enfeksiyonlarında ve bronşitte ekspektoran olarak kullanıldığı bulunmuştur¹⁸. Bosna-Hersek’te etnoterapide kullanılan tıbbi ve aromatik yabani bitkilerin araştırıldığı bir çalışmada, *A. officinalis*’in kök ve yaprak maserasyonunun öksürükte, cilt rahatsızlıklarında ve tonik olarak kullanıldığı belirlenmiştir²³.

Kaponik Dağı (Orta Sırbistan)’ndaki yabani flora bitkilerinin tıbbi amaçlar için kullanımının araştırıldığı bir çalışmada “Beli slez” mahallî ismiyle bilinen *A. officinalis*’in kökünün antitussif olarak kullanıldığı görülmüştür. Mukus elde etmek için kesilmiş kök 2 saat suda bekletilerek, dahili olarak bronşit, astım ve boğmaca öksürüğünde kullanılmaktadır.

Bitkinin yapraklarının üriner sistem enfeksiyonlarında da kullanıldığı tespit edilmiştir¹⁹.

Lübnan'da antiromatizmal ve antinevraljik amaçla geleneksel tedavide kullanılan bitkilerin araştırıldığı bir çalışmada, "Khatmiyyeh" ve "Werraydé" mahallî isimleriyle bilinen, yabani olarak yetişen aynı zamanda kültürü yapılan *A. officinalis*'in artrit tedavisi için kullanıldığı belirlenmiştir. Yapraklarından dahili olarak kullanılmak üzere infüzyonu, kökünden haricî olarak kullanılmak üzere masaj sıvısı hazırlanmaktadır²¹.

Yunanistan'ın Thessaloniki ve Zagori isimli iki şehrinin etnobotaniği üzerinde yapılan çalışmalarda, *A. officinalis*'in kök ve çiçeklerinin kullanıldığı, dekoksyonunun hazırlandığı, harici kullanım için ise kompres ve yıkama tercih edildiği görülmüştür. Kardiyovasküler hastalıklar (koronal hastalık, hipertansiyon), kulak-burun-boğaz hastalıkları (larenjit, farenjit), gastrointestinal sistem hastalıkları (konstipasyon, diyare, enterit, gastrit), solunum sistemi hastalıkları (bronşit, soğuk algınlığı), cilt hastalıkları (sivilce, dermatit) ve diş eti hastalıklarında bitkinin kullanıldığı bulunmuştur^{94,95}.

Bolivya'da bitkinin infüzyonu oral yoldan ekspektoran olarak alınmaktadır²².

Fransa'da çiçeğin ve yaprağın infüzyonu oral yoldan emoliyan ve harici olarak antiseptik olarak kullanılmaktadır²⁴.

Hindistan'da kurutulmuş çiçeğin infüzyonu oral yoldan ekspektoran olarak alınmaktadır⁵. Kök karabiber ile kaynatılarak oral yoldan astım için kullanılmaktadır²⁶.

Tunus'ta kurutulmuş yaprak sikatrizan olarak kullanılmaktadır²⁷.

Amerika Birleşik Devletleri'nde kurutulmuş kökün sıcak su ekstresi dahili olarak balgam söktürücü amaçla alınmaktadır¹¹. Kurutulmuş yaprağın infüzyonu dahili olarak sistiti tedavi etmek için kullanılmaktadır²⁰.

Polonya'da parçalanmış bitkinin maserasyonu (200 ml sıcak su içerisine 10 g parçalanmış drog) geleneksel olarak 30 yıldan fazladır boğaz ağrısı ve üst solunum yolu rahatsızlıklarında, günde 2-3 defa 1/3 bardak kullanılmaktadır⁹³.

Türkiye’de Halk Arasında Kullanımı

A. officinalis kökünün ülkemizde halk arasında idrar söktürücü, göğüs yumuşatıcı ve koruyucu olarak, öksürükten ileri gelen solunum yolu tahrişlerinde ve cilt yaralarında yumuşatıcı, koruyucu ve yara iyi edici olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Kökün dekoksasyonu (%10) bal ile tatlandırılarak günde 1 su bardağı içilir. Solunum yolu tahrişlerinde gargara şeklinde kullanılmaktadır⁶.

A. officinalis’ın kurutulmuş çiçeklerinin %5’lik infüzyonu bal ile tatlandırılıp içilerek veya gargara yapılarak halkımız arasında göğüs yumuşatıcı ve tahriş giderici olarak kullanılmaktadır⁶.

Ülkemizde *A. officinalis* doğal olarak yetişmekle birlikte pratikte bu bitkinin çiçekleri yerine Gülhatmi çiçeği (*Alcea rosea* L.) kullanılmaktadır. Ticarete ise bu bitki yerine *Althaea cannabina* L., *Alcea pallida* Waldest. et Kit., *Alcea setosa* (Boiss.) ve *Hibiscus syriacus* L. gibi türlerden elde edilen çiçekler “Hatmi çiçeği” adı altında satılmaktadır⁶.

Ülkemizde İç Anadolu Bölgesi’nde kullanılan halk ilaçları üzerinde Sezik ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Ankara, Soğulcak bölgesinde *A. officinalis*’ in, “Fatma çiçeği” mahalli ismiyle bilindiği ve topraküstü kısımlarının dövülerek yaralar için kullanıldığı bildirilmiştir⁴⁹.

2.3.2. *Althaea officinalis* Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları

2.3.2.1. Antitussif Etkileri

A. officinalis var. *rhobusta*'nın köklerindeki müsilajdan izole edilen ramnogalakturonan, her iki cinsiyetteki anestezi yapılmamış kedilerde antitussif aktivitesi için test edilmiştir. Solunum yollarındaki irrite olmuş laringofarengeal ve trakeobronşiyal muköz membrandaki öksürük sayısını ve şiddetini belirgin derecede düşürdüğü bulunmuştur. Antitussif aktivite narkotik etkili kodein'den az, fakat narkotik olmayan ilaçlardan ise fazla bulunmuştur⁹⁶.

A. officinalis var. *rhobusta*'nın köklerinden izole edilen polisakkarit ve bitkinin kompleks ekstresi her iki cinsiyetteki anestezi yapılmamış kedilerde antitussif aktivitesi için test edilmiştir. Polisakkarit ve kompleks ekstre oral yoldan sırasıyla 50 ve 100 mg/kg vücut ağırlığı dozda verilmiş ve narkotik olmayan antitussif ilaçların öksürük baskılayıcı etkisi ile kıyaslanmıştır. Deneylerin sonucunda solunum sisteminde laringofarengeal ve trakeobronşiyal alanlarda polisakkaritlerin verilmesinden sonra öksürük sayısında belirgin bir azalma olmuştur. 50 mg/kg vücut ağırlığı dozundaki polisakkarit, 1000 mg/kg vücut ağırlığı dozundaki *Althaea* şurubu kadar öksürük refleksinin inhibisyonunda etkili, 30 mg/kg vücut ağırlığı dozundaki prenoksidiazin'den ise daha etkili bulunmuştur. Bununla beraber polisakkaritin antitussif etkisi dropropizin'den daha az etkili, kompleks ekstre ise polisakkaritten daha az etkili olarak belirlenmiştir⁹⁷.

A. officinalis çiçeklerinden elde edilen asidik polisakkarit 50 mg/kg vücut ağırlığı dozunda oral yoldan kedilere verildiği zaman, irrite

olmuş trakebronşiyal (TB) ve laringofarengeal (LP) bölgelerdeki öksürük sayısı ve şiddeti azaltmıştır. Polisakkaritin verilmesinden 30 dakika sonra, TB ve LP bölgelerinde öksürük sayısının azalmasının ilk belirgin etkisi görülmüştür. Deneyin 5 saati sonunda öksürük baskılayıcı etki sona ermiştir. Polisakkaritin aktivitesinin, kodein'den az (%61.8), fakat narkotik olmayan dropropizin'den (%28.3) fazla olduğu bulunmuştur⁶⁴.

Šutovská ve arkadaşları tarafından kobaylar üzerinde, *A. officinalis* ramnogalakturonan'ının olası doz bağımlı öksürük baskılayıcı mekanizmasının araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. *A. officinalis* var. *rhobusta*'nın köklerinden ramnogalakturonan izole edilmiştir. Kobaylar farklı gruplara ayrılmıştır: A, negatif kontrol grubudur, 1 ml/kg vücut ağırlığı dozda oral yoldan su verilmiştir; B, pozitif kontrol grubudur, 10 mg/kg vücut ağırlığı dozunda oral yoldan kodein'in sudaki çözeltisi verilmiştir; C, 25 ve 50 mg/kg vücut ağırlığı dozunda oral yoldan ramnogalakturonan'ın çözeltisi verilmiştir; D, oral yoldan 50 mg/kg vücut ağırlığı dozunda ramnogalakturonan verilmesinden 20 dk önce 3 mg/kg vücut ağırlığı dozunda intraperitoneal olarak K^+_{ATP} iyon kanalları antagonisti glibenklamid ile ön-tedavi yapılan deney hayvanları; E, polisakkaritlerin antitussif aktivitesinde serotonerjik reseptörlerin rolü iki hayvan grubunda test edilmiştir, 5-HT₂ reseptörlerinin selektif antagonisti olan ketanserin'in 1 mg/kg vücut ağırlığı dozunda intraperitoneal yoldan verilmesiyle ya da doğrudan ince silikon katater ile nazofarinkse 200 µM çözeltinin 20 µL'sinin verilmesi. 1. grup hayvanlara ketanserin verilmesinden 20 dk sonra 50 mg/kg vücut ağırlığı dozunda oral yoldan ramnogalakturonan verilmiştir, 2. gruba ise ketanserin'in hemen arkasından verilmiştir. Deney hayvanlarına sitrik asit verilmesiyle mekanik öksürük oluşmuştur. Oral yoldan 25 ve 50 mg/kg v.a. dozlarında verilen ramnogalakturonan'ın kobay hayvanlarında sitrik asite bağlı öksürüğün sayısını düşürdüğü bulunmuştur. Düşük dozdaki ramnogalakturonan'ın etkisinin başlamasının

oral yoldan verilen kodeinden daha yavaş olduğu, bununla beraber yüksek dozdaki ramnogalakturonan'ın etkisinin başlamasının oral yoldan verilen kodein ile benzer olduğu bulunmuştur. Ramnogalakturonan tarafından sitrik asite bağılı öksürük sayısının azalması en çok 2 saat sonra gözlenmiştir ve narkotik etkili kodein'in etkisi ile kıyaslandığında daha yüksek olduğu görülmüştür. Deney sonuçları, spesifik solunum yolu rezistans değerlerinin kobaylara ramnogalakturonan verilmesiyle belirgin derecede etkilenmediğini göstermiştir. Negatif kontrol grubu ve ramnogalakturonan'ın 25 ve 50 mg/kg dozlarındaki değışikliklerin benzer olduğu kanıtlanmıştır. *In vivo* deneylerde ise oral yoldan verilen ramnogalakturonan, trake düz kaslarındaki asetilkolin ve histamin'in kümülatif dozlarının kasılma cevabını belirgin derecede etkileyememiştir. Buna karşılık ramnogalakturonan ile kıyaslandığında, kodein'in trake düz kas reaktivitesini belirgin derecede arttırdığı görülmüştür. Polisakkaritin oral yoldan 50 mg/kg dozda verilmesinden önce, selektif K^+_{ATP} iyon kanalları antagonisti olan glibenklamid ile hayvanların ön tedavisinin, antitussif aktiviteyi belirgin derecede etkilemediği bulunmuştur. Glibenklamid ile tedavi ramnogalakturonan'ın antitussif etkisi kadar belirgin değildir. Bundan dolayı *Althaea* ramnogalakturonan'ın öksürük baskılayıcı etkisinin K^+_{ATP} iyon kanallarının aktivitesi ile ilişkili olmadığı düşünölmüştür. Polisakkaritin oral yoldan verilmesinden önce, intraperitoneal olarak 1 mg/kg dozda selektif 5-HT₂ serotonerjik reseptör antagonisti olan ketanserinin verilmesi, 2. ve 5. saat ölçümlerinde ramnogalakturonan'ın öksürük baskılayıcı etkisini kısmen azalttığı görülmüştür. Ramnogalakturonan'ın doğrudan nazofarinkse verilmesinden hemen önce ketanserinin verilmesinin, 1. saat aralığında yapılan ölçümde antitussif aktivitenin inhibisyonuyla benzer sonuç verdiği görülmüştür. 5-HT₂ reseptör antagonisti olan ketanserinin ön tedavi olarak verilmesinin kobaylarda ramnogalakturonan'ın baskılayıcı etkisini, sitrik asite bağılı öksürük sayısını kısmen düşürdüğü görülmüştür. 5-HT₂ reseptörlerinin, *Althaea* polisakkaritlerinin öksürük baskılayıcı etkisinden kısmen sorumlu

olabileceği düşünölmüştür. 5-HT₁ reseptörlerinin, merkezi öksürük baskılama ile ilişkili, 5-HT₂ reseptörlerinin ise periferel öksürük inhibisyonu mekanizması ile ilişkili olduğu tahmin edilmiştir. Ramnogalakturonan'ın öksürük baskılayıcı etkisinin bronkodilatasyondan bağımsız olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte solunum yollarının savunulmasında önemli bir rolü olan K⁺_{ATP} iyon kanallarının, ramnogalakturonan'ın öksürük baskılama mekanizmasına katılmadığı belirtilmiştir. Ramnogalakturonan'ın antitussif aktivitesine, nazofarengeal nöronlar ve onların 5-HT₂ reseptörleri ile ilişkili olan refleksif mekanizmasının kısmen olası olarak aracılık ettiğı düşünölmüştür. Bununla birlikte polisakkaritlerin antitussif etkisinin bazı periferel ve refleksif mekanizmalara eşlik ettiğı bulunmuştur. Polisakkaritlerin mukus ve tükürük üretimini arttırdığı ve bu yolla solunum yolu öksürük reseptörlerini ve öksürük başlangıcından sorumlu olan diğel anatomik yapıları koruyup kapladığı kanıtlanmıştır. Bulgular epifarengeal sinir gruplarının öksürük refleksinde önemli bir rol oynadığını ve ramnogalakturonan'ın etki mekanizmasında olası ilgisini vurgulamıştır⁹⁸.

ACE inhibitörlerinin yan etkisi olan öksürüğün tedavisinde *A. officinalis*'in etkisinin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada hipertansiyonu olan 60 hastada çift kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma metodu kullanılarak hastalar 30'ar kişiden oluşan tedavi ve plasebo olmak üzere 2 gruba bölünmüştür. 1. gruba 40 mg *A. officinalis* içeren ilacı günde 3 defa 20 damla ve 2. gruba günde 3 defa 20 damla plasebo 4 hafta süreyle verilerek tedavi edilmişlerdir.

Tablo 1: *Althaea officinalis* ile öksürük sayısındaki değişiklikler⁹⁹

Gruplar	Öksürük sayısı (Ortalama± SD)
<i>Althaea officinalis</i>	
Tedavi öncesi	2.66 ± 0.95*
Tedavi sonrası	1.23 ±1*
Plasebo	
Tedavi öncesi	2.7±0.79
Tedavi sonrası	2.33±0.84

*P ≤ 0.05 Tedavi öncesi ve sonrası arasında

4 haftanın sonunda öksürüğün sayısı yeniden not edilmiştir. *Althaea* grubundaki ortalama öksürük sayısı uygulamadan önce 2.66±0.95 ve tedaviden sonra 1.23±1' dir (Tablo 1). *A. officinalis* ile tedavi edilen 1. grubun öksürük sayısında belirgin bir düşüş varken, plasebo grubunda ise öksürük sayısında belirgin bir düşüş olmamıştır. *Althaea* grubundaki 30 hastadan 8'inde öksürüğün hemen hemen tamamen kalktığı görülmüştür. Bu tip öksürüğün mekanizmasının trakeobronşiyal sistemin stimülasyonuna bağlı olabileceği ve *A. officinalis* içeren ilacın ACE inhibitörlerine bağlı öksürüğün azaltılmasında ve tedavisinde önemli bir rolü olduğu düşünülmüştür⁹⁹.

Bununla beraber ağız ve farinksin muköz membran irritasyonundan ve bununla ilişkili kuru öksürükten rahatsız 313 çocuğa (0-3 yaş sayı=100, 3-6 yaş sayı=115, 6-12 yaş sayı=98; en küçüğü 3 aylık ve en büyüğü 12.4 yaşında) irrite öksürük baskılayıcı bir şurup olarak satılan *A. officinalis* köklerinin şurubu (Phytohustil®) verilerek, şurubun etkisi ve tolere edilebilmesi araştırılmıştır. Doktorlar ve hastaların ebeveynleri

tarafından öksürük semptomları (öksürüğün şiddeti, öksürük sıklığı, gün boyunca öksürüğün miktarı), öksürükle ilişkili sendromlar (uyku düzensizlikleri, sesli uyuma, boğazda ve göğüs kafesinde ağrı), eşlik eden semptomlar (ateş, soğuk algınlığı) değerlendirilmiştir. İlacın dozu yaşa bağlı olarak günde 4-6 defa 2.5-10 ml olacak şekilde verilmiştir. Tedavi süresi üç gün olarak belirlenmiş (%73.2), hastaların %24.6'sı tedaviye devam etmiş, %2.2'si üç günden az tedavi olmuştur. Üç çocuk çalışmadan hariç tutulmuştur. Çalışma esnasında 0-3 yaş grubunda bir advers etki (obstruktif bronşit gelişmesi) ve ciddi bir advers etki (hastanede yatışla sonuçlanan bronkopnömoni gelişmesi) meydana gelmiştir. Üç günden sonra öksürük şiddeti ve sıklığı, öksürük bağımlı semptomlar fazlasıyla azalmıştır. *A. officinalis* kökünün tolere edilebilmesi çok iyi bulunmuştur¹⁰⁰.

Müller-Limmroth ve Fröhlich tarafından yapılan bir çalışmada, kurbağa özefagusundan izole edilen silialı epitelyumun taşıma hızına *A. officinalis* kökü içeren bitkisel bir çayın etkisi araştırılmıştır. Kurbağa özefagusundan izole edilen silialı epitelyumun normal taşıma hızı 228 µm/sn olarak tespit edilmiştir. Referans ilaç olarak kullanılan bromheksin'in bu hızı 1.34 katı arttırdığı tespit edilirken, *A. officinalis* kökünün de içinde bulunduğu öksürük çayının bu hızı 1.38 kat arttırdığı gözlenmiştir¹⁰¹.

2.3.2.2. İrrite Mukozal Membranlarda Sitoprotektif Etkileri

İran'da akut bronşit ve pnömoni gibi solunum yolu rahatsızlıklarında halk ilacı olarak kullanılan *A. officinalis* çiçeklerinden hazırlanan sulu ekstrenin epitelial ve mukozal hücre hasarında etkisi araştırılmıştır. Toplam 20 sıçan üzerinde yapılan bu çalışmada, dört ayrı gruba ayrılan deneklerden sigara dumanına maruz kalan grupta metaplazi oluşumunda artış tespit edilmiştir. Sigara dumanı epitelial hücrelerde yapısal değişikliklere sebep olmuştur. *A.officinalis* çiçeklerinden hazırlanan sulu ekstrenin (100 mg/ml) 1 ml dozda püskürtülerek verilmesi sonucunda, ekstrenin hücresel hasarı önlediği bildirilmiştir^{102,103}.

Solunum yolu enfeksiyonlarına karşı geleneksel olarak uzun zamandır kullanılan yedi tıbbi bitkiden elde edilen etanollü-sulu ekstrenin (BNO 1030) antienflamatuvar etkisi araştırılmıştır. BNO 1030 (Imupret® veya Tonsilgon® N oral damla) solunum yollarının tekrarlayan enfeksiyonlarının tedavisinde Almanya' da uzun süredir kullanılmaktadır. BNO 1030'un içeriği *Althaea radix*, *Matricariae flos*, *Millefolii herba*, *Quercus cortex*, *Juglandis folium*, *Equiseti herba* ve *Taraxaci herba* olarak belirtilmiştir. Interlökin-8 (IL-8) ve insan beta defensin-2 (h β D-2)'nin enflamasyondaki potansiyel rolü gözönünde tutularak *Pseudomonas aeruginosa*'dan elde edilen polisakkaritler veya insan tip-2 alveolar epitel hücrelerinde IL-1 β -bağımlı enflamatuvar araçlar üzerinde BNO 1030'un etkisi araştırılmıştır. BNO 1030 sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda anahtar antienflamatuvar kemokin IL-8 ve antimikrobiyal peptit h β D-2'nin sekresyonunu baskılamıştır. Bulgular BNO 1030'un solunum sistemini etkileyen rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmasını desteklemiştir¹⁰⁴.

Bukkal membranlar üzerinde *ex vivo* biyoadezyon sistemine dayanarak, polisakkaritlerin ve polisakkarit içeren bitkilerin biyoadezif

etkileri araştırılmıştır. Çalışmada doku kültürü sabit tutulmuş ve 5 saatlik inkubasyon periyodu boyunca sitolitik bir hareket olmamıştır. Test sisteminin değişik tıbbi bitkilerden elde edilen farklı ham polisakkaritlerin adezif etkilerini ayırdığı gözlenmiştir. Bukkal epitele karşı farklı bitkilerden elde edilen polisakkaritler farklı afinitelere sahiptir. Farinks bölgesinin irritasyonun tedavisinde kullanılan *A. officinalis* kökünden elde edilen polimer belirgin bir etki sergilemiştir, fakat az biyoadezif bir etki göstermiştir¹⁰⁵.

A. officinalis köklerinin sulu ekstresinin ve izole edilen polisakkaritlerin, *in vitro* olarak insan epitel hücrelerinin hücre fizyolojisinin stimülasyonu ve hücre internalizasyonu üzerine bir çalışma yapılmıştır. WST-1 testi ile ölçülen 1 ve 10 µg/ml *A. officinalis* sulu ekstralarının KB hücrelerinin hücre geçirgenliğini bir miktar arttırdığı görülmüştür. Bu yüksek dehidrogenaz aktivitenin, hücresel çoğalma hızının belirgin artışıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Sulu ekstrenin 100 µg/ml gibi yüksek konsantrasyonlarının hem hücre geçirgenliğine hem de çoğalma başlamasına etkisi olmadığı görülmüştür. WST-1 testi ile 1 ve 10 µg/ml ham polisakkaritin, KB hücrelerinin dehidrogenaz aktivitesini kuvvetli bir biçimde stimüle ettiği saptanmıştır. Bu yüksek mitokondriyal aktivite hücrelerin yüksek çoğalma hızlarını başlatmamaktadır. 100 µg/ml gibi yüksek dozlarda birçok deneyde de tekrarlanabilen uyumsuz bir etki gözlemlenmiş, hücresel internalizasyon güçlü bir biçimde artarken, dehidrogenaz aktivite hızı kontrol hızının altına düşmüştür. 1, 10, 100 µg/ml konsantrasyonlarda sulu ekstre ve ham polisakkaritler, öncü deri insan fibroblastlarında (pNHDF) da benzer araştırmalar yapılmıştır. Hücresel enerjide ve çoğalma hızlarında belirgin değişiklikler gözlenmemiştir. Bulgular sulu ekstrenin ve ham kompleks polisakkarit karışımının farklı hücresel hedeflerde hareket ettiği, fibroblastlar tarafından değil epitel hücreler tarafından açıklandığı sonucuna varılmıştır. *A.*

officinalis bileşenlerinin genellikle epitel hücrelerde yüksek enerji durumuna yol açtığı, fakat fibroblast doku üzerinde herhangi bir aktivitesi olmadığı görülmüştür. Çalışmadaki deneylerden *A. officinalis* sulu ekstresinin epitel KB hücrelerinde hücresel aktiviteyi ve çoğalmayı stimüle ettiği görülmüştür. Etki polisakkarit fraksiyonu ile bağlantılıdır. Bu etki epitel hücrelerle sınırlanmıştır ve konnektif doku hücrelerinde bulunmamaktadır, bununla beraber fibroblastlar polisakkaritlerin bioadezif katmanı ile kaplanmıştır. Bu *A. officinalis*'in bioadezif, müsilajenöz etkisidir. *A. officinalis*'in sulu ekstreleri epitel hücrelerde aktif uyarıcı etkiler, konnektif doku hücrelerinde pasif müsilajenöz, bariyer yükseltici etkiler göstermiştir. Bu etkiler irrite olmuş muköz membran tedavisinde geleneksel olarak *A. officinalis* kullanımı açıklamaktadır¹⁰⁶.

A. officinalis kök ekstresinin ve bileşenlerinin insan nazofarengeal hücreleri (KB hücreleri) üzerine MTT testi ile sitotoksik etkilerinin incelendiği *in vitro* bir çalışmada, KB hücreleri üzerine herhangi bir toksik etki görülmemiştir. Bu etki *A. officinalis* ekstresinin sitoprotektif etkisiyle açıklanmıştır¹⁰⁷.

2.3.2.3. Antienflamatuvar Etkileri

Beaune ve Balea tarafından yapılan bir çalışmada, *A.officinalis* kökünden hazırlanan sulu ekstrenin deksametazonun antienflamatuvar etkisini arttırdığı bulunmuştur. Tetrahidrofurfurik asit ve UV ışınları ile irrite edilen tavşan derisinde ölçülen antienflamatuvar etkinin %20'lik *A. officinalis* ekstresinde en az, %0.5'lik deksametazon merheminde orta, ikisinin karışımında ise en fazla olduğu bulunmuştur¹⁰⁸.

Huriez ve Fagez enflamatuvar deri hastalıkları taşıyan 51 hastada Pommade Dexalta® (Deksametazon asetat 0.05 mg., *A. officinalis*'in 20 g. sulu ekstresi, 5 g. Vazelin®, q.s.p.100 g. lanolin.)'nın etkisini değerlendirmek için bir çalışma yapmışlardır. Deneklere merhemi günde 1 kez ortalama 20 gün sürmeleri istenmiştir. Tedavi grubunda iyileşme görülmüştür¹⁰⁹.

A. officinalis çiçeklerinden hazırlanan sulu ekstrenin *in vivo* model kullanılarak, enflamasyonla birlikte birkaç hastalıktaki potansiyel rolünün araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Antienflamatuvar etki karragenan ve formalin'in neden olduğu akut ve kronik enflamasyona karşı test edilmiş ve kullanılan tüm dozlarda (50, 100, 250 mg/kg vücut ağırlığı) belirgin etki gözlenmiştir. Akut ve kronik enflamasyon modellerinde sırasıyla %41-78 ve %52-68 enflamasyon inhibisyon aralığı gözlenmiştir. Tüm modellerde 250 mg/kg vücut ağırlığı doz en uygun doz olarak belirlenmiştir¹¹⁰.

Karragenan ile oluşturulan fare pençe ödem testinde, *A. officinalis*'in zayıf antienflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir¹¹¹.

A. officinalis'in bileşiminde yer alan bazı bileşiklerin de antienflamatuvar etkileri araştırılmıştır. Fare pençe ödemi ile yapılan bir çalışmada, oral yoldan verilen hipoletin-8-glukozit'in araşidonik asit metabolizmasını inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterdiği bulunmuştur^{103,112}. Brasseur tarafından yapılan bir çalışmada ise, hipoletin-8-glukozit ve diğer antienflamatuvar etkili flavonoidlerin gastrik mukozada koruyucu etkileri olduğu bildirilmiştir^{103,113}. Diğer bir çalışmada, hipoletin-8-glukozit'in, intraperitoneal olarak 90 mg/kg vücut ağırlığı dozunda verildiğinde karragenan nedenli fare pençe ödemi 3 saat sonunda %74 inhibe ettiği, aynı dozdaki fenilbutazon'un %49 inhibisyon yaptığı görülmüştür. Hipoletin-8-glukozit'in antienflamatuvar etkisi fenilbutazon'a göre daha hızlı azalmakla birlikte, hipoletin-8-glukozit'in fenilbutazon gibi gastrik erozyona sebep olmadığı gözlenmiştir¹¹⁴. Ding ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, kumarin yapısında bir bileşik olan skopoletin, kroton yağının neden olduğu fare kulak ödeminde antienflamatuvar etki göstermiştir¹¹⁵.

2.3.2.4. Antioksidan Etkileri

A. officinalis'in etanollü ekstresinin antioksidan etkileri, indirgeme kapasitesi serbest radikal süpürücü, süperoksit anyon radikal süpürücü, metal bağlayıcı aktivitesi gibi farklı antioksidan testler kullanılarak değerlendirilmiştir. Linoleik asit emülsiyonu ile total antioksidan aktivitenin ölçüldüğü testlerde, *A. officinalis*'in etanollü ekstresi her konsantrasyonda etkili antioksidan aktivitede bulunmuştur. Konsantrasyonun artması ile etanollü ekstrenin antioksidan etkisi artmıştır. Etanollü ekstrenin 100 ve 250 µg/ml konsantrasyonları yüksek antioksidan aktivite göstermiştir ve linoleik asit emülsiyon sisteminin peroksidasyonunu sırasıyla %91.2 ve %96.4 inhibe etmişlerdir. Bununla beraber 100 µg/ml BHA, BHT, α-tokoferol gibi standart antioksidanlar sırasıyla %94.5, %99.1 ve %80 inhibisyon yapmıştır. Etanollü ekstrenin konsantrasyonla doğru orantılı olarak indirgeme kapasitesi artmıştır. Etanollü ekstrenin ve standart antioksidanların indirgeme kapasitesi sırasıyla BHT> etanollü ekstre> α-tokoferol> BHA olarak bulunmuştur. Etanollü ekstrenin kuvvetli süperoksit radikal süpürücü aktivitesi tespit edilmiş ve BHT ve α-tokoferol'den daha yüksek aktivite sergilemiştir. Süperoksit üretiminin % inhibisyonu, 100 µg/ml konsantrasyonlarda BHA ve etanollü ekstre için sırasıyla %87 ve %85 olarak bulunmuştur, aynı dozlardaki BHT (%26) ve α-tokoferol'den (%46) büyüktür. Süperoksit radikal süpürücü aktivite BHA> etanollü ekstre> α-tokoferol> BHT şeklinde sıralanmaktadır. Etanollü ekstre kuvvetli DPPH süpürücü aktivite göstermiştir. Etanollü ekstre ve standartların aktivitesi 120 µg/ml konsantrasyonda sırasıyla α-tokoferol (%96)> BHA (%95)> etanollü ekstre (%94)> BHT (%61) şeklindedir. Test sonuçlarına göre *A. officinalis*'in etanollü ekstresinin serbest radikal süpürme üzerinde dikkate değer bir etkisi bulunmuştur. Etanollü ekstre ve standartların metal süpürücü etkisi sırasıyla etanollü ekstre> BHA> α-tokoferol> BHT şeklindedir. Test sonuçları *A. officinalis* 'in etanollü

ekstresinin *in vitro* olarak çeşitli antioksidan sistemlerinde belirgin antioksidan etkiye sahip olduğunu göstermiştir¹¹⁶.

A. officinalis var. *robusta* yaprakları ile birlikte diğer bazı bitkilerin değişik kısımlarından polisakkaritler izole edilmiş ve polisakkaritlerin OH⁻ radikalleriyle meydana gelen soya fasülyesi lesitin lipozomlarının peroksidasyonunu inhibe etme yetenekleri araştırılmıştır. *A. officinalis* var. *robusta*'nın yapraklarından glukon ve 4-O-metilglukuronoksilan izole edilmiştir. Fentan reaksiyonu ile meydana gelen OH⁻ radikallerinin soya fasülyesi lesitin lipozomlarının peroksidasyonun nötral ve asidik polisakkaritlerle önlenmesi *in vitro* deneylerle gösterilmiştir. En yüksek lipit peroksidasyon inhibisyonu *A. officinalis* var. *robusta*'nın yapraklarından izole edilen glukuronoksilan ile % 30 olarak gözlenmiştir¹¹⁷.

Kurutulmuş tüm bitkinin etanollü/sulu (1:1) ekstresi 5 µg/ml konsatrasyonda neotetrazolium metodu ile değerlendirildiği zaman süperoksit anyonuna karşı zayıf bir aktivite göstermiştir¹¹⁸.

2.3.2.5. Antimikrobiyal Etkileri

2.3.2.5.1. Antifungal Etki

A. officinalis' in çiçek ve kökünün hekzan ekstreleri 3 mantara karşı test edilmiştir. Dirençli bir mantar olan *Aspergillus niger* dışında, *Candida albicans* (13.5-14.7 mm inhibisyon bölgesi çapı) ve *Saccharomyces cerevisiae* (14.9-14.7 mm)'ya karşı orta duyarlılıkta antifungal etki göstermiştir⁸⁵.

Kurutulmuş tohumların etanollü, sulu ve hekzan ekstreleri agar plağında 10.0 mg/ml konsantrasyonda *Candida albicans* ve *Candida tropicalis*' e karşı inaktif bulunmuştur¹¹⁹.

2.3.2.5.2. Antibakteriyel Etki

Türkiye'den *A. officinalis* ve *A. cannabina*'nın topraküstü kısımlarından hazırlanan ham metanol ve sulu ekstrelerinin antibakteriyel etkileri disk difüzyon yöntemi kullanılarak 52 bakteri türüne ait 137 suşa karşı araştırılmıştır. Hem *A. officinalis* hem de *A. cannabina*'nın sulu ekstreleri bu çalışmadaki herhangi bir bakteri türüne karşı antibakteriyel etki göstermemiştir. Bununla birlikte her iki türün metanollü ekstreleri sırasıyla 52 bakteriden 17'si ve 13'üne karşı inhibitör etki göstermiştir. *A. officinalis*, *A. cannabina*'ya göre bakteri türlerinin inhibisyonunda daha etkili bulunmuştur. 9 mm' den fazla inhibisyon bölgesi olan en belirgin etki *A. officinalis*'in metanollü ekstresi ile *Acidovorax facilis*, *Bacillus türleri*, *Bacillus subtilis*, *Chryseomonas luteola*, *Corynebacterium ammoniagenes*, *Enterobacter hormaechei*, *Kocuria rosea* ve *Moraxella catarrhalis*'e karşı tespit edilmiştir. Çalışmada iki *Althaea* türünün de antibakteriyel aktivite gösterdiği bulunmuştur⁹⁰.

Bazı bitki tentürlerinin *Escherichia coli* kullanılarak antibakteriyel etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, test edilen 16 ekstreden birisi olan *A. officinalis* kontrole göre 2-3 kat daha etkili bulunmuştur¹²⁰.

A. officinalis ile birlikte birkaç bitkinin ekstresinin periyodontopatik bakterilere karşı antibakteriyel aktivitesi araştırılmıştır. *A. officinalis* kökünün metanollü ekstresinin inhibitör etkiye sahip olduğu görülmüştür. Metanollü ekstrenin *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella spp.* ve *Actinomyces* türlerine karşı aktif olduğu bulunmuştur. Çalışılan 12 türün 9'una karşı MIC değeri 3125 mg/l'den küçük bolarak bulunmuştur. Dekoksiyonunun daha yüksek MIC değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuç peridontal profilakside *A. officinalis*'in kullanılabileceğini göstermiştir¹²¹.

İran'da geleneksel tedavide kullanılan bazı tıbbi bitkilerin 11 bakteri türüne karşı antibakteriyel etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, *A. officinalis* çiçekleri *Pseudomonas fluorescens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermis* ve *Bacillus cereus*'a karşı 10-14 mm, *Bordetella bronchiseptica* ve *Micrococcus luteus*'a karşı 7-9 mm inhibisyon göstermiştir. *A. officinalis* kökü *Bordetella bronchiseptica*'ya karşı 10-14 mm, *Bacillus cereus*'a karşı ise 7-9 mm inhibisyon yapmıştır¹²².

A. officinalis'ın çiçek ve kökünün hekzan ekstreleri 4 Gram-pozitif ve 3 Gram-negatif bakteriye karşı test edilmiştir. Dirençli Gram-negatif bakteri *Klebsiella pneumoniae* dışında tüm bakterilere karşı iyi biyolojik etki tespit edilmiştir. Çiçek ve kök ekstrelerine karşı en duyarlı bakteriler sırasıyla *Bacillus subtilis* (21.7-18.9 mm), *Staphylococcus epidermis* (17.3-17.7 mm), *Staphylococcus aureus* (18.4-16.8 mm) ve *Escherichia coli* (15.9-16 mm)' bulunmuştur. *Enterococcus faecalis* (12.3-11.1 mm) ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya (14.5- 10.9 mm) orta duyarlılık

göstermişlerdir. Antimikrobiyal etkinin, bitkinin yüksek yağ asidi içeriğinden kaynaklandığı düşünülmüştür⁸⁵.

A. officinalis'in *Pseudomonas aureginosa*, *Proteus vulgaris* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel etkisi gösterilmiştir¹²³.

Kurutulmuş *A. officinalis* tohumlarının etanol, hekzan ve su ekstraktları 10.0 mg/ml konsantrasyonda *Corynebacterium diphtheriae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus viridans*'a karşı inaktif bulunmuştur¹¹⁹.

A. officinalis çiçeğinin, yaprağının ve kökünün %95 etanollü ekstresi agar plağında *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı inaktif bulunmuştur¹²⁴.

2.3.2.5.3. Antiviral Etki

Kurutulmuş tüm bitkinin etanollü ekstresi, hücre kültüründe değişik konsantrasyonlarda adenovirüs, coxsackie B2 virüs, Herpes virüs tip 1, kızamık virüsü, poliovirüs 1 ve Semlicki-Forest virüse karşı inaktif bulunmuştur¹²⁵.

Kurutulmuş yaprağın sulu ekstresi, hücre kültüründe %10 konsantrasyonda Herpes virüs tip 2, influenza virüs A₂ (Manheim 57), poliovirüs 11 ve çiçek virüs A'ya karşı inaktif olarak belirlenmiştir¹²⁶.

2.3.2.6. Antiprotozoal Etkileri

2.3.2.6.1. Antileşmanyal Etki

İran'da kütanöz leşmanyanın (şark çıbanı) tedavisi için çift kör, randomize klinik bir çalışma yapılmıştır. Şark çıbanı bulunan 171 hastayı rastgele 86 ve 85 kişi olarak 2 gruba ayırmışlardır. 1. gruba ardışık 5 gün boyunca Z-HE adı verilen *Althaea rosa*, *Althaea officinalis* ve Leguminosae, Faliaceae, Malvaceae ve Lythraceae familyalarının üyelerine ait bitki karışımlarının siyah lapası, lezyonların üzerini kaplayacak şekilde uygulanmış, ilaveten ardışık 20 gün boyunca intramusküler olarak 0.5 ml steril tuzlu su plasebo amaçla enjekte edilmiştir. 2. gruba meglumin antimoniat çözeltisi (Glucantime®) ardışık 20 gün boyunca intramusküler olarak 15-20 mg/kg/gün olarak enjekte edilmiş, ilaveten ardışık 5 gün boyunca topikal plasebo olarak saf vazelinin aktif kömür tozuyla karıştırılmasıyla elde edilen siyah lapa lezyonlara uygulanmıştır. Tedaviden 6 hafta sonra tüm hastalar klinik olarak değerlendirilmiştir. Tam tedavi, lezyonların tamamen iyileşmesi ve reepitilazasyonu ile tanımlanmış klinik iyileşme; kısmi tedavi, infiltrasyonun azalması, eritemin ve lezyonlarının ölçüsünün küçülmesi ile tanımlanmış kısmi klinik iyileşme; başarısızlık, lezyonlarda herhangi bir değişikliğin olmaması ya da lezyonların daha kötüye gitmesi şeklinde tanımlanmıştır. Z-HE ile tedavi edilmiş 1. grupta tam tedavi %74.4, kısmi tedavi %11.6 ve başarısızlık %14 olarak gözlenmiştir. Glucantime ile tedavi edilen 2. grupta tam tedavi %27.1, kısmi tedavi %14.1 ve başarısızlık %58.8 olarak gözlenmiştir. 1. grup için 64 hastada tam iyileşme, 10 hastada kısmi iyileşme, 12 hastada başarısızlık; 2. grup için 23 hastada tam iyileşme, 12 hastada kısmi iyileşme ve 50 hastada başarısızlık görülmüştür. Bu bitkisel ekstrenin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, konakçının hücrel bağışıklığını arttırdığı düşünülmüştür¹²⁷.

2.3.2.7. Antimelanosit Etkileri

Kobayashi ve arkadaşları tarafından bir çalışmada, ET-1 (Endotelin-1) bağımlı melanosit aktivasyonunda *A. officinalis* kök ekstresinin inhibisyon mekanizması araştırılmıştır. 5 nM ET-1, normal insan keratinositlerindeki (NHMC) hücre içi kalsiyum seviyesini belirgin derecede arttırmıştır. *A. officinalis* ekstresi ile yapılan ön tedavi ET-1 bağımlı NHMC'deki hücre içi kalsiyum artışını ve ET-1 bağımlı melanosit çoğalmasını kuvvetli bir biçimde ortadan kaldırmıştır. Bulgular NHMC'deki ET-1 faaliyetini, ET-1 bağımlı kalsiyum mobilizasyonunu, IP₃ (İnositol 1,4,5- trifosfat) üretiminin modifikasyonu olmadan baskılayarak inhibe ettiğini, bu da ekstrenin beyazlatıcı ajan olarak yararlı olacağını göstermiştir¹²⁸.

2.3.2.8. Hipoglisemik Etki

Liliaceae, Amaryllidaceae, Dioscoreaceae, Orchidaceae, Saxifragaceae, Malvaceae ve Plantaginaceae familyalarına ait bitkilerden elde edilen 20 suda çözünebilir müsilaj *in vivo* olarak hipoglisemik etkileri için araştırılmıştır. En yüksek aktivite Malvaceae familyasına ait bitkilerden izole edilen müsilajda gözlenmiştir. *A. officinalis* kökünden izole edilen Althaea-müsilaj O, dikkate değer bir hipoglisemik aktivite göstermiştir¹²⁹.

2.3.2.9. Fagositik Etki

A. officinalis'ten elde edilen polisakkarit immunostimulan etkisi için BDF-1 farelere değişik dozlarda intraperitoneal olarak enjekte edilmiş ve etki gecikmiş tip hipersensitivite cevap testi ile değerlendirilmiştir. Polisakkaritin hücrel immün cevabı stimule etmediği, bununla beraber fagositözu stimüle ettiği belirlenmiştir¹³⁰.

A. officinalis kökünden hazırlanan ekstrenin fagositozisi, ilaveten insan nötrofillerinden oksijen radikalleri ve lökotrienlerin salınımını stimule ettiği bildirilmiştir¹³¹.

2.3.2.10. Lipidemik Etki

A. officinalis'in çiçeklerinden hazırlanan sulu ekstrenin lipidemide üzerine etkisi *in vivo* olarak sıçanlarda araştırılmıştır. Sulu ekstrenin 1 ay süresince oral olarak verilmesinden sonra, kan lipid profili ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmiştir. Serum HDL kolesterol seviyesi tüm tedavi gruplarında %9.9 ile %26.9 arasında artmıştır. Ekstre 50 mg/kg vücut ağırlığı dozunda verildiğinde feçes, kolesterol ve triaçilgliserol düzeyinde herhangi bir farklılık görülmezken, serum HDL kolesterol düzeyinde belirgin bir artış meydana gelmiştir. Doz 500 mg/kg'a yükseltildiğinde feçes su içeriğinde belirgin bir düşüş (%14.6), karaciğer enzimlerinde ise genel bir düşüş gözlenmiştir. Kullanılan tüm dozlarda SGOT seviyelerinde belirgin bir düşüş (%28.5-%39) , SGPT seviyelerinde de benzer sonuçlar kaydedilmiştir. ALP için sadece 50 mg/kg dozda belirgin bir düşüş (%28.7) gözlenmiştir¹¹⁰.

2.3.2.11. Antiülser Etki

A. officinalis çiçeklerinin sulu ekstresi, antiülser etkisi için sıçanlarda etanolün neden olduğu gastrik ülserle karşı değerlendirilmiştir. Kullanılan tüm dozlarda (50, 100, 250 mg/kg vücut ağırlığı) belirgin antiülser etki gözlenmekle birlikte, kontrol grubuna kıyasla 250 mg/kg dozda referans ilaç olan simetidin'e göre daha iyi gastroprotektif koruma gözlenmiştir¹¹⁰.

A. officinalis'te bulunan favonoitlerden bir tanesi olan hipoletin-8-glukozit'in sıçanlarda antiülser aktivite gösterdiği bildirilmiştir¹³².

2.3.2.12. Antiplatelet Etki

A. officinalis çiçeklerinin sulu ekstresi, antiplatelet etkisi için *in vitro* olarak adenosin S'-difosfat (ADP) nedenli platelet agregasyon testikullanılarak araştırılmıştır. Zaman bağımlı platelet agregasyon inhibisyonu 500 µg/ml konsantrasyonda ispat edilmiştir ve ön inkübasyondan 10 dk sonra etki belirgin olarak gözlenmiştir (%72)¹¹⁰.

2.3.2.13. Antikompleman Etki

Yamada ve arkadaşları tarafından insan serumunda *in vitro* olarak yapılan bir çalışmada polisakkaritler antikompleman etki göstermişlerdir¹³³.

2.3.2.14. Sitotoksik Etki

A. officinalis'in çiçek, yaprak ve kökünden hazırlanan sulu ekstreler hücre kültüründe %10 konsantrasyonda Hela hücrelerine karşı inaktif bulunmuştur¹²⁶.

2.3.3. Etki ve Kullanılış

2.3.3.1. Dahili Kullanılış

A. officinalis'in kök, yaprak ve çiçeklerinde müsilaj bulunmaktadır. Müsilajların antitussif etkiye sahiptir. Bundan dolayı ağız ve farenksin mukoz membranlarının irritasyonunda ve bununla ilişkili kuru öksürükte, öksürük şiddeti ve sayısını hafifletici olarak kullanılmaktadır. Müsilaj mukus ve tükürük üretimini arttırarak, bu yolla solunum yolu öksürük reseptörlerini (5-HT₂ reseptörleri) baskılamakta ve öksürük başlangıcından sorumlu olan diğer anatomik yapıları (epifarengeal sinir grupları) koruyup kaplamaktadır. Ramnogalakturonan'ların öksürük baskılayıcı etkisinin bronkodilatasyondan bağımsız olduğu bulunmuştur^{64,96-98}. Bitkinin kökü taşıdığı müsilajdan dolayı, kuru öksürüğün tedavisinde sulu soğuk maseratı, infüzyon ve dekoksasyonu veya şurubu şeklinde kullanılmaktadır^{1,3,33,34,36,134,135}. Bitkinin yaprağı (*Althaeae folium*) Alman Komisyon E monografında ve Alman standart lisansında çay olarak yer almakta, ağız ve boğaz mukoz membranının irritasyonu ve bununla ilişkili kuru öksürüğün hafifletilmesinde önerilmektedir^{1,52}. Ancak yaprak müsilajları üzerine yapılmış yeterince klinik çalışma bulunmamaktadır.

A. officinalis kökünün sulu ekstresi doku hücreleri üzerinde biyoadeziv bir katman oluşturarak (müsilajenöz etki) koruyucu bir tabaka oluşturmaktadır¹⁰⁶. Bu etkisine dayanarak oral, farengeal ve gastrik mukozanın enflamasyonunda (gastroenterit, peptik ve duodenal ülserler ve ülseratif kolit gibi) yatıştırıcı olarak kökün sulu soğuk maseratı, tentürü, şurubu, soğuk infüzyonu ve dekoksasyonu kullanılmaktadır^{1,33-36,136-138}.

A. officinalis yaprak ve kökü mukosiliyer aktiviteyi inhibe ederek fagositozisi stimule etmekte^{34,130,131} ve insan nötrofillerinden serbest oksijen radikalleri ve lökotrienlerin salınımını stimüle etmektedir¹³¹.

2.3.3.2. Harici Kullanılış

A. officinalis'in sulu ekstresi enflamatuvar deri rahatsızlıklarında etkili bulunmuştur¹⁰⁸⁻¹¹⁰. Bitkinin flavonoidleri izole edilerek yapılan çalışmalarda, flavonoidlerin antienflamatuvar aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir^{103,112-114}. Bu etkilere dayanarak, *A. officinalis* kökü emolien ve yara iyileştirici etkilerinden dolayı topikal olarak lapa, krem veya merhem formunda ekzema, dermatit ve frönkölözis'te kullanılmaktadır^{1,35,36}.

A. officinalis kökünün soğuk infüzyonu *Streptococcus* bakterilerinden kaynaklanan boğaz enfeksiyonlarında tercih edilmektedir¹³⁹. Farenksin enflamasyonu için gargara veya ağızsuyu olarak kullanılmaktadır^{1,35,36}.

2.3.4. Veriliş Yolları ve Dozu

A. officinalis yaprak ve kökünden hazırlanan değişik hazırlama şekilleri birçok farmakope, kodeks, monograf ve kitaplarda yer almaktadır. Şurubu, sulu soğuk maseratı, çayı, infüzyonu dahilen; merhemi, kremi, lapası veya ağız suyu haricen kullanılmaktadır. Çeşitli farmakope, kodeks, monograflarda ve kitaplarda yer alan hazırlama şekilleri şöyledir:

Alman Komisyon E, başka türlü reçete edilmediği takdirde *A. officinalis* yaprağı için günlük dozu 5 g drog, veriliş yolunu da dahili olarak doğranmış drogun infüzyonu ve diğer galenik preparatları olarak tanımlamıştır. *A. officinalis* kökü için günlük dozu 6 g drog, dahili yoldan pulverize drogun infüzyonu veya diğer galenik preparatları olarak tanımlamıştır. Kökün şurubunu ise tek doz 10 g olarak belirtmiştir³⁴.

Genişletilmiş Alman Komisyon E ilave kullanımlar bildirmiştir. 2-5 g kök droğu üzerine 150 ml soğuk su ilave edilerek 30 dk boyunca sık sık karıştırılarak soğuk maserasyonu hazırlanır. İçilmeden önce süzülür ve ısıtılır. Günde 3 defaya kadar içilebilir. 1:1 sulu ekstrenin (g/ml) dozu günde 2-5 ml'dir, günde 3 defaya kadar içilebilir. 1:5 tentür (g/ml) günde 3 defaya kadar içilebilir. 3.5-5.0:1 katkısız kuru ekstrenin (h/h) dozu 0.4-0.6 g' dır ve günde 3 defaya kadar içilebilir. 2.3-3.2:1 katkısız sıvı ekstrenin (h/h) dozu 0.6-0.9 g'dır ve günde 3 defaya kadar içilebilir⁵².

ESCOP Monografları, kuru öksürük ve oral veya farengeal irritasyon için yetişkin tek dozunu sulu soğuk maseratı için 0.5-3 g drog ya da 2-8 ml şurup olarak önermektedir. Gerekli olduğu takdirde günlük doz 15 g droğa eşit doza çıkarılabilir. Gastrointestinal irritasyon için 3-5 g sulu soğuk maserat günde 3 defaya kadar içilebilir³³.

British Herbal Compendium kurutulmuş kökü günde 3 defa 2-5 g veya soğuk infüzyon olarak, %25 etanoldeki 1:5 oranındaki tentürünü ise 5-15 ml önermektedir. %5-10'luk merhem veya kremi harici olarak önermektedir³⁵.

The British Pharmaceutical Codex (1949)'te *A. officinalis* şurubu kayıtlıdır ve günlük dozu 2-8 ml' dir. Şurubun hazırlanışı: 40 g *Althaeae radix* 560 ml suda 12 saat masere edilir, ardından filtre edilir.

Filtratta 900 g sukroz çözölür ve kaynayıncaya kadar ısıtılır, sonra soğutulur. Buharlaştırmayla kaybolan su yerine konur ve en sonunda 2.5 ml kloroform ilave edilir³⁷.

The British Pharmacopoeia günlük dozu hem kök hem yaprak için kuru bitki materyalini 2-5 g olarak günde 3 defa tavsiye etmektedir¹³⁴.

VIth. Hungarian Pharmacopoeia Volume III ve IV (1970) kurutulmuş kökün ortalama tek dozunu 0.50-1.00 g, ortalama günlük dozunu 1.5-5.0 g olarak bildirmiştir^{140,141}.

Tablo 2: Çocuklar için VIth. Hungarian Pharmacopoeia Volume III ve IV (1970)' de kayıtlı dozlar^{93,140,141}

Çocukların Yaşı	Tek Doz (g)	Günlük Doz (g)
1 yaş	0.12	0.6
3 yaş	0.2	1.0
6 yaş	0.3	1.5
9 yaş	0.5	2.5
12 yaş	0.6	3.0
15 yaş	0.8	4.0

Başka bir kaynakta yetişkinler için 6 g kurutulmuş kök veya 10 g şurup olarak bildirilmiştir. Çocuklar için dozu aşağıda Tablo 3'de verilmiştir¹⁴².

Tablo 3: *A. officinalis*'in çocuklar için doz tablosu

Çocuk yaşı	Kurutulmuş Kök (g)	Şurup (g)
0-1 yaş	-	-
1-4 yaş	1.5-3 g	2-4 g
4-10 yaş	3-4 g	4-6 g
10-16 yaş	4-6 g	6-10 g

Çek Farmakopesi (2005) üst solunum yolları enflamasyonunun tedavisinde tek doz 0.5-3.0 g, günlük doz 15.0 g; gastrointestinal enflamasyonun tedavisinde tek doz 3.0-5.0 g, günlük doz 6.0-15.0 g olarak tanımlanmıştır. Soğuk maserattan *Althaeae* şurubu hazırlanmaktadır. Şurubun günlük dozu tanımlanmamıştır. Şurubun hazırlanışı: 25 g *Althaeae* kökü 10 g %96'lık etanol ve 400 g saf su karışımında 2 saat masere edilir, 360 g soğuk maserata 640 g sukroz ilave edilir. Ürün metilparaben ile stabilize edilir¹³⁶.

Avusturya Farmakopesi (1990), *Althaeae* kökünün maseratını tek doz 1 bardak için 1.5 g olarak önermektedir. Şurubun hazırlanışı: 5 kısım kökün 110 kısım saf su içerisinde 2 saat masere edilmesi şeklindedir. Filtrasyondan sonra 100 kısım filtrat 160 kısım sukroz ile kaynatılır. Son olarak koruyucuların etanollü çözeltisi ilave edilir. Şurup dozu hakkında bir bilgi verilmemiştir^{93,143}.

Alman İlaç Kodeksi (2004), *Althaea* şurubunu günde 5-10 ml önermektedir. Şurubun hazırlanışı: 20 kısım kök 450 kısım saf suda karıştırarak 2 saat masere edilir. Maserat ölçülür ve 1 kısım maserata 1.78 kısım sukroz ilave edilir ve karıştırarak 50°C' de çözülür. Kısa süre kaynatılır. Son olarak koruyucuların etanollü çözeltisi ilave edilir¹³⁵.

Polonya Farmakopesi (2002), *Althaea* şurubunun tek dozunu 10-30 g olarak önermektedir. Şurubun hazırlanışı: 5 kısım kök 1 kısım etanol (760 g/L) ve 40 kısım saf su ile 3 saat karıştırma olmadan masere edilir. Elde edilen maserat 64 kısım sukroz ve 0.1 kısım benzoik asitte çözülür. Kısa süre kaynatılır¹⁴⁴.

2 g ince doğranmış yaprak (1 tepeleme dolu çay kaşığı) üzerine soğuk su ilave edilir, sık sık karıştırılır ve bekletilir, 1-2 saat sonra süzülür. Günde birkaç kez bir bardak içilir. 3-10 g ince kesilmiş kök üzerine soğuk su ilave edilir ve oda sıcaklığında 30 dk ara ara karıştırılarak masere edilir, daha sonra çay süzgecinden veya ince bir parça kumaştan geçirilerek süzülür⁴⁵.

Oral veya farengeal irritasyon için gargara, 2 g *A. officinalis*'in 1 bardak soğuk suda 2 saat bekletilmesiyle hazırlanır¹.

Üriner sistem enfeksiyonu için 6 g *Arctostaphylos uva ursi* yaprağı, 6 g *A. officinalis* kökü, 2 g *Taraxacum officinale* yaprağı ve 500 ml su demlenir ve süzülür. 24 saat soğutulduktan sonra enfeksiyonun şiddetine göre günde 6 defa yarım veya bir bardak olarak tüketilebilir¹⁴⁵.

A. officinalis'in kökünden hazırlanan infüzyonu ve dekoksasyonunun günlük dozu 2-5 g'dır ve günde 3 defa tüketilebilir. Kökün tentürünün günlük dozu 2-5 ml' dir ve günde 3 defa tüketilebilir¹³⁸.

A. officinalis'in günlük dozu 6 g kök veya 5 g yapraktır. Çayını hazırlamak için 10-15 g drog 150 ml soğuk suda 90 dk bekletilir ve sonra içilmek üzere ısıtılır. Günde birkaç bardak alınabilir. Şurubun dozu 10 g'dır¹⁴⁶.

A. officinalis'e Avrupa ve Amerika'da tat vermesi için izin verilmiştir¹.

2.3.5. Preparatları

A. officinalis'in hem kökü hem yaprağı preparatlarda kullanılmakla beraber, yaprak drogları preparatlarda kök droglarına göre daha az yer almaktadır. Türkiye'deki preparatlarda bitkinin çiçeği de bulunmaktadır.

2.3.5.1. Yurtdışındaki preparatları

2.3.5.1.1. Bitkiyi tek olarak içeren preparatlar

Primadrill solüsyon® (Pierre Fabre Laboratuvarları, Fransa): Aktif bileşen olarak *A.officinalis* yaprağının %1'lik infüzyonunu içermektedir¹⁴⁷. Ağız boşluğu veya farenksin enfeksiyonunda topikal analjezik olarak kullanılmaktadır¹⁴⁸.

Phytohustil şurup® (Steigerwald Arzneimittelwerk, Almanya): *A. officinalis* kökünü aktif bileşen olarak içermektedir. Çocuklar ve yetişkinler için öksürük şurubu olarak kullanılmaktadır¹⁴⁹.



Şekil 66: Phytohustil® şurup

2.3.5.1.2. Bitkiyi karışım halinde içeren preparatlar

Menaderm Clio® (Menarini Laboratuvarı, Barselona, İspanya): Kremin her bir gramı 0.25 mg beklometazon dipropiyonat, 30 mg kliokinol, 1 mg *A. officinalis* ekstresi, metilparaben, vazelin, sorbitol, propilenglikol, disodyum edetat ve diğer yardımcı maddeleri içermektedir¹⁵⁰. Enfekte deri rahatsızlıklarında kullanılır¹⁵¹.



Şekil 67: Menaderm Clio®

Menaderm Simple® (Menarini Laboratuvarı, Barselona, İspanya): Kremin her bir gramı 0.25 mg beklometazon dipropiyonat, 1 mg *A. officinalis* ekstresi, metilparaben, propilparaben, vazelin, sorbitol ve diğer yardımcı maddeleri içermektedir¹⁵⁰. Enfekte deri rahatsızlıklarında kullanılır¹⁵².



Şekil 68: Menaderm Simple®

Method Squeaky Green Diaper Cream® (Method Products, San Francisco, Amerika Birleşik Devletleri): %10 Çinkoksit, *Althaea officinalis* ekstresi, kaprılık/kaprik trigliseritler, setil alkol, setil hidroksietilsellüloz, desilen glikol, dimetikon, gliserin, *Helianthus annuus* (sunflower) çekirdeğinin yağı, *Oryza sativa* (rice) kepek ekstresi, *Oryza sativa* (rice) tohum yağı, fenoksietanol, polisorbata 60, sorbitan stearat, su, ksantan gum içermektedir¹⁵³. Bebek bezi kremidir.



Şekil 69: Method Squeaky Green Diaper Cream®

Pommade Dexalta®: Deksametazon asetat 0.05 mg, *Althaea officinalis*’ın 20 g sulu ekstresi, 5 g. Vazelin®, q.s.p.100 g lanolin içermektedir ve enflamatuvar deri hastalıklarında kullanılmaktadır¹⁰⁹.

Tonsilgon veya Imupret® oral damla (Bionorica, Almanya): İçeriği marshmallow kökü (*Althaea radix*), chamomille çiçeği (*Matricariae flos*), yarrow herb (*Millefolii herba*), oak bark (*Quercus cortex*), walnut yaprakları (*Juglandis folium*), horsetail herb (*Equiseti herba*) ve dandelion herb (*Taraxaci herba*) bitkileridir. Solunum yolu rahatsızlıklarında önerilmektedir¹⁰⁴.



Şekil 70: Tonsilgon® damla

Heumann Bronchialtee Solubifix T® toz (Lichtenstein Pharmazeutica, Almanya): İçeriği *A.officinalis*, liquorice (*Glycyrrhiza glabra*), primula kökü (*Primula officinalis*), anise oil (*Pimpinella anisum*), thyme oil (*Thymus vulgaris*). Solunum yolu rahatsızlıklarında endikedir¹⁵⁴.



Şekil 71: Heumann Bronchialtee Solubifix T®

Natusor Farinol® (Sorio Naturel, İspanya): İçeriği agrimony (*Agrimonia eupatoria*), *A.officinalis*, sage (*Salvia officinalis*), thyme (*Thymus vulgaris*), *Plantago lanceolata*. Ağız ve boğaz rahatsızlıklarında endikedir¹⁵⁵.



Şekil 72: Natusor Farinol®

2.3.5.2.Türkiye'deki Preparatları

A. officinalis'i ülkemizde tek olarak içeren preparat yoktur. Bitkiyi karışım halinde içeren preparatlar mevcuttur.

Aksu Vital firmasına ait, Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı'ndan onaylı Avicenna Balsam Cucumber kapsül® isimli bir gıda takviyesi mevcuttur. Her 1 kapsülde 210 mg kudret narı tozu, 11.5 mg oğul otu ekstresi, 46 mg oğul otu tozu, 50 mg fesleğen, 50 mg meyan kökü, 48 mg polen, 42 mg papatya, 30 mg propolis, 5.3 mg sarı kantaron ekstresi, 21.2 mg sarı kantaron tozu, 16 mg hatmi çiçeği içerdği bildirilmiştir. Gastrit, reflü, hazımsızlık gibi mide rahatsızlıklarının giderilmesinde destekleyici olarak günde 2 defa 2'şer kapsül önerilmektedir¹⁵⁶.



Şekil 73: Avicenna Balsam Cucumber kapsül®

DMG İtalya firması tarafından İtalya'da üretimi yapılan, DMG Türkiye firması tarafından ithal edilen Gastrotuss 500 ml Şurup® ve Gastrotuss Monodoz 10x20 ml saşe® formları içeriğinde *A. officinalis* ihtiva etmektedir¹⁵⁷.



Şekil 74: Gastrotuss şurup®

Gastrotuss şurup® ve Gastrotuss Monodoz saşe® nin bileşiminde D-pantenol, simetikon, sodyum bikarbonat, magnezyum aljinat, hatmi kökü ekstresi ve *Papaver rhoeas* ekstresi, yardımcı madde olarak sodyum hidroksit, eritrosin, deiyonize su, sodyum propil hidroksibenzoat, fruktoz, çinko oksit, bal, ksantan zamlının bulunduğu bildirilmiştir. Mekanik etkisi ile gastroözofajial reflü semptomlarının, özofajitin, ses kısıklığının, rinofarengeal yanmanın, disepitilizasyonun ve epitel dokunun yenilenmesine yardımcı olarak oral yoldan kullanımı önerilmektedir. Şurup yetişkinlerde yemeklerden sonra ve uykudan önce 20 ml; 12 yaşın altındaki çocuklarda yemeklerden sonra ve uykudan önce 10-20 ml önerilmektedir. Saşe (poşet) yetişkinlerde yemeklerden sonra ve uykudan önce bir poşet (20 ml); 12 yaşından küçük çocuklarda yemeklerden sonra ve uykudan önce bir veya yarım poşet önerilmektedir¹⁵⁷.

Otacı Diyet Oka Mentol ve Otacı Oka Mentol pastiller® içeriğinde başka diğer etkin maddelerle birlikte *A. officinalis* çiçeğini ihtiva etmektedir¹⁵⁸.



Şekil 75: Otacı Oka Mentol® pastiller

Aes Farma firmasına ait Refend tablet® içeriğinde başka etkin maddelerle birlikte 5 mg *A. officinalis* çiçeği içermektedir¹⁵⁸.

DMG (İtalya) firmasına ait Immunotrofina boğaz spreyi® içeriğinde etkin madde olarak *Papaver rhoas* sıvı ekstresi, *A.officinalis* kökünün sıvı ekstresi ve arı balı içermektedir. Bu sprey kayganlaştırıcı özelliği sayesinde çocuklarda ve yetişkinlerde görülen kuru öksürüğün semptomatik tedavisine yardımcı olarak önerilmektedir¹⁵⁸.



Şekil 76: Immunotrofina boğaz spreyi®

American Cranberry Fruit Extract Plus Select Herbs kapsül® içeriğinde 250 mg Cranberry fruit (Kırmızı yabanmersini) ekstresi, 75 mg Cornsilk (Mısır püskülü), 50 mg Uva Ursi (Ayı üzümü), 50 mg Parsley leaf (Maydanoz) ve 25 mg Marshmallow root (Hatmi kökü) ihtiva etmektedir¹⁵⁸.

Kidney Support with Uva Ursi kapsül® 140 mg Uva Ursi leaf (Ayı üzümü) ekstresi, 70 mg Junniper Berries (Ardıç meyvesi), 70 mg Buchu leaf (Parmak otu), 70 mg Parsley leaf (Maydanoz), 70 mg Marshmallow root (Hatmi kökü), 70 mg Ginger root (Zencefil) içermektedir. Antiseptik özellikleri nedeniyle üretrit, sistit gibi idrar yolu rahatsızlıklarında gıda takviyesi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir¹⁵⁸.

2.3.6. İlaç Etkileşimi ve Diğer Etkileşimler

A. officinalis aynı zamanda alınan diğer ilaçların emilimini geciktirebilir veya azaltabilir^{1,33}.

Hayvan deneylerindeki hipoglisemik etkisine dayanarak, *A. officinalis* hipoglisemik ilaçların etkisini artırabilir^{1,129}.

Klinik deneylere ve teorik bilgilere dayanarak *A. officinalis* topikal steroidlerin antienflamatuvar etkisini artırabilir¹.

2.3.7. Uyarılar ve Advers Etkiler

Bilinen bir yan etkisi yoktur^{34,103}. Bununla beraber dikkat edilmesi gereken birkaç durum vardır.

İnsan verileri olmamakla beraber *A. officinalis*'in hayvanlarda hipoglisemik etki gösterdiği rapor edilmiştir¹²⁹. Bu yüzden hipoglisemik ilaçlar kullanan hastaların dikkatli kullanması gerekmektedir. Ayrıca kan glukoz seviyesini düşürüp hipoglisemiye neden olabilir¹.

A. officinalis şurubunun şeker içeriğine diyabetik hastalar dikkat etmelidir^{34,146}.

Literatürde herhangi bir rapor veya çalışma olmamakla beraber anektot olarak *A. officinalis*'e karşı alerjik reaksiyonlar ve aşırı duyarlılık rapor edilmiştir¹.

A. officinalis aynı zamanda alınan diğer ilaçların emilimini azaltabileceği için, *A. officinalis* kullanımından saatler önce veya sonra diğer ilaçlar kullanılmalıdır¹.

2.3.8. Gebelik ve Laktasyon

Gebelik ve laktasyon dönemi ile ilgili yeterli veri yoktur^{1,33}. Bununla beraber doktora danışılmadan kullanılmamalıdır^{33,103}.

2.3.9. Kullanım süresi

Herhangi bir kayıt bulunmamakla beraber 2 aydan fazla kullanılmamalıdır¹⁰³.

2.3.10. Dikkat gerektiren işler

Araç ve makine kullanımı gibi dikkat gerektiren işler üzerinde etkisi bilinmemektedir^{33,103}.

2.3.11. Doz aşımı

Toksik etkiler rapor edilmemiştir³³.

2.3.12. Saklama

Drog böcek ve ışık kaynaklarından korunmalıdır¹⁴⁶.

2.3.13. Toksisite

Herhangi bir kayıt bulunmamaktadır¹⁰³.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Materyal temini için Adana ve Ankara'da bulunan 14 ayrı aktardan numune alınmıştır. Aktardan alınan örneklerden Adana-10, Ankara-1, Ankara-3 ve Ankara-4 numuneleri paket halinde satılırken (Şekil 77-80), diğer numuneler açıkta satılmaktadır. Çalışma sırasında materyal olarak kullanılan aktar numunelerinin numaraları, alındıkları il, semtler ve örnek alınma tarihleri Tablo 4'te verilmiştir.

Morfolojik ve anatomik özellikleri türe özgü olarak belirlemek için *Althaea officinalis*'in doğal olarak yetiştiği bölgeden örnek toplanmıştır. Materyallerden hazırlanan herbaryum örnekleri, Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu'nda (GAZI) saklanmaktadır.

Örneğin toplandığı lokalite şöyledir:

C3 Burdur: Bucak, Kentsel Sağlık Ocağı yakını, 900-1000 m, nehir kıyısı, 25.08.2005 (M.E. Uzunhisarcıklı 2122).

Tez çalışmalarında kullanılan bitkisel materyallerin toplanması ve teşhisindeki katkılarından dolayı Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet Erkan UZUNHİSARCIKL'I'ya teşekkürlerimizi sunarız.

Tablo 4: Çalışma sırasında materyal olarak kullanılan aktar numunelerinin alındığı merkezler ve alınma tarihleri

Numunelerin alındığı il	Numunelerin alındığı semtler	Numunelerin alındığı tarih
Adana-1	Adana-Saydam Caddesi	21.11.2012
Adana-2	Adana-Saydam Caddesi	21.11.2012
Adana-3	Adana-Saydam Caddesi	21.11.2012
Adana-4	Adana-Saydam Caddesi	21.11.2012
Adana-5	Adana-Saydam Caddesi	21.11.2012
Adana-6	Adana-Saydam Caddesi	21.11.2012
Adana-7	Adana-Saydam Caddesi	21.11.2012
Adana-8	Adana-Saydam Caddesi	21.11.2012
Adana-9	Adana-Saydam Caddesi	21.11.2012
Adana-10	Adana-Real AVM	04.11.2012
Ankara-1	Ankara-Kızılay	22.11.2012
Ankara-2	Ankara-Kızılay	22.11.2012
Ankara-3	Ankara-Kızılay	22.11.2012
Ankara-4	Ankara-Cebeci	23.11.2012



Şekil 77: Adana-10 numunesi



Şekil 78: Ankara-1 numunesi



Şekil 79: Ankara-3 numunesi



Şekil 80: Ankara-4 numunesi

3.2. Farmakope Analizleri

Analizler Avrupa Farmakopesi 7.3'te yer alan "Althaeae radix" ve "Althaeae folium" monograflarına göre yapılmıştır²⁹.

3.2.1. Morfolojik Analiz

Aktarlardan alınan numuneler tartılarak ağırlıkları tespit edilmiştir (Tablo 5). Numuneler beyaz bir karton üzerine dökülerek homojen bir şekilde karıştırılmıştır. Ardından, numunelerin içerdiği değişik kısımlar birbirinden ayrılarak morfolojik olarak incelenmiş, droğa ait olmayan maddelerin oranları belirlenmiş ve fotoğrafları Sony Cybershot 12.1 fotoğraf makinası ile çekilmiştir.

Tablo 5: Numunelerin ağırlıkları

Numune no	Ağırlık(g)	Numune no	Ağırlık(g)
Adana-1	93.83	Adana-8	45.79
Adana-2	49.59	Adana-9	46.60
Adana-3	67.88	Adana-10	27.86
Adana-4	41.02	Ankara-1	32.70
Adana-5	50.81	Ankara-2	35.29
Adana-6	44.90	Ankara-3	31.41
Adana-7	51.52	Ankara-4	36.36

3.2.2. Mikroskopik Analiz

Öncelikle doğadan topladığımız ve örnek drog olarak kullandığımız *A. officinalis* örneklerinin karakteristik elemanlarının belirlenmesi için mikroskopik incelemeler yapılmıştır. Bunun için doğadan toplanmış *A. officinalis* örneklerinin yaprak ve kökü mikroskopik analiz için toz haline getirilmiştir. Toplu iğne ucu ile alınan numune, reaktif damlatılan lam üzerine yayıldıktan sonra, üzerine hava kabarcığı kalmayacak şekilde lamel kapatılmıştır. Reaktif olarak kloralhidrat, su, Sartur reaktifi ve çini mürekkebi kullanılmıştır. Örneklerin mikroskopik incelemeleri için Leica CME marka elektrik mikroskobu kullanılmış ve karakteristik elementlerin fotoğrafları Leica DM 4000 B ve Sony Cybershot 12.1 ile çekilmiştir.

Piyasadan satın alınan Adana-3 numunesinin yaprak kısmı alınarak toz edilmiştir. Toz haline getirilen kısımdan hazırlanan preparat mikroskopta incelenmiştir.

3.2.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Analizleri

Avrupa Farmakopesi'ne göre İTK analizi sadece yaprak üzerinde yapılmaktadır. Bu nedenle aşağıda belirtilen koşullarda doğadan topladığımız *A. officinalis* yaprakları üzerinde İTK analizi yapılmıştır.

Analiz koşulları şöyle belirtilmiştir:

Test solüsyonu: 1 g toz droga 10 ml *metanol R* ilave edilir. Su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 5 dakika ısıtılır. Soğutulur ve süzülür. Filtrat, azaltılmış basınç altında toplam hacmi yaklaşık 2 ml oluncaya kadar distillenir.

Referans solüsyonu: 10 ml *metanol R*'de 2.5 mg *klorojenik asit R* ve 2.5 mg *kersitrin R* çözülür.

Plak: İTK silika jel plak R

Hareketli faz: *Anhidr formik asit R, glasiyel asetik asit R, su R, etil asetat R* (11:11:27:100 H/H/H/H)

Tatbik: 10 µl bant olarak

İlerleme: en az 15 cm

Kurutma: 100-105 °C

Belirleme: Önce *metanol R*'de 10 g/L *difenilborik asit aminoetil ester R* solüsyonu, sonra *metanol R*'de 50 g/L *makrogol 400 R* solüsyonu plağa sıkılır. Havada 30 dakika kurumaya bırakılır. 365 nm ultraviyole ışığında incelenir.

Sonuçlar:

Plâğın üstü	
Kersitrin: Turuncu bölge ----- ----- Klorojenik asit: Mavi floresan bölge	Mavi floresan bölgesi Sarı floresan bölgesi ----- Turuncu floresan bölgesi Turuncu floresan bölgesi ----- Mavi floresan bölgesi Turuncu floresan bölgesi Koyu sarı floresan bölgesi
Referans solüsyonu	Test solüsyonu

3.2.4. Testler

3.2.4.1.Yabancı Madde Tayini

Numuneler beyaz bir karton üzerine dökülerek homojen bir şekilde karıştırılmıştır. Gözle incelenerek yabancı maddeler ayrılmıştır.

3.2.4.2.Kurutmada Kayıp Tayini

1.00 g toz drog sabit tartıma getirilmiş tartım kaplarına konarak etüvde 105 °C' de 2 saat kurutulur. İşlem bitince desikatöre alınarak oda sıcaklığına getirilir ve kurutma ile oluşan fark tartılarak hesaplanır. Her örnek için üç paralel deney yapılmıştır²⁹.



Şekil 81: Kurutmada kayıp tayini için hazırlanan örnekler

3.2.4.3. Bütün Kül Miktar Tayini

Bir silika veya platin kroze 30 dakika kor hale gelinceye kadar kızdırılır. Desikatörde soğutulur ve tartılır. Aksi belirtilmedikçe 1.00 g teşhis edilecek madde veya toz edilmiş bitki kroze konur. 100-105 °C'de 1 saat kurutulur ve sabit tartıma kadar fırında 600 °C±25 °C'ye kadar yakılır. Her bir yakmadan sonra desikatörde kroze soğumaya bırakılır. İşlem boyunca herhangi bir zamanda alev oluşmamalıdır. Eğer yakma

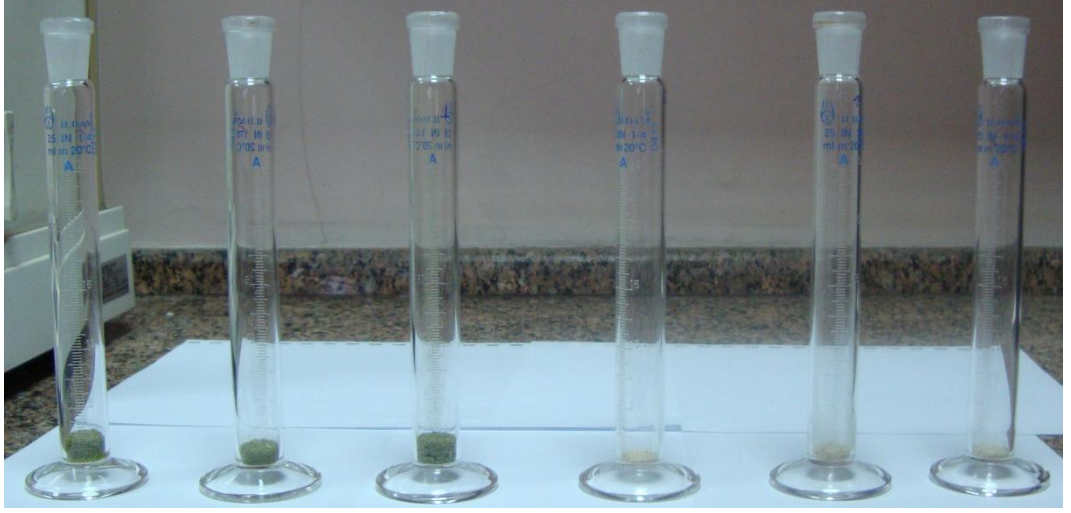
işlemi uzarsa kül hala siyah partiküller içerir, sıcak su eklenir, külsüz süzgeç kağıdından süzülür ve artık ile süzgeç kağıdı yakılır. Kül ile filtrat birleştirilir, dikkatlice kuruluğa kadar uçurulur ve sabit kütle yakılır²⁹.

3.2.4.4. Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini

Hidroklorik asitte çözünmeyen kül, sülfat külünün veya toplam külün *hidroklorik asit R* ile ekstre edilmesiyle elde edilen ve 100 g drog üzerinden hesaplanmış artıktır. Sülfat külü veya toplam kül analizinden elde edilen artığı taşıyan kroze 15 ml *su R* ve 10 ml *hidroklorik asit R* konur, bir saat camı kapatılır, hafif bir şekilde 10 dakika kaynatılır ve soğumaya bırakılır, kül bırakmayan süzgeç kağıdından süzülür. Süzgeç kağıdı üzerindeki artık sıcak *su R* ile süzüntü nötr oluncaya kadar yıkanır, kurutulur, donuk kırmızı oluncaya kadar yakılır, desikatöre alınır, soğuması beklenir ve tartılır. İki tartım arasındaki fark 1 mg'dan fazla olmayıncaya kadar tartma işlemi tekrarlanır²⁹.

3.2.4.5. Şişme Indisi

Şişme indisi, 1 g drogun sulu bir sıvıda 4 saat şişmesi sonucu, üzerinde oluşan müsilaaj dahil, ölçülen ml cinsinden hacmidir. 0.5 ml taksimatlı en az 125±5 mm boyunda derecelendirilmiş cam şilifli kapaklı 25 ml'lik bir mezüre bütün halinde veya monografında belirtilen ölçüde parçalanmış 1 g drog konur. 1.0 ml *alkol R* ile ıslatılır, 25 ml *su R* ilave edilir. Her 10 dakikada bir kuvvetli bir şekilde çalkalanır, 1 saat bekletilir, 3 saat kendi haline bırakılır. Deneyin başlangıcından 90 dakika sonra, drogun yüzeyinde tutulmuş sıvı ve sıvının üst kısmında yüzen katı drog parçaları, mezür kendi eksenini etrafında döndürülerek karıştırılır. Drog tarafından tutulan, müsilaaj dahil sıvı hacmi ölçülür. Aynı anda üç deney yapılmalıdır. Şişme indisi üç deneyin ortalaması alınarak verilir²⁹.



Şekil 82: Şişme indisi tayininde kullanılan mezürler

4. BULGULAR

4.1. Farmakope Analizleri

4.1.1. Morfolojik Analiz

Avrupa Farmakopesi'nde bitkinin yaprağı ve kökü kayıtlıdır²⁹.

Althaeae folium (Marshmallow leaf)

Tanım: *Althaea officinalis* L.'in bütün veya parçalanmış, kurutulmuş yaprağıdır²⁹.

Teşhis: Yapraklar uzun petiollü, 7-10 cm uzunluğunda. Lamina 3-5 az derin loplu, kordat veya ovat, kenarı krenat veya dentat, damarlanma palmat. Petioller ve tüm lamina yüzeyleri grimsi-yeşil ve yoğun olarak kısa yumuşak tüylü. Nadiren infloresens parçaları ve ham meyve bulunur²⁹.

Althaeae radix (Marshmallow root)

Tanım: *Althaea officinalis* L.'in kabuğu soyulmuş veya soyulmamış, bütün veya parçalanmış kurutulmuş köküdür²⁹.

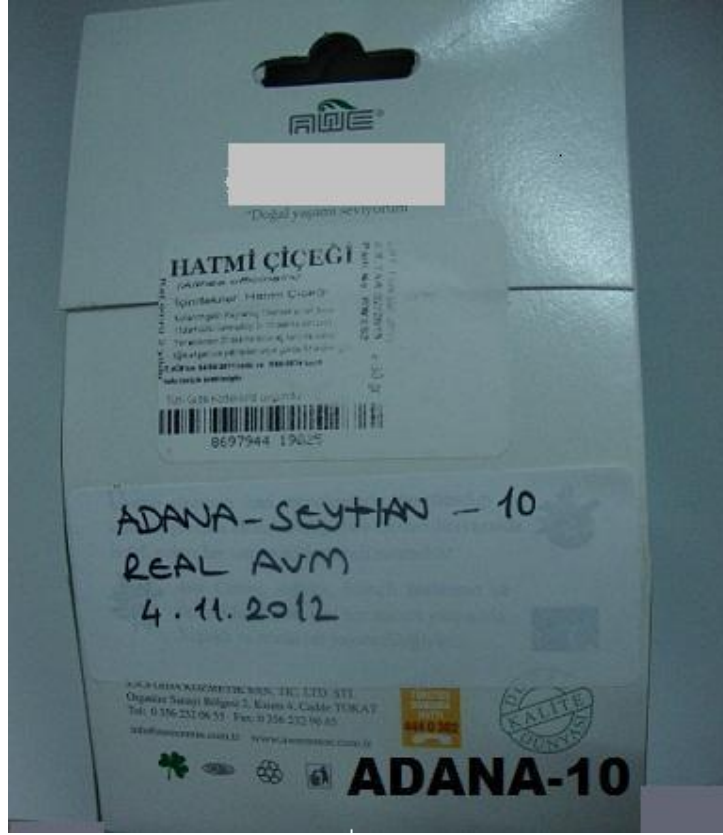
Teşhis: Soyulmamış, parçalanmamış kök drogu; uzun, derin yarıklı, 2 cm kalınlığında, hafif kıvrımlı, silindirik kökten oluşmaktadır. Dış yüzey grimsi-kahverengi ve çok sayıda kökçük izi taşımaktadır. Fraktür harici olarak lifli, dahili olarak pürüzlü ve granüllüdür. Kesit, ksilemden belirgin biçimde ayrılan beyaz kabuklu, kahverengimsi peridermli, daha

kalın veya ince kahverengimsi kambiyumdur. Nemlendirildiği zaman kabuğun katmanlaşmış yapısı ve ksilemin ışınal yapısı daha belirgin hale gelmektedir. Soyulmuş kök drogu; grimsi-beyaz, dış yüzeyde ince lifsidir. Mantar ve dış kortikal parankima yoktur²⁹.

Piyasadan satın alınan örnekler üzerinde yaptığımız morfolojik incelemeler, örneklerin hiçbirisinin *Althaea officinalis*'e ait olmadığını, örneklerin tamamının *Alcea* cinsine ait olduğunu göstermiştir. Ancak bu örnekler tür teşhisi için gerekli kısımları ihtiva etmediği için, tür düzeyinde bilgi edinilememiştir. Aktar örneklerinin teşhisi Yrd. Doç. Dr. M. Erkan Uzunhisarcıklı (Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü) tarafından yapılmıştır.

Aktardan alınan paket halinde örneklerin üzerinde bitkinin Latince veya Türkçe isimler olduğu görülmüştür.

Adana-10 (Şekil 83) örneğinde paketin üzerinde bitkinin *A. officinalis* olduğu yazmaktadır. Ancak bu örneğin morfolojik incelemesinde *A. officinalis* veya hatmi çiçeği olmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 83: Paketi üzerinde *A. officinalis* yazan Adana-10 örneği

Son yapılan çalışmalar dikkate alındığında aşağıdaki ayırıcı karakterler sayesinde *Alcea* ve *Althaea* cinslerinin rahatlıkla ayrıldığı görülmektedir^{2,44}.

***Alcea* ve *Althaea* Cinslerinin tayin anahtarı:**

- | | | | | |
|--------------|-----------------|-----------|----------|-----------------------|
| 1- Karpeller | iki | odacıklı, | anterler | |
| | sarımsı..... | | | <i>Alcea</i> |
| 1-Karpeller | tek | odacıklı, | anterler | |
| | kahverengi..... | | | <i>Althaea</i> |

Tablo 6: *Althaea* ve *Alcea* cinslerinin özelliklerinin karşılaştırılması²

	<i>Althaea</i>	<i>Alcea</i>
Yıl sayısı	Tek veya çok yıllık	Tek, iki, çok yıllık
Yaprak	Palmatisekt, orbiküler, orbiküler-triangular, kordat-orbiküler, ovat, ovat-triangular, kureat, trunkat, küt,	Palmatisekt, orbiküler, lanseolat, kordat, kureat,
Yaprak kenarı	Serrat, düzensiz dişli, krenat, krenat-serrat	Krenat-serrat,
Epikaliks	6-12, tabanda konnat, yıldızsı, kadifemsi yıldızsı tüylü	4-9, tabanda konnat, yıldızsı tüylü
Stipül	Basit veya 2-3-fid, pilöz tüylü	Bütün veya 2-5-fid, yıldızsı-pilöz tüylü
Petal uzunluğu	9-16 mm	30 mm,
Merikarp	Reniform, orbiküler, kanatsız, yıldızsı-tüylü, yıldızsı-pilöz tüylü veya tüysüz	Reniform-orbiküler, kanatsız veya kanatlı, sırt kısmında yıldızsı-pilöz tüylü veya tüysüz, yan kısmında tüylü veya tüysüz
Tohum	Reniform, orbiküler, kahverengi	Reniform, kahverengi
Karpel	Tek gözlü	İki gözlü
Anter	Mor veya kahverengimsi-mor, reniform	Sarımsı, oblong

Avrupa Farmakopesi'nde bitkinin yaprağı ve kökü kayıtlıdır. Bununla birlikte aktarlardan alınan ve *Alcea* cinsine ait olduğunu tespit ettiğimiz numunelerde, yaprak genellikle az miktarda, kök ise hiç bulunmamaktadır. İncelenen tüm örneklerden elde edilen morfolojik bulgular Tablo 7'de ve morfolojik görünümüleri ise fotoğraflanarak Şekil 84-97'te verilmiştir.

Tablo 7: Aktarlardan alınan “Hatmi” örneklerinin morfolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Numune	Genel görünüş	Yaprak	Çiçek	Petal	Tomurcuk	Meyve
Adana-1	Çoğunluğu bitkiye ait taze olmayan büyük çiçek, tomurcuk, meyve ve yapraklar	Tamamı parçalanmış yeşil renkte yapraklar	Taze olmayan, bir kısmı petalleri ve kaliksiyle beraber, bir kısmı petalsiz büyük çiçekler	Az miktarda, parçalanmış ve kurumuş petaller	Çok miktarda tam tomurcuklar	Bir kısmı tam, bir kısmı parçalanmış mezokarp meyveler
Adana-2	Çoğunluğu bitkiye ait çok miktarda taze olmayan çiçekler, az miktarda tomurcuk ve petal	Çok az miktarda, parçalanmış, açık yeşil renkte yapraklar	Çok miktarda, taze olmayan ve tozlu, büyük bir kısmı mor petalleri ve kaliksiyle beraber çiçekler	Az miktarda bir kısmı tam, bir kısmı parçalanmış mor petaller	Az sayıda, parçalanmamış, çoğunluğu kurumuş tomurcuklar	Çok az miktarda, parçalanmamış mezokarp meyveler
Adana-3	Tamamı bitkiye ait, taze olmayan, çok tozlu büyük çiçek, az miktarda tomurcuk, parçalanmış yaprak ve petal	Tamamı parçalanmış, açık yeşil yapraklar	Taze olmayan, bir kısmı petalleri ve kaliksiyle beraber, bir kısmı petalsiz büyük çiçekler	Tam veya parçalanmış, mor renkte petaller	Az sayıda	Yok
Adana-4	Tamamı bitkiye ait, çok eski ve tozlu, kurumuş tomurcuk, yaprak ve çiçek	Az miktarda, çok eski ve tozlu, kurumuş, parçalanmış, açık yeşil-sarımsı renkte yapraklar	Az miktarda, çok eski ve tozlu, bir kısmı petalleri ve kaliksiyle beraber, bir kısmı petalsiz çiçekler	Az miktarda, kurumuş, parçalanmış renk değiştirmiş petaller	Çok miktarda, çok eski ve tozlu bir kısmı parçalanmış, bazıları böcek tarafından yenmiş tomurcuklar	Yok
Adana-5	Tamamı bitkiye ait, çok miktarda eski ve kurumuş çiçek	Yok	Çok miktarda, eski, kurumuş, bir kısmı petal ve kaliksiyle beraber bir kısmı petalsiz	Yok	Çoğunluğu parçalanmamış tomurcuk	Bir kısmı parçalanmış, bir kısmı tam mezokarp meyveler

			çiçekler			
Adana-6	Çoğunluğu bitkiye ait taze olmayan çiçek ve tomurcuklar	Taze olmayan, parçalanmış, açık yeşil renkte yapraklar	Çok miktarda, tozlu, bir kısmı petalleri ve kaliksiyle beraber, bir kısmı petalsız çiçekler	Az miktarda, çoğunluğu kurumuş, parçalanmış ve renk değiştirmiş petaller	Çoğunluğu parçalanmamış tomurcuk	Çok az miktarda, parçalanmamış mezokarp meyve
Adana-7	Tamamı bitkiye ait, çok eski ve tozlu meyve, az sayıda çiçek, tomurcuk, yaprak	Az miktarda, eski, çok parçalanmış ve kurumuş, açık yeşil-açık kahverengi yapraklar	Taze olmayan bir kısmı petalleri ve kaliksiyle beraber, bir kısmı petalsız çiçekler	Çok az miktarda, çoğunlukla parçalanmış, kurumuş ve renk değiştirmiş petaller	Az miktarda parçalanmamış tomurcuk	Çok miktarda, çok eski ve tozlu, kurumuş, bir kısmı tam, bir kısmı parçalanmış mezokarp meyveler
Adana-8	Tamamı bitkiye ait, taze olmayan çiçek ve tomurcuk	Az miktarda, taze olmayan, parçalanmış, açık yeşil renkte yapraklar	Taze olmayan, genellikle mor petalli ve kaliksiyle beraber büyük çiçekler	Yok	Çok miktarda parçalanmamış tomurcuk	Yok
Adana-9	Çoğunluğu bitkiye ait, eski meyve, çiçek ve tomurcuklar	Çok az miktarda, eski, parçalanmış, açık yeşil-sarımsı renkte yapraklar	Çoğunluğu eski ve kurumuş, bir kısmı petalleri ve kaliksiyle beraber, bir kısmı petalsız çiçekler	Çok az miktarda, bir kısmı kurumuş ve parçalanmış, bir kısmı tam mor petaller	Parçalanmamış tomurcuklar	Yok
Adana-10	Tamamı bitkiye ait çok sayıda çiçek	Çok az miktarda yeşil renkte yapraklar	Çoğunluğu mor petalleri ve kaliksiyle beraber büyük çiçekler	Çok miktarda bir kısmı tam, bir kısmı parçalanmış mor petaller	Yok	Yok
Ankara-1	Tamamı bitkiye ait, çok eski ve tozlu, çoğunluğu bir böcek tarafından yenmiş meyve	Az miktarda, çok eski, parçalanmış koyu yeşil renkte yapraklar	Az miktarda, çok eski, büyük bir kısmının petalleri	Az miktarda, çok eski, kurumuş, renk değiştirmiş,	Yok	Çok miktarda, çok eski ve tozlu, kurumuş, çoğunluğu bir böcek tarafından

			kurumuş ve renk değiştirmiş çiçekler	parçalanmış petaller		yenmiş, bir kısmı parçalanmış mezokarp meyveler
Ankara-2	Tamamı bitkiye ait, taze olmayan büyük çiçekler ve tomurcuklar	Az miktarda, taze olmayan, parçalanmış açık yeşil renkte yapraklar	Çok miktarda, taze olmayan çoğunluğu mor petalleri ve kaliksiyle beraber çiçekler	Az miktarda, bir kısmı parçalanmış, bir kısmı tam mor petaller	Çoğunluğu parçalanmamış tomurcuklar	Yok
Ankara-3	Tamamı bitkiye ait taze olmayan büyük çiçekler, parçalanmış yapraklar ve tomurcuklar	Taze olmayan, parçalanmış, çoğunluğu bir mikroorganizma ile enfekte olmuş, açık yeşil-sarımsı yapraklar	Taze olmayan, bir kısmı mor petalleri ve kaliksiyle beraber, bir kısmı petalsız çiçekler	Az miktarda bir kısmı tam, bir kısmı parçalanmış bazıları bir mikroorganizma ile enfekte olmuş mor petaller	Çoğunluğu parçalanmamış bazıları mikroorganizma ile enfekte olmuş tomurcuklar	Az miktarda bir kısmı tam, bir kısmı parçalanmış mezokarp meyveler
Ankara-4	Çok eski meyve, az miktarda yaprak, tomurcuk, çiçek	Çoğunluğu bir mikroorganizma ile enfekte olmuş, parçalanmış, açık yeşil-sarımsı yapraklar	Taze olmayan çoğunluğu mor petalleri ve kaliksiyle beraber çiçekler	Çok az miktarda, parçalanmış mor petaller	Az miktarda, parçalanmamış tomurcuklar	Çok miktarda, eski, bir kısmı tam, bir kısmı parçalanmış ve tohumları dağılmış mezokarp meyveler

Numunelerin ayrılmış olan kısımları ayrı ayrı tartılarak bu kısımların numunede bulunma oranları % cinsinden hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Numunelerde yer alan bitki kısımlarının % değeri

Numune adı	Yaprak (%)	Çiçek (%)	Petal (%)	Tomurcuk (%)	Meyve (%)
Adana-1	8.78	17.77	2.17	28.43	41.80
Adana-2	0.48	84.82	3.47	7.08	3.67
Adana-3	1.34	94.05	2.73	1.53	-
Adana-4	7.34	9.46	2.68	77.67	-
Adana-5	-	49.22	-	21.51	29.11
Adana-6	4.45	69.83	1.87	18.22	2.85
Adana-7	1.57	11.45	1.42	8.70	75.58
Adana-8	6.70	50.65	-	39.33	-
Adana-9	1.87	23.26	2.40	22.60	48.58
Adana-10	0.36	87.29	12.35	-	-
Ankara-1	1.04	12.33	1.25	-	84.80
Ankara-2	1.84	58.97	4.05	34.94	-
Ankara-3	9.71	58.23	1.98	23.94	3.66
Ankara-4	6.93	16.58	0.44	18.38	56.27

Numunelerin çiçek, meyve, tomurcuk gibi kısımlarının numunelerde daha çok bulunduğu gözlenmiştir (Tablo 8). Adana-4 numunesinde en fazla tomurcuk bulunurken, Adana-2, Adana-3, Adana-5, Adana-6, Adana-8, Adana-10, Ankara-2 ve Ankara-3 numunelerinde en fazla çiçek, Adana-1, Adana-7, Adana-9, Ankara-1 ve Ankara-4'te ise en çok meyve bulunmaktadır. Yaprak ve petallerin numunelerde az miktarda

olduğu görülmüştür. Bu değlerlerden yola çıkarak numunelerin hepsinin birbirinden farklı zamanlarda toplandığı görülmüştür.

İncelenen numunelerin tümü taze değildir, bununla birlikte bazıları çok eski ve kurumuş haldedir.



Şekil 84: Adana-1 numunesinin morfolojik görünümü



Şekil 85: Adana-2 numunesinin morfolojik görünümü



Şekil 86: Adana-3 numunesinin morfolojik görünümü



Şekil 87: Adana-4 numunesinin morfolojik görünümü



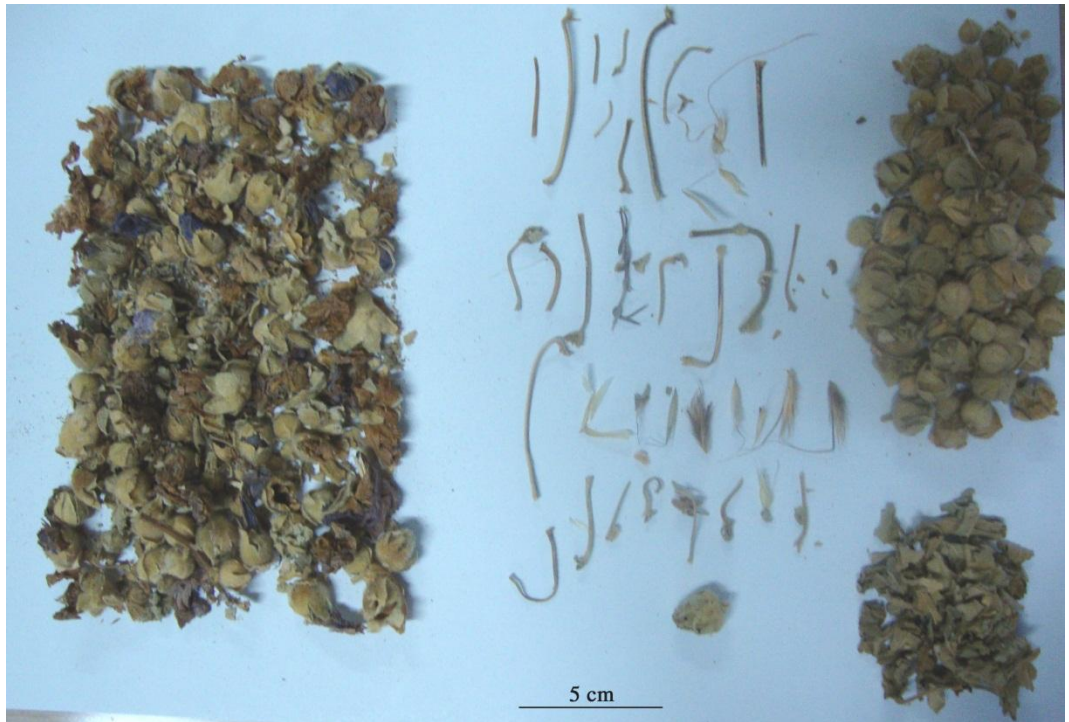
Şekil 88: Adana-5 numunesinin morfolojik görünümü



Şekil 89: Adana-6 numunesinin morfolojik görünümü



Şekil 90: Adana-7 numunesinin morfolojik görünümü



Şekil 91: Adana-8 numunesinin morfolojik görünümü



Şekil 92: Adana-9 numunesinin morfolojik görünümü



Şekil 93: Adana-10 numunesinin morfolojik görünümü



Şekil 94: Ankara-1 numunesinin morfolojik görünümü



Şekil 95: Ankara-2 numunesinin morfolojik görünümü



Şekil 96: Ankara-3 numunesinin morfolojik görünümü



Şekil 97: Ankara-4 numunesinin morfolojik görünümü

4.1.2. Mikroskopik Analiz

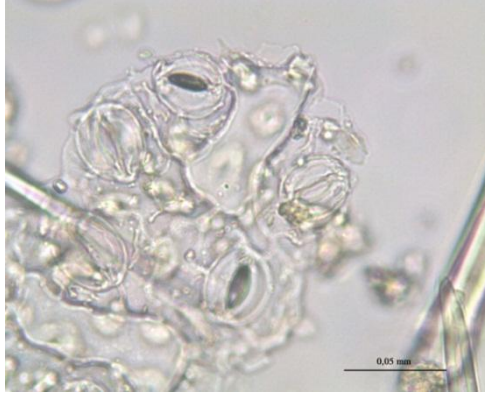
Avrupa Farmakopesi'ne göre;

Althaeae folium tozu grimsi-yeşildir. Kloralhidrat ile mikroskop altında incelenen tozda, çok sayıda tepede sivri uçlu, tabanda köşeli ve çukurlu, uzun, sert, tek hücreli, kalın duvarlı örtü tüyleri; tek hücreli ve küremsi veya çok hücreli salgı tüyü; anomositik ve parasitik stomalı yaprak epiderması parçaları; kalsiyum okzalat kristalleri (druzar); odun borulu damar parçaları; eksinli polen taneleri görülmektedir²⁹.

Althaeae radix tozu grimsi-kahverengidir. Kloralhidrat ile mikroskop altında incelendiğinde renksiz, odunlaşmamış lif parçaları; kenarlı veya merdiven biçiminde damar parçaları; kalsiyum okzalat kristal kümeleri; müsilaj içeren parankima hücreleri; ince duvarlı yassı mantar hücreleri vardır. Su ile mikroskop altında incelendiğinde çok sayıda basit nişasta granülü görülmektedir²⁹.

Örnek numune olarak kullanılan doğadan topladığımız *A. officinalis* yaprağından ve kökünden toz edilerek hazırlanan drogların, kloralhidrat, Sartur reaktifi, distile su ve çini mürekkebi ile hazırlanan preparatları mikroskop ile incelenerek karakteristik elemanları tespit edilmiş ve fotoğrafları çekilmiştir (Şekil 98-101).

Doğadan topladığımız droğun toz edilen yaprak kısmında karakteristik eleman olarak; stomalı yaprak epiderması ve 3-4 tane stoma komşu hücresi, epidermada salgı tüyü, çok sayıda demet şeklinde örtü tüyleri, büyük ve dikenli polen, damarlar boyunca druz ve iletim demetleri tespit edilmiştir (Şekil 98-99).



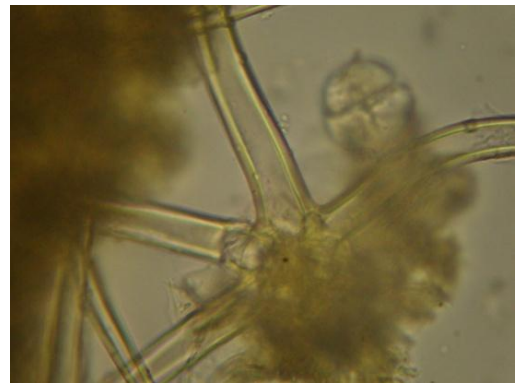
1. Epiderma, stoma ve stoma komşu hücresi (Kloralhidrat)



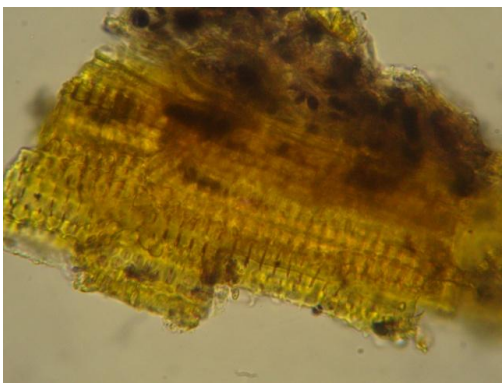
2. Epiderma, stoma ve salgı tüyü (Kloralhidrat 10x40)



3. Polen tanesi (Sartur 10x40)



4. Epidermada salgı tüyü ve örtü tüyü (Sartur 10x40)



5. İletim demeti (Sartur 10x40)



6. İletim demeti (Sartur 10x10)

Şekil 98: Althaea folium tozu mikroskopik görünümü 1. Epiderma, stoma, stoma komşu hücresi, 2. Epiderma, stoma ve salgı tüyü, 3. Polen tanesi, 4. Salgı tüyü ve örtü tüyü birarada, 5. ve 6. İletim demeti



1. Demet örtü tüyü (Sartur 10x10)



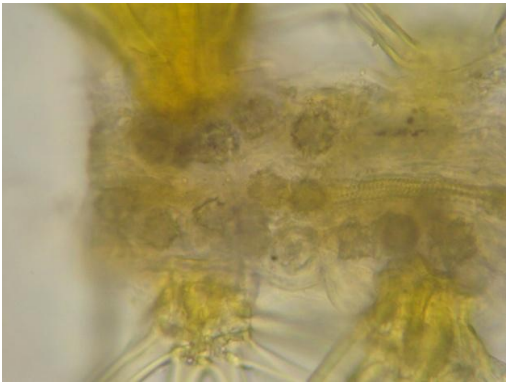
2. Demet örtü tüyü (Sartur 10x10)



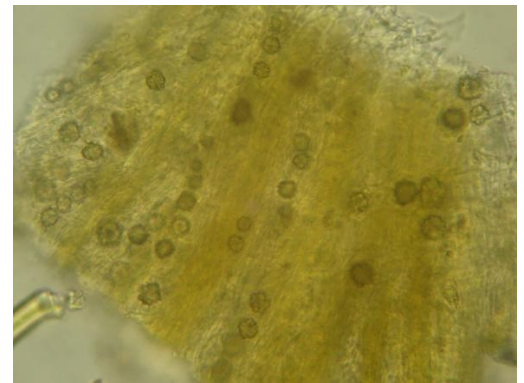
3. İletim demeti ve druz bir arada (Sartur 10x40)



4. Örtü tüyü (Sartur 10x40)



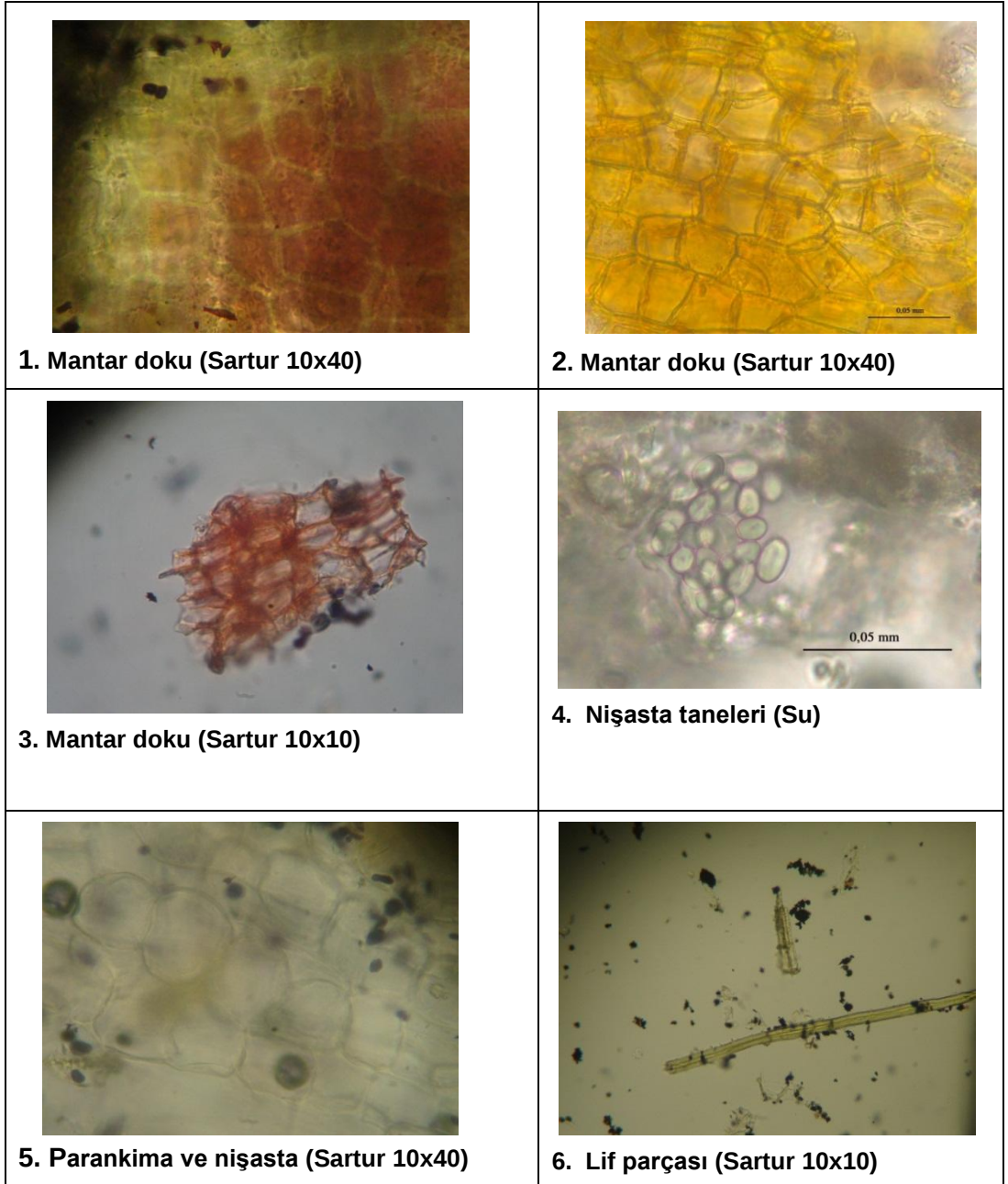
5. Epidermada druz ve örtü tüyü tabanı (Sartur 10x40)



6. Epidermada druz (Sartur 10x10)

Şekil 99: Althaea folium tozu mikroskopik görünümü 1. ve 2. Demet örtü tüyü, 3. İletim demeti ve druz bir arada, 4. Örtü tüyü, 5. Epidermada druz kümesi ve örtü tüyü tabanı ve 6. Epidermada druz kümesi

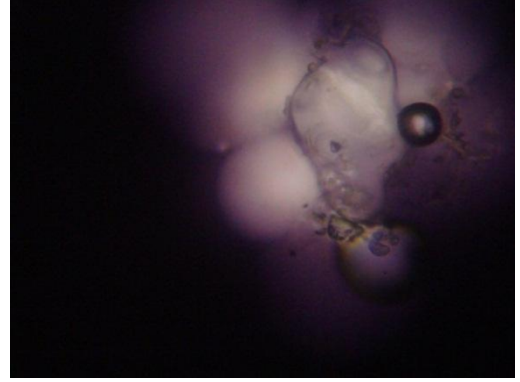
Doğadan toplanmış örneğin kök tozunda; mantar doku, bol miktarda nişasta taneleri, müsilaj içeren parankima hücreleri, druz, lif parçaları ve iletim demetleri tespit edilmiştir (Şekil 100-101).



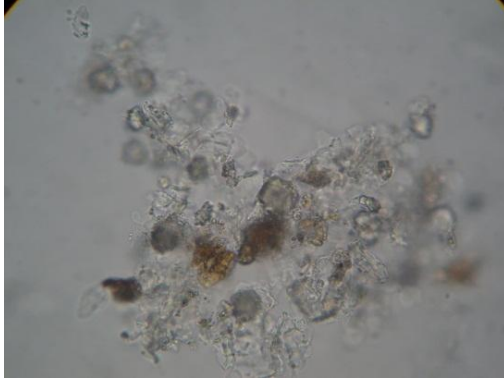
Şekil 100: Althaeae radix tozu mikroskopik görünümü 1., 2. Ve 3. Mantar doku, 4. Nişasta granülleri, 5. Parankima ve nişasta, 6. Lif parçası



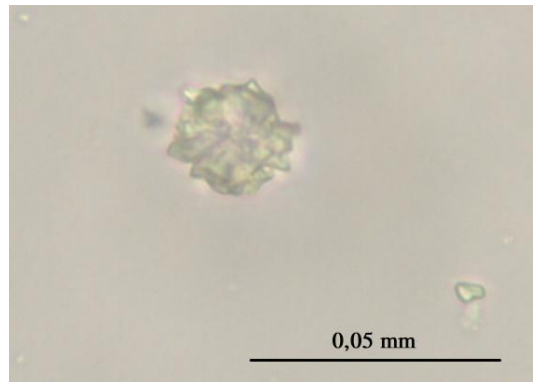
1. Müsilaj hücresi (Sartur 10x40)



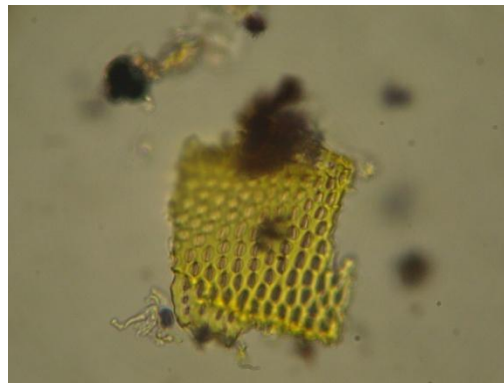
2. Müsilaj hücresi (Çini mürekkebi 10x40)



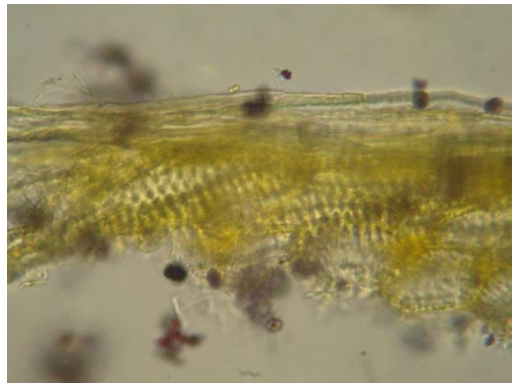
3. Parankimada druz (Sartur 10x10)



4. Druz (Kloralhidrat)



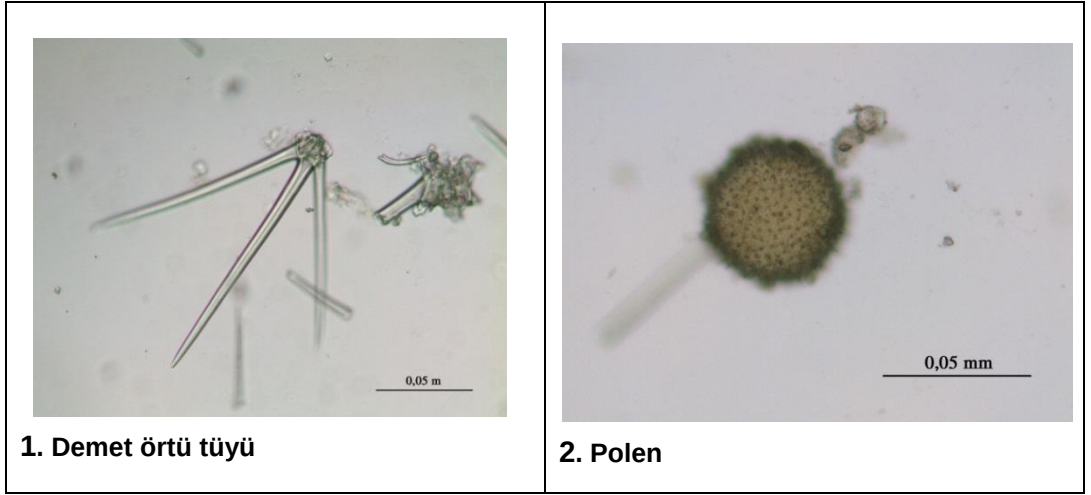
5. İletim demeti (Sartur 10x40)



6. İletim demeti (Sartur 10x40)

Şekil 101: *Althaeae radix* tozu mikroskopik görünümü 1. ve 2. Müsilaj hücresi, 3. Parankimada druz ve 4. Druz, 5. ve 6. İletim demeti

Piyasada "hatmi" adı altında satılan örneklerin numuneleri üzerinde yapılan morfolojik incelemelerde, örneklerin *A. officinalis* olmadığı tespit edildiğinden, bu örneklerden sadece bir tanesi (Adana-3) üzerinde mikroskopik analiz yapılmıştır. Adana-3 örneği kloralhidrat reaktifi ile mikroskopta incelenerek, *Althaea* cinsine çok benzer özellikte, büyük ve dikenli polen ve bol miktarda örtü tüyleri taşıdığı belirlenmiştir (Şekil 102).

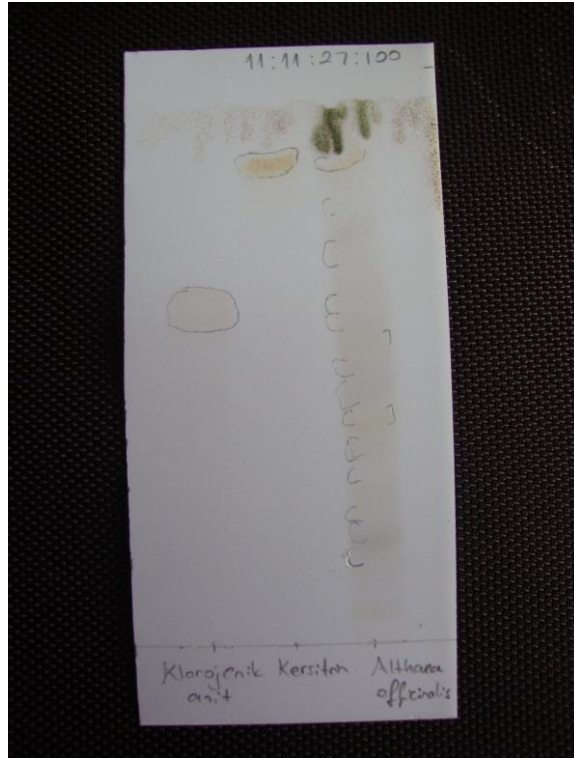


Şekil 102: Adana-3 numunesinin mikroskopik görünümü. 1. Demet örtü tüyü

2. Polen

4.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Analizi

Avrupa Farmakopesi'ne göre İTK analizi sadece yaprak üzerinde istenmektedir²⁹.



Şekil 103: İTK plağının görüntüsü

Doğadan topladığımız *A. officinalis* yapraklarından farmakopede belirtilen yöntemle metanollü ekstre hazırlanmış ve silika jel kaplı plaklara bant şeklinde tatbik edilmiştir. Referans olarak kullanılan klorojenik asit ve kersitrin metanolde çözülerek plağa uygulanmıştır. Belirtilen developman sisteminde sürüklenme tamamlandıktan sonra plak kurutularak önce UV ışık altında incelenmiş, ardından % 5 H₂SO₄ ile revele edilmiştir. Plağın revele edilmeden önce UV ışık altında incelenmesiyle ve ardından renklendirildikten sonra tespit edilen lekelerle (klorojenik asit için

açık kahverengi, kersitrin için sarı renk) *A. officinalis* metanollü ekstresinin kersitrin ve klorojenik asiti taşıdığı belirlenmiştir (Şekil 103).

4.1.4. Testler

4.1.4.1. Yabancı Madde Tayini

Avrupa Farmakopesi'ne göre *Puccinia malvacearum* ile enfekte olmuş yapraklar en fazla % 4, diğer yabancı maddeler ise en fazla % 2 olmalıdır. Kökte ise en fazla % 2 kahverengi renkte bozulmuş drog olmalıdır²⁹. Adana-10 numunesi dışında tüm numunelerde birçok yabancı maddeye rastlanmıştır. Numunelerin böcek tarafından yendiği, içinde böcek bulunduğu veya bitkinin bir mikroorganizma ile enfekte olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 104-106). Tablo 9'da numunelerde bulunan yabancı maddeler ve bu maddelerin numunede bulunma % oranları verilmiştir.

Tablo 9: Numunelerde bulunan yabancı maddeler ve bulunma oranları

Numune adı	Yabancı Maddeler	Yabancı Maddelerin Bulunma Oranı (%)
Adana-1	Birkaç saç teli, çok sayıda sap	1.04
Adana-2	Başka bitkilere ait saplar ve yapraklar, Poaceae familyasına iat parçalar	0.48
Adana-3	Birkaç adet böcek, birkaç saç teli, naylon parça, başka bitkiye ait parça	0.35
Adana-4	Çok sayıda sap, Poaceae familyasından bir bitkiye ait bir parça, başka bitkilere ait parçalar, böcek tarafından yenmiş bitki parçaları	2.85
Adana-5	Az sayıda başka bitkilere ait parçalar	0.16
Adana-6	Bitki sapları, kiraz sapları, başka bitkilere ait parçalar, Compositae familyasından bir bitkiye ait parçalar, Poaceae familyasından bir bitkiye ait parça, bir böcek parçası	2.78
Adana-7	Çok sayıda bitki sapı ve çöp, bir adet kıl	1.28
Adana-8	Çok sayıda bitki sapı, böcek tarafından yenmiş bir çiçek parçası, Poaceae familyasından bitkilere ait birkaç parça, birkaç adet kiraz sapı	3.32
Adana-9	Birkaç parça naylon iplik, bitki sapları, küflenmiş bitki parçası, başka bitkilere ait parçalar, Poaceae familyasından bir bitkiye ait parçalar	1.29
Adana-10	Yok	Yok
Ankara-1	Bitki sapları, başka bitkilere ait parçalar	0.58
Ankara-2	Başka bitkilere ait parçalar, birkaç sap, ip şeklinde naylon parçası	0.2
Ankara-3	Çok sayıda bu bitkiye ve diğer bitkilere ait saplar, mikroorganizma ile enfekte olmuş saplar, kurumuş bir bitki parçası	2.48
Ankara-4	Bir kıl parçası, başka bitkilere ait parçalar ve bitki sapları	1.4

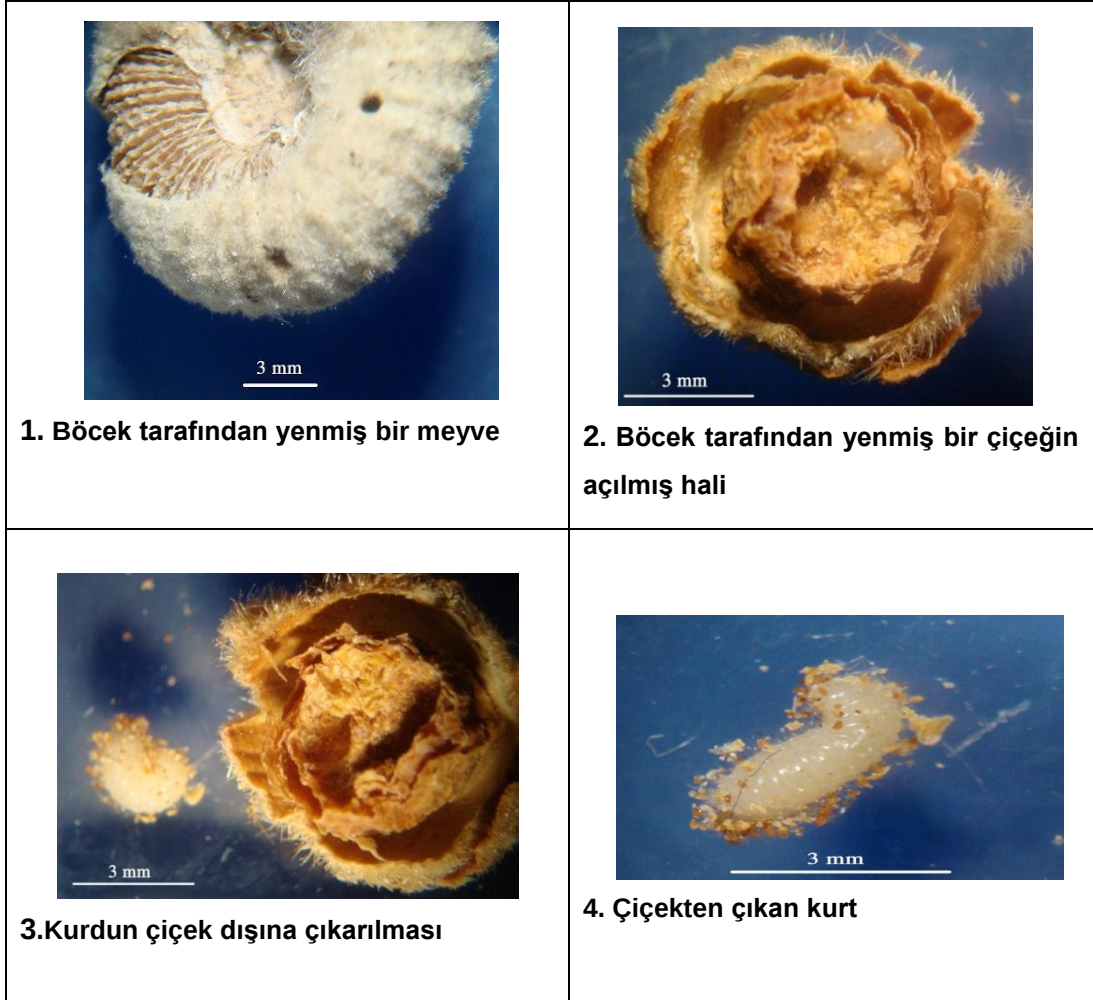


1. Adana-3 numunesinden çıkan böcekler



2. Adana-6 numunesinden çıkan böcek

Şekil 104: Adana-3 ve Adana-6 numunelerinden çıkan yabancı maddeler



Şekil 105: Adana-4 numunesinden çıkan yabancı maddeler

Adana-4 numunesi içinde böcek tarafından yenmiş meyve ve çiçek örnekleri tespit edilmiştir. Bu örnekler açılmak suretiyle incelenmiş ve çiçek örneğinin içinde böceğe ait kurtçuklar tespit edilmiştir (Şekil 105).



1. Adana-8 numunesinden çıkan böcek tarafından yenmiş çiçek



2. Ankara-3 numunesinden çıkan enfekte olmuş yaprak parçası

Şekil 106: Adana-8 ve Ankara-3 numunelerinden çıkan yabancı maddeler

4.1.4.2. Kurutmada Kayıp Tayini

Kurutma sırasında meydana gelen kayıplar yüzde k/k olarak ifade edilen kütlelesel kayıplardır. Avrupa Farmakopesi'ne göre; 1.00 g sabit tartıma getirilmiş toz drog etüvde 105 °C'de 2 saat kurutulur ve tartılır. Yaprakta % 10'dan, kökte ise % 12'den fazla kurutmada kayıp olmamalıdır²⁹.

Doğadan topladığımız *A. officinalis* yaprak ve kök numuneleri için 3'er örnek çalışılmıştır ve bunların ortalaması alınarak sonuçlar hesaplanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: *Althaea officinalis* örneklerinin kurutmada kayıp miktarları (%)

Örnekler	Yaprak (%)	Kök (%)
Örnek 1	7.32	7.25
Örnek 2	7.89	6.94
Örnek 3	6.93	7.28
% Ortalama	7.38	7.16

Yaprakta % 7.38 ve kökte % 7.16 oranında kurutmada kayıp hesaplanmıştır.

4.1.4.3. Bütün Kül Miktar Tayini

Avrupa Farmakopesi'ne göre; bütün kül yaprakta % 18'den, kabuğu soyulmuş kökte % 6'dan, kabuğu soyulmamış kökte % 8'den fazla olmamalıdır²⁹.

Yaprak ve kök numuneleri için 3'er örnek çalışılmış ve bunların ortalaması alınarak sonuçlar hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: *Althaea officinalis* örneklerinin bütün kül miktarı (%)

Örnekler	Yaprak (%)	Kök (%)
Örnek 1	17.38	8.23
Örnek 2	16.95	6.31
Örnek 3	17.49	7.27
% Ortalama	17.27	7.27

Yaprakta %17.27 ve kökte %7.27 bütün kül hesaplanmıştır.



Şekil 107: Bütün kül miktar tayininde kruzelerin içinde kalan küller

4.1.4.4. Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini

Bu test Avrupa Farmakopesi'nde sadece yaprak için belirtilmiştir, kökte hidroklorik asitte çözünmeyen kül miktar tayini istenmemektedir. Avrupa Farmakopesi'ne göre; hidroklorik asitte çözünmeyen kül miktarı yaprakta % 2'den fazla olmamalıdır²⁹.

A. officinalis yaprak numunesi için 3'er örnek çalışılmış ve bunların ortalaması alınarak sonuçlar hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12: *Althaea officinalis* yaprak örneğinin asitte çözünmeyen kül miktarı

Örnek	Yaprak (%)
Örnek 1	1.38
Örnek 2	1.65
Örnek 3	1.22
% Ortalama	1.42

Yaprağın asitte çözünmeyen kül miktarı % 1.42 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 108: Asitte çözünmeyen kül miktar tayininde krozede kalan küller

4.1.4.5. Şişme Indisi

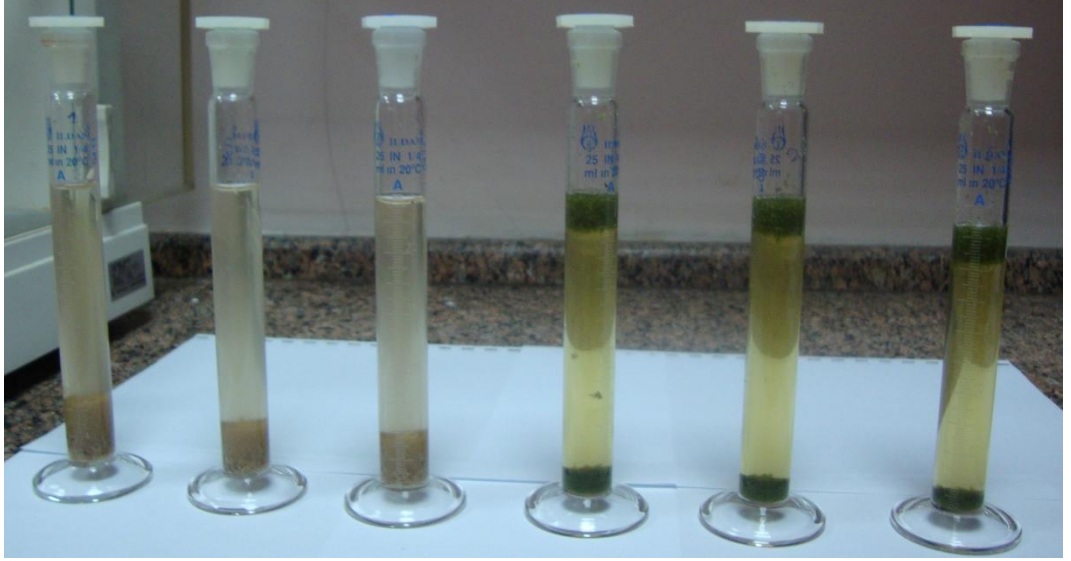
Avrupa Farmakopesi'ne göre; şişme indisi yaprakta 12'den, kökte 10'dan az olmamalıdır²⁹.

Yaprak ve kök için 3'er örnek çalışılmıştır ve bunların ortalaması alınarak şişme indisi hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13: *Althaea officinalis* örneklerinin şişme indisi

Örnek	Yaprak	Kök
Örnek 1	2.5	4.75
Örnek 2	2.5	3.5
Örnek 3	2.25	3.5
Ortalama	2.42	3.92

Yaprağın şişme indisi 2.42, kökün şişme indisi 3.92 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 109: Şişme indisi tayininde 120 dk sonunda mezürlerin görünümü

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Malvaceae familyasına ait olan Avrupa, Asya ve Amerika'da doğal olarak yetişen *Althaea officinalis* L. 2 m'ye kadar uzayabilen, tüm kısımları yumuşak, sık ve kadifemsi tüylerle kaplı, pembemsi-beyaz çiçekli çok yıllık bir bitkidir^{2,38}. Anadolu'da yaygın olarak bulunur, ancak az bireyle temsil edilen bir yayılışa sahiptir². Batı Avrupa'dan Rusya'ya kadar kültürü yapılmaktadır¹.

A. officinalis'ten elde edilen yaprak droğu "Althaeae folium" ve kök droğu "Althaeae radix" olarak Avrupa Farmakopesi'nde²⁹ kayıtlı iken, ESCOP³³, WHO³⁶ ve Alman Komisyon E⁵² monograflarında sadece kök droğu kayıtlıdır. Bitkinin çiçeği ise sadece Fransız Farmakopesinde kayıtlıdır⁵¹.

Bitkinin kimyasal bileşiminde başlıca poliholozitler (müsilaj poliholozitleri, nişasta, pektin), fenolik bileşikler (fenolik asitler, flavonoidler, kumarinler), azotlu bileşikler (betainler, aminoasitler), seskiterpenler, steroidler, lipitler ve mineraller bulunmakla beraber, bitkinin özellikle kökleri müsilaj poliholozitleri yönünden oldukça zengindir^{1,4,30,45,46,54,63,65,67,75,81,84,85}.

Geleneksel Avrupa Tıbbında 2000 yıldan uzun süredir kullanılan bir bitkidir¹. Hipokrat yara ve ezik tedavisinde önermiştir³. Dünyada çok uzun yıllardır birçok ülkede halk arasında bitkinin kök, yaprak ve çiçekleri başlıca soğuk algınlığı ve öksürükte antitussif olarak⁷⁻¹¹, gastrik rahatsızlıklarda¹²⁻¹⁴, renal ve ürolojik rahatsızlıklarda^{10,13,18-20} ve emoliyen ve antiseptik olarak^{24,25} kullanılmaktadır. Türkiye'de halk arasında idrar söktürücü, göğüs yumuşatıcı ve koruyucu olarak,

öksürükten ileri gelen solunum yolu tahrişlerinde ve cilt yaralarında yumuşatıcı, koruyucu ve yara iyi edici olarak kullanılmaktadır⁶.

A. officinalis üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucu bitkinin başlıca antitussif, mukoz membranlarda sitoprotektif ve antienflamatuvar etkileri yanında, antioksidan, antimikrobiyal, antiprotozoal, antimelanosit, hipoglisemik, fagositik, lipidemik, antiülser, antiplatelet, antikompleman ve sitotoksik etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir^{85,90,96,98,99,106,108,110,116,127-130,133}.

A. officinalis başlıca kök kısmı olmak üzere yaprak ve çiçeklerinde müsilaj taşımaktadır ve taşıdıkları müsilaj nedeniyle antitussif etkiye sahiptir. Başlıca müsilaj yapısında bulunan ramnogalakturonan'larından dolayı dahilen ağız ve farenksin mukoz membranlarının irritasyonunda ve bununla ilişkili kuru öksürükte kullanılmaktadır^{33,34,64,96-98}. Kökün sulu ekstresi doku hücrelerinde müsilajenöz etki ile koruyucu bir tabaka oluşturmaktadır¹⁰⁶. Bu etkisine dayanarak oral, farengeal ve gastrik mukozanın enflamasyonunda (gastroenterit, peptik ve duodenal ülserler ve ülseratif kolit gibi) yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır^{1,33-36,136-138}. *A. officinalis*'in kökü haricen emoliyan ve yara iyileştirici etkilerinden dolayı topikal olarak ekzema, dermatit ve fronkülozis'te, ayrıca farenksin enflamasyonu için gargara veya ağızsuyu olarak kullanılmaktadır^{1,35,36}.

Bitkinin kökü le ilgili olarak, kuru öksürüğün tedavisinde sulu soğuk maseratı, infüzyon, dekoksasyonu şeklinde pekçok farmakope, kodeks, monograf ve referans kitapta hazırlanış şekli verilmiştir^{1,3,33,34,36,134,135}. Kök tek ve karışım halinde birçok preparatın bileşiminde yer almaktadır^{104,149,154,156,157}. Bitkinin yaprağı için Alman Komisyon E monografı ve Alman Standart Lisansı, ağız ve boğaz mukoz

membranın irritasyonu ve bununla ilişkili kuru öksürüğün hafifletilmesinde çay olarak hazırlanış şekli bildirmiştir⁵². Yaprakları ticari preparatlarda kök droğu kadar yer almamakla birlikte ihtiva eden birkaç preparatı mevcuttur. Bitkiden merhem veya krem şeklinde hazırlanmış ticari topikal preparatlar bulunmaktadır¹⁵⁰.

Avrupa Farmakopesi'nde bitkinin yaprağı "Althaeae folium" (Marshmallow leaf) *Althaea officinalis* L.'in bütün veya parçalanmış, kurutulmuş yaprağı olarak tanımlanmıştır. Kök droğu "Althaeae radix" (marshmallow root) *Althaea officinalis* L.'in kabuğu soyulmuş veya soyulmamış, bütün veya parçalanmış kurutulmuş kökü olarak bildirilmiştir²⁹.

Bu çalışmada, aktarlarda "Hatmi" adı altında satılan örneklerden alınan numuneler, Avrupa Farmakopesi 7.3 monografında belirtilen özelliklere uygunluğu açısından incelemiştir. Hatmi örneklerinin analizinde referans numune olarak kullanılmak üzere *A. officinalis* doğal olarak yetiştiği bölgeden toplanmıştır.

Aktarlardan alınan numuneler ilk olarak morfolojik olarak incelenmiş ve bu numunelerin daha çok çiçek, tomurcuk, petal ve meyveden oluştuğu belirlenmiştir. Köke ait parçalara hiç rastlanmamış, az miktarda da yaprak içerdiği görülmüştür. Yapraklar parçalanmış, eski ve az miktarda olduğu için Farmakope'de yer alan tanıma uygun olup olmadığı anlaşılamamıştır. Avrupa Farmakopesi'nde bitkinin ofisinal kısımları içerisinde çiçek, tomurcuk, petal ve meyve yer almamaktadır. Dolayısıyla numunelerin Farmakope'de belirtilen kök veya yaprak kısımlarından oluşmadığı tespit edilmiştir.

Piyasadan satın alınan örnekler Yrd. Doç. Dr. M. Erkan Uzunhisarcıklı (Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü) tarafından teşhis edilmiş ve örneklerin hiçbirisinin *Althaea officinalis*'e ait olmadığı, örneklerin tamamının *Alcea* cinsine ait olduğu belirlenmiştir. Ancak örnekler tür teşhisi için gerekli bitki kısımlarını (özellikle meyve) ihtiva etmediği için, tür düzeyinde bilgi edinilememiştir. Ülkemizde *A. officinalis* çiçekleri yerine Gülhatmi çiçeklerinin (*Alcea rosea* L.) kullanıldığı, ticarete ise bu bitki yerine *Althaea cannabina* L., *Alcea pallida* Waldst. et Kit., *Alcea setosa* (Boiss.) ve *Hibiscus syriacus* L. gibi türlerden elde edilen çiçekler "Hatmi çiçeği" adı altında satıldığı Baytop tarafından bildirilmiştir⁶. Çalışmamızda, tüm örneklerin hatmi adı altında satılan *Alcea* sp. olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hazır paketler içinde alınan bazı örnekler üzerinde belirtilen "*Althaea officinalis*" ifadelerinin (Şekil 83, Adana-1 örneği) de hatalı olduğu belirlenmiştir.

Adana ve Ankara'da aktarlardan satın alınan ve çalışma materyallerimizi oluşturan hatmi örneklerinin *A. officinalis* olmadığına belirlenmesi üzerine, Avrupa Farmakopesi'nde *Althaeae folium* ve *Althaeae radix* için istenen analizler bu örneklerde yapılmamış, doğadan toplanan *A. officinalis* örneği Farmakope'ye uygunluğu açısından incelenmiştir.

Doğadan toplanan *A. officinalis* örneklerinin yaprak ve kökleri toz haline getirilerek mikroskop altında incelenmiştir. Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen karakteristik mikroskop elementleri, yaprak tozunda epiderma, stoma ve stoma komşu hücresi, salgı tüyü, çok sayıda demet örtü tüyü, büyük ve dikenli polen, damarlar boyunca druz ve iletim demetleri (Şekil 98-99); kök tozunda, mantar doku, nişasta tanecikleri, mülaj içeren parankima hücreleri, druz, lif parçaları ve iletim demetleri olarak tespit edilmiştir (Şekil 100-101).

Piyasadan satın alınan örneklerin *A. officinalis* olmadığı tespit edildiğinden, bu örneklerden sadece bir tanesi (Adana-3) üzerinde mikroskopik analiz yapılmıştır. Adana-3 örneği mikroskopta incelenerek, *Althaea* cinsine çok benzer özellikte, büyük ve dikenli polen ve bol miktarda örtü tüyleri taşıdığı belirlenmiştir (Şekil 102).

Avrupa Farmakopesi'ne göre İTK analizi sadece yaprak üzerinde istenmektedir. Doğadan topladığımız *A. officinalis* yaprak droğundan hazırlanan metanollü ekstresinin farmakopede verilen koşullarda İTK ile analizi yapılmıştır. Ekstrenin referans maddeler olan klorojenik asit ve kersitrin'i taşıdığı tespit edilmiştir (Şekil 103).

Aktar örnekleri yabancı maddeleri açısından da incelenmiştir. Avrupa Farmakopesi'ne göre *Puccinia malvacearum* ile enfekte olmuş yapraklar en fazla % 4, diğer yabancı maddeler ise en fazla % 2 olmalıdır. Kökte ise en fazla % 2 kahverengi renkte bozulmuş drog olmalıdır²⁹. Adana-10 numunesi dışında tüm numunelerde birçok yabancı maddeye rastlanmıştır. Numunelerin bazılarının böcek tarafından yendiği, içinde böcek bulunduğu veya bitkinin bir mikroorganizma ile enfekte olduğu gözlenmiştir (Şekil 104-106). Numunelerde bulunan yabancı maddeler ve bu maddelerin numunede bulunma % oranları Tablo 9'da verilmiştir. Avrupa Farmakopesi monografında bitkinin kök ve yaprak kısımları ofisinal drog olarak kayıtlıdır. Ancak çalışmamızda satın aldığımız örneklerde kök parçaları hiç olmadığı gibi, numuneler başlıca çiçek ve çiçek kısımları, meyve ve az miktarda da yaprak içermektedir. Dolayısıyla farmakopede yaprak için belirtilen yabancı madde sınır değeri olan % 2 değerini dikkate alacak olursak, Adana-4, Adana-6, Adana-8 ve Ankara-3 numuneleri farmakopede belirtilen sınır değerini geçmiştir ve Farmakope monografına uygun değildir. Satın alınan numunelerin 4'ü dışında hepsinin açıkta ve

paketsiz olarak kötü koşullarda satıldığı gözlenmiştir. Numunelerden çıkan yabancı maddeler bunu göstermektedir.

Doğadan toplanmış olan *A. officinalis* örneklerinin kök ve yapraklarında Avrupa Farmakopesi tarafından istenen yabancı madde tayini, kurutmada kayıp, bütün kül ve asitte çözünmeyen kül miktar tayini ve şişme indisi yapılmış ve sonuçları tablo halinde aşağıda verilmiştir (Tablo 14).

Tablo 14: Doğadan topladığımız *Althaea officinalis* örneklerinde yapılan Avrupa Farmakopesi test sonuçları

	Kurutmada Kayıp (%)	Bütün Kül (%)	Asitte Çözünmeyen Kül (%)	Şişme İndisi
Yaprak	7.38	17.27	1.42	2.42
Kök	7.16	7.27	-	3.92

Avrupa Farmakopesi 7.3'e göre *A. officinalis* için kurutmada kayıp en fazla, yaprakta % 10, kökte % 12 olmalıdır²⁹. *A. officinalis* yaprak droğunda kurutmada kayıp % 7.38, kök droğunda % 7.16 olarak bulunmuştur. Bu durumda hem yaprak hem kök örneğinde tespit edilen değerler Farmakope'de belirtilen değerlere uygundur.

Avrupa Farmakopesi'ne göre *A. officinalis* için bütün kül miktarı en fazla, yaprakta %18, soyulmuş kökte %6, soyulmamış kökte %8 olmalıdır²⁹. Bizim örneğimizde yer alan kök, doğadan toplanmış haliyle olan soyulmamış köktür. Bu durumda hem yaprak (%17.27) hem kök (%7.27) örneğinde tespit edilen değerler Farmakope'de belirtilen değerlere uygundur. Bununla beraber bütün kül miktarları yaprak ve kök

örneklerinde sınır değerlere yakındır. Bu yüzden çevreden ve topraktan gelen kirliliklerin fazla olduğunu tahmin edebiliriz.

Asitte çözünmeyen kül miktar tayini Avrupa Farmakopesi'ne göre sadece *A. officinalis* yaprağında yapılmaktadır ve %2'den fazla olmamalıdır²⁹. Bu durumda yaprak örneğinde tespit ettiğimiz %1.42 değeri Farmakope'de belirtilen değerlere uygundur.

Avrupa Farmakopesi 7.3'e göre *A. officinalis* için şişme indisi yaprakta 12'den, kökte 10'dan az olmamalıdır²⁹. Yaprak (2.42) ve kökte (3.92) tespit edilen şişme indisi değerleri, Farmakope'de istenen şişme indisi değerlerinin çok altında kaldığından, doğadan topladığımız *A. officinalis* örneği Avrupa Farmakope'sine uygun bulunmamıştır. Şişme indisinin Farmakope'de belirtilen değerden daha düşük olması, droğun istenilen değerlerin altında müsilaj taşıdığını göstermektedir. İçerdiği müsilajı dolayısıyla fitoterapötik olarak antitussif etkiye sahip *A. officinalis* drog olarak kullanılacak ise, ülkemizde yetiştiği diğer bölgelerden de PDR bitki monografında belirtildiği üzere¹⁴⁶ en az ikinci yıldan itibaren sonbaharda, Ekim-Kasım aylarında topraktan çıkarılarak toplanmalıdır. Avrupa Farmakopesi'ne göre de kökler en az 2 cm çapa sahip olmalıdır²⁹. Kökler suyla temizlendikten ve dış kabuğu soyulduktan sonra veya soyulmadan, bütün olarak ya da parçalara bölünüp en fazla 35 °C'de kurutulmalıdır. Althaeae folium drog olarak kullanılacak ise, çiçeklenmeden hemen önce toplanıp, en fazla 40 °C'de kurutulmalıdır^{29,146,159}. Ülkemizde yetişen *A. officinalis* örnekleri belirtilen zamanlarda toplanarak Farmakope'ye uygunluğu açısından değerlendirilmelidir.

Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Programında hazırlan "Avrupa Farmakopesi esas alınarak Althaeae flos monografının hazırlanması" başlıklı yüksek lisans

tezinde, “Hatmi” adı altında İstanbul ve Tekirdağ’da aktarlardan alınan 33 adet çiçek materyalinin Avrupa Farmakopesi 6.0’da belirtilen analizlere benzerliği “*Malvae sylvestris flos* (Mallow flower)” monografı referans alınarak araştırılmıştır. Materyaller üzerinde makroskobik ve mikroskobik incelemeler, yabancı madde tayini, kurutmada kayıp, bütün kül tayini, şişme indisi ve YPİTK deneyleri yapılmış ve bulgular Avrupa Farmakopesi 6.0’da yer alan “*Malvae sylvestris flos* (Mallow flower)” monografında belirtilen kriterlere uygunlukları açısından, 1 adet ebegümeci çiçeği ve 1 adet *Alcea* sp. çiçeği materyali ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, analizlerden elde edilen tüm bulgular ve Avrupa Farmakopesi 6.0’da yer alan “*Malvae sylvestris flos* (Mallow flower)” monograf bilgileri doğrultusunda Avrupa Farmakopesi 6.0 formatına uygun olarak “*Althaeae flos* (Marshmallow flower) monografı” hazırlanmıştır. Aktarlardan aldıkları örneklerin *A. officinalis* türüne ait olmadığını, Flora of Turkey’de belirtilen petal boyuna ve ovaryumuna bakarak *Alcea* cinsine ait olduğunu düşünmüşlerdir¹⁶⁰.

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, aktarlardan “Hatmi” adı altında satın aldığımız örneklerin *A. officinalis* bitkisine ait olmadığı, *Alcea* cinsine ait oldukları belirlenmiştir. Paketli halde satılan ve üzerinde *A. officinalis* olduğu belirtilen örnekler de bu bitkiye ait bulunmamıştır. Satın aldığımız örneklerin *Alcea* cinsine ait olduğu belirlenmiştir. Örneklerin böcek, kurt, saç, küflenmiş parçalar ve başka bitkilere ait parçalar gibi taşıdığı birçok yabancı madde göz önüne alınırsa, halk sağlığı açısından da tehlike oluşturabilecek özellikte oldukları görülmüştür. Ülkemizde doğal olarak yetişen *A. officinalis* ilk defa bu çalışma ile Avrupa Farmakopesi monografına uygunluğu açısından değerlendirilmiştir.

6. ÖZET

***Althaea officinalis* L. Bitkisinin Fitoterapi Yönünden Değerlendirilmesi**

Althaea officinalis L. (Malvaceae) ülkemizde doğal olarak yetişen, 2 m'ye kadar boylanabilen, pembemsi-beyaz çiçekli çok yıllık bir bitkidir^{2,38}. Avrupa Farmakopesi'nde bitkinin kökü “*Althaeae radix*” ve yaprağı “*Althaeae folium*” drog olarak kayıtlıdır²⁹. Bitkinin kök ve yaprakları yüksek oranda müsilaj taşımaktadır^{30,31}.

Fitoterapide bitkinin kökü ve yaprağı, müsilajından dolayı kuru öksürükte antitussif^{33,34,134} ve demulsan olarak^{1,35}, üst solunum yollarının ve gastrointestinal sistemin mukozal enflamasyonuna bağlı irritasyonu iyileştirmede^{1,34} ve emoliyan olarak^{36,37} kullanılmaktadır.

Adana ve Ankara'daki aktarlardan satın alınan numunelerin Avrupa Farmakopesi 7.3 monografında belirtilen özellikleri taşıyıp taşımadığı değerlendirilmiştir. Örneklerin analizinde standart numune olarak doğadan toplanan *A. officinalis* örnekleri kullanılmıştır. Numuneler morfolojik ve mikroskopik analiz, İTK, yabancı madde, kurutmada kayıp, bütün kül ve asitte çözünmeyen kül miktar tayini ile şişme indisi değeri yönünden incelenmiştir. İncelenen aktar numunelerinin *A. officinalis* olmadığı, *Alcea* cinsine ait olduğu belirlenmiştir. Bundan dolayı *A. officinalis* kök ve yaprak droğu için Farmakope'de istenen analizler aktar örneklerinde yapılmamıştır. Elde ettiğimiz bulgulara göre, doğadan toplanan *A. officinalis* örneğinin yaprak ve kökünün, şişme indisi haricinde tüm analizlerde Farmakope'ye uygun değerlerde olduğu görülmüştür. Doğadan toplanan örnek Farmakope'de belirtilen değerden daha düşük müsilaj taşıdığı için, Avrupa Farmakopesi 7.3 monografına uygun

bulunmamıştır. Sonuç olarak, aktarda hatmi adı altında satılan örneklerin bilimsel drog tanımına uymadığı ve halk sağlığı açısından tehdit oluşturduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Malvaceae, *Althaea*, *Althaea officinalis*, müsilaj, Avrupa Farmakopesi

7. SUMMARY

The Evaluation of *Althaea officinalis* L. for Phytotherapy

Althaea officinalis L. (Malvaceae) is a native, 2 m long and long perennial plant living with pinkish-white flowers which naturally grows in our country^{2,38}. The root "*Althaeae radix*" and leaves "*Althaeae folium*" of the plant are registered as a drug in European Pharmacopoeia 7.3²⁹. The root and leaves of the plant contain a high mucilage^{30,31}.

In phytotherapy, the root and leaves of the plant is used as an antitussive in dry cough^{33,34,134}, as a demulcent^{1,35}, to cure the irritation of mucosal inflammation of upper respiratory tract and gastrointestinal system^{1,34} and as a emollient^{36,37} because of high mucilage content.

Samples bought from local herb markets in Adana and Ankara were evaluated with the use of the European Pharmacopoeia 7.3 monographs. *A. officinalis* samples collected from nature were used as a standard specimen in those analyses. Samples were subjected to morphologic and microscobic analysis, TLC, foreign matter, drying losses, total ash content, quantitative ash insoluble in hydrochloric and swelling index. It was determined that the samples purchased from the local herb market belonged to *Alcea* genus and was not *A. officinalis*. For this reason, the roots and leaves in Pharmacopoeia samples purchased from the local herb market were not subjected to any analyses. According to our results, the root and leaves of *A. officinalis* samples collected from nature were in good accordance with the Pharmacopoeia analyses except swelling index. However the samples collected from nature were found to contain less mucilage than the value stated in European Pharmacopoeia 7.3. As a result it was determined that, the samples sold in local herb

markets in the name of “Hatmi” is not a scientific drug and a threat for the community health.

Key words: Malvaceae, *Althaea*, *Althaea officinalis*, mucilage, European Pharmacopoeia

8. KAYNAKLAR

1. Basch E, Ulbricht C, Hammerness P, Vora M. Monograph from Natural Standard, Marshmallow (*Althaea officinalis* L. Monograph). J Herb Pharmacother 2003; 3 (3): 71-81.
2. Uzunhisarcıklı M.E., Vural M. The Taxonomic Revision of *Alcea* and *Althaea* (Malvaceae) in Turkey. Turk J Bot 2012; 36: 603-636.
3. Rowling M, Toba G, Denham A, Whitelegg M. The Western Herbal Tradition. 1. Edition. London: Churchill Livingstone; 2010. s.67-78.
4. Rani S, Khan S, Ali M. Phytochemical investigation of the seeds of *Althaea officinalis* L. Nat Prod Res 2010; 24 (14): 1358-1364.
5. Shome U, Mehrotra S, Sharma H.P. Comparative Pharmacognosy of two *Althaea* spp. and 'Gulkhairo' samples. Int J Pharmacog 1992; 30 (1): 47-55.
6. Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi, Geçmişte ve Bugün. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1999.
7. De Natale A, Pollio A. Plants species in the folk medicine of Montecorvino Rovella (inland Campania, Italy). J Ethnopharmacol 2007; 109: 295-303.
8. Ivancheva S, Stantcheva B. Ethnobotanical inventory of medicinal plants in Bulgaria. J Ethnopharmacol 2000; 69: 165-172.

9. Leporatti M.L., Ivancheva S. Preliminary comparative analysis of medicinal plants used in the traditional medicine of Bulgaria and Italy. *J Ethnopharmacol* 2003; 87: 123-142.
10. Šarić-Kundalić B, Dobeš C, Klatte-Asselmeyer V, Saukel J. Ethnobotanical study on medicinal use of wild and cultivated plants in middle, South and West Bosnia-Herzegovina. *J Ethnopharmacol* 2010; 131: 33-55.
11. Hussey J.S. Some useful plants of early New England. *Econ Bot* 1974; 28: 311-.
12. De Feo V, Senatore F. Medicinal plants and phytotherapy in the Amalfitan Coast, Salerno Province, Campania, Southern Italy. *J Ethnopharmacol* 1993; 39 (1): 39-52.
13. Ibadullayeva S.J., Mamedova S.E., Sultanova Z.R., Movsumova N.V., Jaharli I.A. Medicinal plants of Azerbaijan flora used in the treatment of certain diseases. *Afr J Pharm Pharmacol* 2010; 4 (8): 545-548.
14. Miraldi E, Ferri S, Mostaghimi V. Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran). *J Ethnopharmacol* 2001; 75: 77-87.
15. Lokar L.C., Poldini L. Herbal remedies in the traditional medicine of the Venezia Giulia region (North East Italy). *J Ethnopharmacol* 1988; 22 (3): 231-279.

16. Rigat M, Bonet M.A., Garcia S, Garnatje T, Vallés J. Studies on pharmaceutical ethnobotany in the high river Ter valley (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula). *J Ethnopharmacol* 2007; 113: 267-277.
17. Benítez G, González-Tejero M.R., Molera-Mesa J. Pharmaceutical ethnobotany in the western part of Granada province (southern Spain): Ethnopharmacological synthesis. *J Ethnopharmacol* 2010; 129: 87-105.
18. Šarić-Kundalić B, Dobeš C, Klatte-Asselmeyer V, Saukel J. Ethnobotanical survey of traditionally used plants in human therapy of East, North and North-East Bosnia and Herzegovina. *J Ethnopharmacol* 2011; 133: 1051-1076.
19. Jarić S, Popović Z, Mačukanović-Jocić M, Djurdjević L, Mijatović M, Karadžić B, Mitrović M, Pavlović P. An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Mountain (Central Serbia). *J Ethnopharmacol* 2007; 111: 160-175.
20. Yarnelle E. Botanical medicine for cystitis. *Alter Comp Ther* 1997; 1997: 269-275.
21. Marc E.B., Nelly A, Annick D.D., Frederic D. Plants used as remedies antirheumatic and antineuralgic in the traditional medicine of Lebanon. *J Ethnopharmacol* 2008; 120: 315-334.
22. Bastien J.W. Pharmacopeia of Qollahuaya Andreans. *J Ethnopharmacol* 1983; 8 (1): 97-111.

23. Redžić S.S. The ecological aspect of ethnobotany and ethnopharmacology of population in Bosnia and Herzegovina. *Coll Antropol* 2007; 31(3): 869-890.
24. Novaretti R, Lemordant D. Plants in the traditional medicine of the Ubaye Valley. *J Ethnopharmacol* 1990; 30 (1): 1-34.
25. Blanco E, Macía M.J., Morales R. Medicinal and veterinary plants of El Caurel (Galicia, northwest Spain). *J Ethnopharmacol* 1999; 65: 113-124.
26. Singh V. Traditional remedies to treat asthma in northwest and Trans-Himalayan region in J. and K. States. *Fitoterapia* 1995; 65 (6): 507-509.
27. Boukef K, Souissi H.R., Balansard G. Contribution of the study on plants used in traditional medicine in Tunisia. *Plant Med Phytother* 1982; 16 (4): 260-279.
28. Pieroni A, Quave C.L., Villanelli M.L., Mangino P, Sabbatini G, Santini L, Bocchetti T, Profili M, Ciccioli T, Rampa L.G., Antonini G, Girolamini C, Cecchi M, Tomasi M. Ethnopharmacognostic survey on the natural ingredients used in folk cosmetics, cosmeceuticals and remedies for healing skin diseases in the inland Marches, Central-Eastern Italy. *J Ethnopharmacol* 2004; 91: 331-344.
29. European Pharmacopoeia 7th Edition. Supplement 7.3. Council of Europe. Marshmallow Leaf and Marshmallow Radix 01/2012:1856. Strasbourg. p.3873-3874.

30. Tomoda M, Kaneko S, Ebashi M, Nagakura T. Plant mucilages. XVI. Isolation and characterization of a mucous polysaccharide, "Althaea-mucilage O" from the roots of *Althaea officinalis*. Chem Pharm Bull 1977; 25 (6): 1357-1362.
31. Tomoda M, Shimizu N, Suzuki H, Takasu T. Plant Mucilages. XXVIII. Isolation and characterization of a mucilage, "Althaea-mucilage OL." from the leaves of *Althaea officinalis*. Chem Pharm Bull 1981; 29 (8): 2277-2282.
32. Franova S, Nosál'ová G, Mokry J. Phytotherapy of cough. In: Khan M.T.H., Ather A. Lead molecules from natural products: discovery and new trends. 1. Edition: Elsevier; 2006. s.111-131.
33. ESCOP Monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2. Edition. Stuttgart: Thieme; 2003.
34. Blumental M, Busse W.R. The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Austin: American Botanical Council; 1998.
35. Bradley P.R. British Herbal Compendium vol.1. Marshmallow root. Bournemouth Great Britain: British Herbal Medicine Association; 1992 s.151-153.
36. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants Vol. 2. Geneva: World Health Organization; 2002 s.5-11.
37. British Pharmaceutical Codex (BPC). London: Pharmaceutical Press; 1949 s.1291-1292.

38. Cullen J. *Althaea* L. In: Davis PH (ed.) Flora of Turkey and the East Aegean Islands, vol. 2, pp. 419-420, Edinburgh: Edinburgh University Press; 1967.
39. Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. Farmasötik Botanik. 3. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları; 2007.
40. Zohary M. Taxonomical Studies in *Alcea* L. of South-Western Asia Part I. The Bulletin of the Research Council of Israel 1963; 11: 210-229.
41. Zohary M. Taxonomical Studies in *Alcea* L. of South-Western Asia Part II. Israel J Bot 1963; 12: 1-26.
42. Hutchinson J. The Families of Flowering Plants (Angiospermae) Dicotyledones. Oxford: Oxford University Press; 1973.
43. Heywood VH. Flowering Plants of the World. London: Oxford University Press; 1978.
44. Güner A., Akyıldırım B., Alkayış M.F., Çingay, B., Kanoğlu S.S., Özkan A.M., Öztekin M., Tuğ G.N. Türkçe Bitki Adları. Şu eserde: Güner A., Aslan S., Ekim T., Vural M., Babaç M.T. (eds.). *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)*. İstanbul: Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını; 2012.
45. Wichtl M, Bisset N.G. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. 2. Edition. Stuttgart: CRC Press; 1994.

46. Ross I. A. Medicinal Plants of the World, Vol. 2: Chemical Constituents, Traditional and Modern Uses. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc. ; 2001.
47. Baytop T. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü. Ankara: Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu Türk Dil Kurumu Yayınları:578; 1994.
48. Brinker F. Herb Contraindications & Drug Interactions. 3. Edition. Sandy, Oregon,ABD: Eclectic Medical Publications; 2001.
49. Sezik E, Yeşilada E, Honda G, Takaishi Y, Takeda Y, Tanaka T. Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia. J Ethnopharmacol 2001; 75: 95-115.
50. Türk Kodeksi. 3.Baskı. T.C. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı. 1954.
51. Newall A.C. , Anderson A.L., Phillipson J.D. . Herbal Medicines- A Guide for Health-care Professionals. London: The Pharmaceutical Press; 1996.
52. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J (2000). Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs. Austin: Am. Bot. Council; 2000.p.244-248.
53. Pengelly A. The constituents of medicinal plants. 2. Edition. Wallingford: CABI Publishing; 2004.

54. Tomoda M, Satoh N, Shimada K. Plant mucilages. XXIV. The structural features of *Althaea*-mucilage O, a representative mucous polysaccharide from the roots of *Althaea officinalis*. Chem Pharm Bull 1980; 28 (3): 824-830.
55. Capek P, Rosik J, Kardosova A, Toman R. Polysaccharides from the roots of marshmallow (*Althaea officinalis* L. var. *rhobusta*): structural features of an acidic polysaccharide. Carbohyd Res 1987; 164: 443-452.
56. Capek P, Toman R, Kardosova A, Rosik J. Polysaccharides from the roots of marshmallow (*Althaea officinalis* L.): structure of an arabinan. Carbohyd Res 1983; 117: 133-140.
57. Capek P, Toman R, Rosik J, Kardosova A, Janecek F. Polysaccharides from the roots of *Althaea officinalis* L.: structure features of D-glucans. Collect Czech Chem C 1984; 49 (11): 2674-2679.
58. Capek P, Uhrin D, Rosik J, Kardosova A, Toman R, Mihalov V. Polysaccharides from the roots of the marshmallow (*Althaea officinalis* L. var. *rhobusta*): dianhydrides of oligosaccharides of aldose type. Carbohyd Res 1988; 182 (1): 160-165.
59. Franz G. Mucilaginous polysaccharides of *Althaea officinalis* and *Malva sylvestris*. Planta Med 1966; 14 (1): 90-110.
60. Blaschek W, Franz G. A convenient method for the quantitative determination of mucilage polysaccharides in *Althaeae Radix*. Planta Med 1986; 52 (Suppl.): 537.

61. Kardosova A, Rosik J, Toman R, Capek P. Glucan isolated from leaves of *Althaea officinalis* L. Collect Czech Chem C 1983; 48 (7): 2082-2087.
62. Kardosova A, Capek P, Rosik J. 4-O-methyl-D- glucuruno-D- xylan from the leaves of the marshmallow (*Althaea officinalis* L.var. *rhobusta*). Chem Pap 1989; 43 (5): 705-713.
63. Rosik J, Kardosova A, Toman R, Capek P. Isolation and characterization of mucilages from *Althaea officinalis* L. and *Malva sylvestris* L. ssp. *Mauritiana* (L.) Thell. Cesk Farma 1984; 33 (2): 68-71.
64. Sutovska M, Nosalova G, Franova S, Kardosova A. The antitussive activity of polysaccharides from *Althaea officinalis* L. var. *rhobusta*, *Arctium lappa* L. var. *herkules*, and *Prunus persica* L. batsch. Bratisl Lek Listy 2007; 108 (2): 93-99.
65. Geciova R, Babor K. Characterization of starch from marshmallow (*Althaea officinalis* L.). Chem Pap 1992; 46 (3): 199-202.
66. Shah S.M.A., Akhtar N, Akram M, Shah P.A., Saeed T, Ahmed K, Asif H.M. Pharmacological activity of *Althaea officinalis* L. J Med Plants Res 2011; 5 (24): 5662-5666.
67. Gudej J. Flavonoids, phenolic acids and coumarins from the roots of *Althaea officinalis*. Planta Med 1991; 57: 284-285.
68. Ninov S, Ionkova I, Kolev D. Constituents of *Althaea officinalis* var. *russalka* roots. Fitoterapia 1992; 63 (5): 474.

69. Koleva M, Ninov S, Daskalov V, Ilieva S, et al. Study on the polyphenol composition of the leaves of *Althaea officinalis* var. *russalka*. Farmatsiya 1986; 36 (3): 15-18.
70. Gudej J. Polyphenolic compounds in *Althaea officinalis* flowers. Acta Pol Pharm 1988; 45 (4): 340-345.
71. Gudej J. Polyphenolic compounds in *Althaea officinalis* leaves. Acta Pol Pharm 1981; 38 (3): 385.
72. Didry N, Torck M, Pinkas M. Polyphenolic compounds from the flowers of *Althaea officinalis*. Fitoterapia 1990; 61 (3): 280.
73. Mohd A, Zoobi J. Three new compounds from the roots of *Althaea officinalis* L. IJRAP 2011; 2(3):864-868.
74. Gudej J. Flavonoid compounds of *Althaea officinalis* leaves. I. Glucoside esters, monoglucosides. Acta Pol Pharm 1985; 42 (2): 192-198.
75. Nowak R. Separation and quantification of tiliroside from plant extracts by SPE/RP-HPLC. Pharm Biol 2003; 41 (8): 627-630.
76. Gudej J. Flavonoid compounds of *Althaea officinalis* leaves. II. Glycosides of 8- hydroxyluteolin (hypoletin). Acta Pol Pharm 1987; 44 (3-4): 369-373.
77. Gudej J. Determination of flavonoids in leaves, flowers, roots of *Althaea officinalis* L. Farm Pol 1990; 46 (5-6): 153-155.

78. Dzido T.H. , Soczewinski E, Gudej J. Computer-aided optimization of High-Performance Liquid Chromatographic analysis of flavonoits from some species of the genus *Althaea*. J. Chromatogr 1991; 550 (1-2): 71-76.
79. Gudej J, Bieganowska M.L. Chromatographic investigations of phenolic acids and coumarins in the leaves and flowers of some of the genus *Althaea*. J Liq Chromatogr 1990; 13 (20): 4081-4092.
80. Bieloszabska F.W., Czucha K. Does Radix Althea contain tannins. Farm Pol 1966; 22 (3): 173-176.
81. Blunden G, Patel A.V., Armstrong N.J., Gorham J. Betaine distrubition in the Malvaceae. Phytochemistry 2001; 58: 451-454.
82. Orlow N. Betaine as component of the root of *Althaea officinalis*. Pharm Z F Russland 1897; 36: 631-632.
83. Randic Z.G., Males Z, Vestermajer G. TLC analysis of free amino acids in Althaeae Radix, treated with different γ -irradiation doses. Farm Glas 2004; 60 (1): 1-6.
84. Karawya M.S., Balbaa S.I., Afifi M.S. Lipids of Egyptian *Althea*, *Malva* and *Plantago* species. Egypt J Pharm Sci 1982; 20 (1-4): 291-298.
85. Valiei M, Shafaghat A, Salimi F. Chemical composition and antimicrobial activity of the flower and root hexane extracts of *Althaea officinalis* in Northwest Iran. J Med Plants Res 2011; 5 (32): 6972-6976.

86. Von Friedrichs O. Component of marshmallow root. Arch Pharm 1919; 257: 288-298.
87. Mishina A.S., Kornievskii Y.I., Shkurupii E.M., Dolya V.S. Fatty oils of marshmallow, stolon-bearing *Valeriana* and *Erysimum aureum*. Farm Zh 1975; 30 (5): 92-93.
88. Emets T.I., Petrenko V.V. Seed lipids of some *Althaea* species. Khim Priir Soedin 1995; 3: 365-368.
89. Fahmy I.R. Composition of the crystalline spherites sometimes occurring in the root of *Althaea officinalis* and *A. Rosea*. Pharm Pres 1922; 27 (23): 2.
90. Öztürk S, Ercişli S. Antibacterial activity of aqueous and methanol extracts of *Althaea officinalis* and *Althaea cannabina* from Turkey. Pharm Biol 2007; 45 (3): 235-240.
91. Lev E, Amar Z. "Fossils" of practical medical knowledge from medieval Cairo. J Ethnopharmacol 2008; 119: 24-40.
92. Medeiros M.F.T., De Albuquerque U.P. The pharmacy of the Benedictine monks: The use of medicinal plants in Northeast Brazil during the nineteenth century (1823-1829). J Ethnopharmacol 2012; 139: 280-286.
93. European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment Report on *Althaea officinalis* L., Radix. London: 2009

94. Hanlidou E, Karousou R, Kleftoyanni V, Kokkini S. The herbal market of Thessaloniki (N Greece) and its relation to the ethnobotanical tradition. J Ethnopharmacol 2004; 91: 281-299.
95. Vokou D, Katradi K, Kokkini S. Ethnobotanical survey of Zagori (Epirus, Greece), a renowned centre of folk medicine in the past. J Ethnopharmacol 1993; 39: 187-196.
96. Nosál'ová G, Strapkova A, Kardosova A, Capek P. Antitussive activity of a rhamnogalacturonan isolated from the roots of *Althaea officinalis* L. var. *robusta*. J Carbohyd Chem 1993; 12 (4-5): 589-596.
97. Nosál'ová G, Strapkova A, Kardosova A, Capek P, Zathurecky L, Bukovska E. Antitussive action of extracts and polysaccharides of marshmallow (*Althaea officinalis* L. var. *robusta*). Die Pharmazie 1992; 47 (3): 224-226.
98. Šutovská M, Nosál'ová G, Šutovský J, Fraňová S, Prisenžňáková L, Capek P. Possible mechanisms of dose-dependent cough suppressive effect of *Althaea officinalis* rhamnogalacturonan in guinea pigs test system. Int J Biol Macromol 2009; 45: 27-32.
99. Rouhi H, Ganji Forouzan. Effect of *Althaea officinalis* on cough associated with ACE inhibitors. Pak J Nutr 2007; 6 (3): 256-258.
100. Fasse M, Zieseniss E, Bässler D. Dry irritating cough in children— a post-marketing surveillance involving marshmallow syrup. Paed 2005; 11: 3-8.

- 101.** Müller-Limmroth W, Fröhlich H.H. Wirkungsnachweis einiger phytotherapeutischer Expektorantien auf den mukoziliären Transport. *Fortschr Med* 1980; 98: 95-101.
- 102.** Mikaili P, Sarahroodi S, Hemati A.A., Koochak M.H., Akbari Z.A. Histological study on the effects of aqueous extract of *Althaea officinalis* on the epithelial and submucosal mucociliary system of rat trachea following inhalation of cigarette smoke. *Iranian J Pharm Res* 2004; 2: 56-57.
- 103.** Sağlam H. *Althaea officinalis* (Hatmi). İçinde: Demirezer L.Ö. , Ersöz T, Saraçoğlu İ, Şener B. Tedavide Kullanılan Bitkiler 'FFD Monografıları'. 2. Baskı. Ankara: NM Medikal& Nobel Tıp Kitabevi; 2011: 59-63.
- 104.** Hostanska K, Melzer J, Amon A, Saller R. Suppression of interleukin (IL)-8 and human beta defensin-2 secretion in LPS- and/or IL-1 β -stimulated airway epithelial A549 cells by a herbal formulation against respiratory infections (BNO 1030). *J Ethnopharmacol* 2011; 134: 228-233.
- 105.** Schmidgall J, Schnetz E, Hensel A. Evidence for bioadhesive effects of polysaccharides and polysaccharide-containing herbs in an ex vivo bioadhesion assay on buccal membranes. *Planta Med* 2000; 66: 48-53.
- 106.** Deters A, Zippel J, Hellenbrand N, Pappai D, Possemeyer C, Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from Marshmallow roots (*Althaea officinalis* L.): Cellular internalisation and stimulation of cell physiology of human epithelial cells *in vitro*. *J Ethnopharmacol* 2010; 127: 62-69.

- 107.** Böker I, Sendker J, Stark T, Kelber O, Fink C, Hensel A. Cytoprotective effects of aqueous extracts from Marshmallow roots (*Althaea officinalis* L.). N-S Arch Pharmacol 2012; 385 (Suppl 1): 1-116.
- 108.** Beaune A, Balea T. Experimental antiinflammatory properties of the marshmallow (*Althaea officinalis*): Potentiation of the topical effect of corticoids. Therapie 1966; 21 (2): 341-347.
- 109.** Huriez C, Fagez C. An association of marshmalllow-dexamethasone: the pommade Dexalta. Lille Med 1968; 13 (2): 121-123.
- 110.** Hage-Sleiman R, Mroueh M, Daher C.F. Pharmacological evaluation of aqueous extract of *Althaea officinalis* flower grown in Lebanon. Pharm Biol 2011; 49 (3): 327-333.
- 111.** Mascolo N, Autore G, Capasso F, Menghini A, Fasulo M.P. Biological screening of Italian medicinal plants for anti-inflammatory activity. Phyother Res 1987; 1: 28-31.
- 112.** Ferrandiz M.L., Alcaraz M.C. Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoits. Agents Actions 1991; 32 (3-4): 283-288.
- 113.** Brasseur T. Antiinflammatory properties of flavonoids. J Pharm Belg 1989; 44: 235-241.

- 114.** Villar A, Gasco M.A., Alcaraz M.J. Anti-inflammatory and anti-ulcer properties of hypolaetin-8-glucoside, a novel plant flavonoid. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36 (12): 820-823.
- 115.** Ding Z, Dai Y, Hao H, Pan R, Yao X, Wang Z. Anti-inflammatory effects of scopoletin and underlying mechanisms. *Pharm Biol* 2009; 46 (12): 854- 860.
- 116.** Elmastas M, Ozturk L, Gokce I. Determination of antioxidant activity of marshmallow flower (*Althaea officinalis* L.). *Anal Lett* 2004; 37 (9): 1859-1869.
- 117.** Kardošová A, Machová E. Antioxidant activity of medicinal plant polysaccharides. *Fitoterapia* 2006; 77: 367-373.
- 118.** Masaki H, Sakaki S, Atsumi T, Sakurai H. Active-oxygen scavenging activity of plant extracts. *Biol Pharm Bull* 1995; 18 (1): 162- 166.
- 119.** Naovi S.A.H., Khan M.S.Y., Vohora S.B. Antibacterial, anti-fungal and antihelmintic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia* 1991; 62 (3): 221- 228.
- 120.** Watt K, Christoli N, Young R. The detection of antibacterial actions of whole herb tinctures using luminescent *Escherichia coli*. *Phytother Res* 2007; 21: 1193-1199.
- 121.** Iauk L, Lo Bue A.M., Milazzo I, Rapisarda A, Blandino G. Antibacterial activity of medicinal plant extracts against periodontopathic bacteria. *Phytother Res* 2003; 17: 599-604.

- 122.** Bonjar S. Evaluation of antibacterial properties of some medicinal plants used in Iran. *J Ethnopharmacol* 2004; 94: 301-305.
- 123.** Recio M.C., Rios J.L., Villar A. Antimicrobial activity of selected plants employed in the Spanish Mediterranean area Part II. *Phytother Res* 1989; 3: 77-80.
- 124.** Gottshall R.Y., Lucas E.H., Lickfeldt A, Roberts J.M. The occurrence of antibacterial substances active against *Mycobacterium tuberculosis* in seed plants. *J Clin Invest* 1949; 28: 920- 923.
- 125.** Berge D, Van D, Ieven A.M., Mertens F, Vlietinck A.J., Lammens E. Screening of higher plants for biological activities. II. Antiviral activity. *J Nat Prod* 1978; 41: 463- 467.
- 126.** May G, Willuhn G. Antiviral activity of aqueous extracts from medicinal plants in tissue cultures. *Arzneim-Forsch* 1985; 28 (1): 1-7.
- 127.** Zerehsaz F, Salmanpour R, Handjani F, Ardehali S, Panjehshahin M.R., Tabei S.Z., Tabatabaee H.R. A double-blind randomized clinical trial of a topical herbal extract (Z-HE) vs. systemic meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran. *Int J Dermatol* 1999; 38: 610-612.
- 128.** Kobayashi A, Hachiya A, Ohuchi A, Kitahara T, Takema Y. Inhibitory mechanism of an extract of *Althaea officinalis* L. on endothelin-1-induced melanocyte activation. *Biol Pharm Bull* 2002; 25 (2): 229-234.

- 129.** Tomoda M, Shimizu N, Oshima Y, Takahashi M, Murakami M, Hikino H. Hypoglycemic activity of twenty plant mucilages and three modified products. *Planta Med* 1987; 53 (1): 8-12.
- 130.** Marinova S, Stoichkov J. Testing of three substances from natural origin for immunostimulating properties. *Ann Immunol Hung* 1986; 26 (2): 859-865.
- 131.** Scheffer J, König W. Einfluß von Radix Althaeae und Flores Chamomillae Extrakten auf Entzündungsreaktionen Humaner Neutrophiler Granulozyten, Monozyten und Rattenmastzellen. In: Abstracts of 3. Phytotherapie- Kongreß, Lübeck- Travemünde, 3-6 October 1991 (Abstact P9).
- 132.** Alcaraz M.J., Tordera M. Studies on the gastric anti-ulcer activity of hypolaetin–8–glucoside. *Phytother Res* 1988; 2: 85-88.
- 133.** Yamada H, Nagai T, Cyong J.C. Relationship between chemical structure and anti-complemantary activity of plant polysaccharides. *Carbohydr Res* 1985; 144: 101- 111.
- 134.** British Herbal Pharmacopoeia, British Herbal Association. Great Britain: Biddles Ltd; 1996.
- 135.** Deutsches Arzneimittel Codex 2004;E-020.
- 136.** Český lékopis 2005 (Czech Pharmacopoeia 2005); 2777 ve 3132.
- 137.** Martindale, The Extra Pharmacopoeia. London:The Pharmaceutical Press; 1977 s.918.

- 138.** Romm A. Botanical Medicines for Women's Health. 1. Edition. Missouri: Churchill Livingstone; 2009. s.590.
- 139.** Yarnell E, Abascal K. Undervalued Herbs. Alter Comp Ther 2011; 17 (4): 220-224.
- 140.** VIth Hungarian Pharmacopoeia vol. III. 1970. s.13 -15.
- 141.** VIth Hungarian Pharmacopoeia vol. IV. 1970. s.11-15.
- 142.** Bäumler S. Heilpflanzen Praxis Heute. Verlag Urban&Fischer;2007. s.131-132.
- 143.** Österreichisches Arzneibuch 1990, Radix Althaeae, Sirupus Althaeae. 1990.
- 144.** Farmokopea Polska wyd VI. Althaeae sirupus. 2002. s.913.
- 145.** Romm A, Yarnell E.L., Winston D. Urinary Complaints. In: Romm A. Botanical Medicines for Women's Health. 2. Edition. Churchill Livingstone; 2009. s.290-305.
- 146.** PDR for Herbal Medicines. Second edition. Montvale, New Jersey: Thomson Medical Economics; 2000. s.505-506.
- 147.** İnternette,<http://www.idruginfo.com/drugsp/pri/primadrill.html>. Erişim tarihi: 10.10.2012.
- 148.** İnternette,<http://www.epharmapedia.com/medicine/profile/199344/Primadril.html?lang=en> Erişim tarihi: 10.10.2012.

- 149.** İnternette,http://www.phytohustil.de/aw/~ceg/Phytohustil_Hustenreizstiller/ Erişim tarihi: 10.10.2012.
- 150.** Capella-Peiró M.E., Gil-Agustí M, Monferrer-Pons L, Esteve-Romero J. Direct injection micellar liquid chromatographic method for the analysis of corticosteroids in creams, ointments and other pharmaceuticals. Anal Chim Acta 2002; 454: 125–135.
- 151.** İnternette,<http://www.igenericdrugs.com/?s=Menaderm%20Clio>. Erişim tarihi: 26.05.13.
- 152.** İnternette,<http://www.igenericdrugs.com/?s=Menaderm%20simple>. Erişim tarihi: 26.05.2013.
- 153.** Visscher M.O. Update on the Use of Topical Agents in Neonates. NAINR 2009; 9 (1): 31-47.
- 154.** İnternette,<http://www.pharphar.com/v/Heumann%20Bronchialtee%20Solubifix%20T> Erişim tarihi: 12.10.2012.
- 155.** İnternette,<http://www.pharphar.com/v/Natusor%20Farinol> Erişim tarihi: 12.10.2012.
- 156.** İnternette,<http://aksuvital.com.tr/ekatalog/avicenna/files/av%20yeni%20broşur%2009-11.fh11.pdf>. Erişim tarihi: 12.10.2012.
- 157.** RX Media Farma®. Sürüm 12.0.0.0. İzmir: Gemaş Genel Mühendislik; 2012.
- 158.** RX Media Farma®. Sürüm 13.0.0.0. İzmir: Gemaş Genel Mühendislik; 2013.

- 159.** Zeybek U., Haksel M. Türkiye’de ve Dünyada Önemli Tıbbi Bitkiler ve Kullanımları. 2.Baskı. İzmir: Argefar ve Helvacızade Sağlık Yayınları; 2011.
- 160.** Saıcı E. Avrupa Farmakopesi Esas Alınarak Althaeae flos Monografının Hazırlanması. Yüksek Lisans. İstanbul: Yeditepe Üniversitesi; 2011.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı: GÜLEN

Soyadı: ÖZEL KAYA

Doğum Yeri ve Tarihi: Adana, 29.01.1985

Eğitimi: Lisans, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 2007

Lise, Adana Kurttepe Anadolu Lisesi, 2003

Ortaokul, Adana Kurttepe Anadolu Lisesi, 2000

İlkokul, Celalettin Sayhan İlkokulu, 1996

Yabancı Dili: İngilizce