

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

GERANİUM TÜRLERİNDE FİTOTERAPÖTİK ÇALIŞMALAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Seda ÖZTÜRK

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Şenay KÜSMENOĞLU

ANKARA
Şubat 2008

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

GERANİUM TÜRLERİNDE FİTOTERAPÖTİK ÇALIŞMALAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Seda ÖZTÜRK

Tez Danışmanı
Prof.Dr. Şenay KÜSMENOĞLU

ANKARA
Şubat 2008

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

DOKTORA /YÜKSEK LİSANS TEZ SAVUNMA SINAV TUTANAĞI

ÖĞRENCİNİN ADI ve SOYADI : SEDA ÖZTÜRK
ANABİLİM DALI : FARMAKOGNOZİ - FİTO TERAPİ PROGRAMI
SINAV TARİHİ : 8.02.2008
TEZ KONUSU : GERANIUM TÜRLERİ ÜZERİNDE FİTOTERAPÖTİK
ÇALIŞMALAR

KARAR : BAŞARILI

Yukarıda belirtilen tarihte yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda yukarıda konusu belirtilen tezin

Düzeltilmesine :
Kabulüne : +
Reddine :

OYBİRLİĞİ /OYÇOKLUĞU ile karar verilmiştir.

GEREKÇE :


JÜRİ BAŞKANI
Prof.Dr. Turhan BAŞKAL

ÜYE

Prof.Dr. Genay KÜŞNİERNOĞLU

ÜYE

Yrd.Doç.Dr. Bora ÖZELİK

ÜYE

İçindekiler

Kabul ve Onay	I
İçindekiler	II
Şekiller, Resimler, Grafikler	III
Tablolar	V
Semboller, Kısaltmalar	VI
Önsöz	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Botanik Bilgiler	4
2.1.1. Geraniaceae Familyası	4
2.1.2. <i>Geranium L.</i>	5
2.1.3. <i>Geranium pyrenaicum Burm. fil.</i>	5
2.1.4. Yayılışı	7
2.1.5. Dünyada Yayılışı	8
2.2. Etnofarmakognozik Kullanılışı	9
2.3. Kimyasal Bilgiler	13
2.3.1. Kimyasal Maddeler	13
2.3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	17
2.3.3. Klinik Kullanılışı	25
2.3.4. Yan Etkiler	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. Gereç	28
3.2. Yöntem	29
3.2.1. Mikroskopik İnceleme	29

3.2.2. Kurutmada Kayıp	29
3.2.3. Kül Miktarı	30
3.2.4. Asitte Erimeyen Kül Miktarı	30
3.2.5. Tanen Teşhisi	30
3.2.6. Kumarin Teşhisi	31
3.2.7. İnce Tabaka Kromatografisi	31
3.2.8. Ekstre Hazırlanılışı	32
3.2.9. Antimikrobiyal Aktivite	32
4. BULGULAR	37
4.1. Farmakope Analizleri	37
4.1.1. Mikroskopik İnceleme	37
4.1.2. Kurutmada Kayıp	38
4.1.3. Kül Miktarı	38
4.1.4. Asitte Erimeyen Kül Miktarı	39
4.1.5. Tanen Teşhisi	39
4.1.6. Kumarin Teşhisi	39
4.1.6. İnce Tabaka Kromatografisi	40
4.2. Mikrobiyolojik Çalışmalar	41
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	49
7. ÖZET	50
8. SUMMARY	51
9. KAYNAKLAR	52
10. ÖZGEÇMİŞ	58

Şekiller

Şekil 1.	<i>Geranium pyrenaicum</i> bitkisinin Türkiye’de yayılış haritası	7
Şekil 2.	<i>Geranium</i> türlerinde bulunabilen başlıca flavonoidlerin kimyasal formülleri	13
Şekil 3.	Pelargonidol (5,7,4'- trihidroksi antosiyanidol) kimyasal formülü	15
Şekil 4.	Umkalin ve skopoletin’in kimyasal formülleri	16

Resimler

Resim 1	<i>Geranium Pyrenaicum L.</i>	6
Resim 2	<i>Geranium Pyrenaicum Burm. fil.</i>	28
Resim 3	Test örneklerinin 0.22µm milipor (MA 01730, USA) filtreden süzülüşü	33
Resim 4	Mikroorganizmalar ve fungusların üretilmeleri için kullanılan besiyerleri	34
Resim 5	Mikropleyt kuyularına bakteri ve fungus kültür süspansiyonlarından ilave edilirken kontaminasyonu önleme amaçlı kullanılan laminar akım cihazı	35
Resim 6	Örneklerin 24 saat inkübe edilişi ve bu amaçla kullanılan etüv	36
Resim 7	Mikroskopik analizde nişasta taneleri, iletim demetleri ve parankima dokusu	37
Resim 8	Mantar dokuda kırmızı kahverengi boyanma	38
Resim 9	İnce tabaka kromatografisinde görülen lekeler	41

Tablolar

Tablo 1	<i>Geranium mexicanum</i> ekstrelerinin antibakteriyel etkileri	19
Tablo 2	<i>Pelargonium sidoides</i> ve <i>Pelargonium reniforme</i> kök ekstrelerinin <i>in vitro</i> antibakteriyel etkisi	21
Tablo 3	Örneklerdeki kül miktarları	39
Tablo 4	<i>Geranium</i> ekstreleri ve kontrollerin MİK cinsinden antimikrobiyal aktivite değerleri	42

Kısaltmalar

iNO:	İndüklenebilir nitrik oksit
TNF:	Tümör nekroz faktör
IFN:	İnterferon
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksitler
IL-1:	İnterlökin 1
IL-12:	İnterlökin 12
IL-18:	İnterlökin 18
İTK :	İnce tabaka kromatografisi
CLSI:	Clinical Laboratory Standard Institute (Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
NCCLS:	The National Committee for Clinical Laboratory Standards (Klinik Laboratuvar Standartları Ulusal Komitesi)
MİK:	Minimal inhibitör konsantrasyon

Önsöz

Değerli hocam Prof. Dr. Şenay Küsmenoğlu'na tez konumu belirleme ve tezin tüm aşamalarındaki yardımları ve yol göstericiliği nedeniyle en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mikrobiyolojik testleri hazırlayıp uygulayan hocam Yrd. Doç. Dr. Berrin Özçelik'e yardımlarından dolayı teşekkürü borç bilirim.

Fitoterapi yüksek lisansı yapmaya karar verme aşamasındayken beni heveslendirip bu programa girmemi teşvik eden değerli hocam Prof. Dr. Ekrem Sezik'e teşekkürlerimi sunarım.

Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turhan Baykal'a güler yüzü ve her zaman olumlu yaklaşımı tercih etmesinden dolayı teşekkür ederim.

Eğitimim süresince ders aldığım ve deneyimlerini dinleme fırsatı bulduğum tüm hocalarıma da çok teşekkür ederim.

Sevgili eşim Aydın Öztürk'e beni her zaman desteklediği ve yüreklendirdiği için tüm kalbimle teşekkür ederim. O olmadan bu süreç asla tamamlanamazdı.

1. GİRİŞ

Geraniaceae familyası yeryüzünde 11 cins ve 750 tür içermektedir. Bu familya Türkiye’de *Biebersteina*, *Geranium*, *Erodium* ve *Pelargonium* olmak üzere 4 cins ve toplam 62 tür ile temsil edilmektedir^{1,2}. Bu familyanın en önemli cinsi olan *Geranium*ların Türkiye bitki örtüsünde 10’u endemik olmak üzere 33 türü bulunduğu kayıtlıdır³.

Geranium L. ve *Pelargonium* L. türleri Geraniaceae familyasına ait iki farklı cinse ait türler olmalarına rağmen benzerlikleri nedeniyle halk arasında sıklıkla karıştırılırlar. *Geranium* genusu ile ilgili karışıklık Linnaeus’tan (1735) önce başlamıştır, aslında iki genus önceleri tek genus olarak *Geranium* adı altında kabul edilirken 1820’de Sweet tarafından yeniden sınıflanmış ve genuslar ayrılmıştır. Sınıflamanın kabul edilmesiyle bile karışıklık son bulmamıştır, günümüzde halen *Pelargonium* türleri *Geranium* diye isimlendirilmekte ve satılmaktadır⁴. *Geranium* yağı olarak bilinen uçucu yağ bile aslında *Geranium*lardan değil *Pelargonium* türlerinden elde edilmektedir çünkü *Geranium* genusu pek çok tür içermesine rağmen, *Geranium robertianum* ve *Geranium macrorrhizum* hariç bu türlerin çoğunun ya kokusuz ya da uçucu yağ içeriklerinin az olduğu bilinmektedir⁴.

Geranium türleri üzerinde yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda; flavonoidler, tanenler, antosiyanidin heterozitleri, polifenolik bileşikler taşıdıkları belirlenmiştir⁵⁻⁹. *Pelargonium* türlerinin de *Geranium* türlerine benzer şekilde; flavonoidler, tanenler, antosiyanidin heterozitleri, polifenolik bileşikler ayrıca kumarinler ve uçucu yağlar taşıdıkları bilimsel çalışmalar ile belirlenmiştir¹⁰⁻¹².

Literatürde *Geranium*'ların antiviral, antibakteriyel ve antifungal etkileri olduğu bildirilmiştir ancak bu çalışmalar sadece birkaç tür üzerinde ve az sayıdadır¹³⁻¹⁵. Antioksidan, antihepatotoksik, antidiyareik, antiinflamatuvar etkileri de bildirilmiştir^{5,16,17}.

Pelargonium sidoides ve *Pelargonium reniforme* anavatanı Güney Afrika olan ve Zulu Kabilesi şifacıları tarafından, binlerce yıldır soğuk algınlığı, öksürük, tüberküloz ve diğer akciğer enfeksiyonları ve mide-bağırsak hastalıkları tedavisinde kullanılan bitkilerdir. 1897 yılında Charles Stevens adındaki bir İngiliz subay, Afrika ziyareti sırasında *P. sidoides* ve *P. reniforme* bitkilerinden yapılan karışımların yerli halk tarafından tüberküloz hastalığına karşı kullanıldığını görünce yakalandığı tüberküloz hastalığının tedavisi için bu karışımı kullanmış ve tedaviden fayda görünce de karışımı İngiltere'ye götürmüştür. Avrupa'ya bu şekilde gelen *Pelargonium*'lar üzerinde halen başta Almanya olmak üzere pek çok Avrupa ülkesinde ciddi yatırımlar ve bilimsel çalışmalar yapılmaktadır^{11,18}.

P. sidoides ve *P. reniforme* kök ekstresinin etki mekanizmasını belirlemek için yapılmış çalışmalar sonucu ekstrenin antibakteriyel, immün indükleyici, antioksidan etkileri olduğu gösterilmiştir¹⁹⁻²¹.

Son yıllarda *P. sidoides* ve *P. reniforme* bitkileri üzerinde kimyasal bileşenlerini belirlemek ve etki mekanizmalarını tespit etmek amacıyla çok sayıda literatür çalışması yapılmıştır. Bunun sebebi *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresi içeren fitoterapötik bir müstahzarın klinik çalışmalar ile üst solunum yolları enfeksiyonlarına (Bronşit, otit, tonsillit, sinüzit vs.) karşı klinik etkinliğinin belirlenip pek çok ülkede ve Türkiye'de gerekli izinleri alarak kullanıma geçmiş olmasıdır. Müstahzar hem Avrupa'da hem de ülkemizde oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır.

Geranium ve *Pelargonium* türlerinin taşıdıkları kimyasal maddelerin ve literatür yayınlarında bildirilen biyolojik etkilerinin oldukça benzer olması nedeniyle bu çalışmada, ülkemizde bulunan *Geranium* türlerinden biri olan *Geranium pyrenaicum* bitkisi toplanarak kök ve herba ekstresi hazırlanması, bu ekstrenin antibakteriyel etkilerinin *in vitro* araştırılması ve *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresi içeren müstahzar ile *in vitro* antibakteriyel etki açısından kıyaslanması amaçlanmıştır.

Hazır müstahzara benzer antibakteriyel etki bulunması halinde ileri araştırmalara zemin hazırlanması için bir kaynak olması bu çalışmanın hedefidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botanik Bilgiler

2.1.1. Geraniaceae Familyası

Geraniales ordosunun dokuz familyasından biri olan *Geranium* cinsi; otsu, bazen de yarı çalimsı bitkilerden oluşur. Yapraklar stipulalı, loblu ya da parçalı. Çiçek durumu simoz, umbella ya da tek çiçekli. Çiçekler hipogin, aktinomorf veya zigomorf. Sepaller ve petaller 5'er tane ve serbest. Stamenler 10 tane ve 2 alternan halkada dizili veya 3-5 tanesi azalmış staminotlarla beraber. Ovaryum üst durumlu. 5 lokular bulunur. Meyve şizokarp. Olgunlukta 5 tane tek tohumlu merikarplerine ayrılır³.

Geraniaceae familyasından *Geranium* cinsinin tayin anahtarı altta verilmiştir:

1.Çiçek durumu rasemoz; meyve karpelleri gagalaşmamış; çiçeklenme zamanında gövde yaprakları bütün, 3 pennatisekt.

1. Biebersteina

1. Çiçek durumu umbella, simoz ya da tek çiçekli; meyve karpelleri gagalaşmış; taban yapraklar genelde mevcut.

2. Arka sepal pedinküle yapışmış nektarlı mahmuzla beraber; korolla kesinlikle zigomorf, fertil stamenler 7; deklinat.

4. Pelargonium

2. Sepaller mahmuzlu değil; korolla yok veya zayıf zigomorf; fertil stamenler 5 veya 10, deklinat değil.

3. Boyu eninden uzun olmayan yapraklar, palmat damarlı; fertil stamenler genellikle 10

2. Geranium

3. Boyu eninden uzun yapraklar, pennat damarlı; fertil stamenler 5, 5 pul benzeri staminotlarla alternan.

3. Erodium

2.1.2. Geranium L.

Perennial, biennial ya da tek yıllık bitkilerdir. Yapraklar genellikle bazal ve kaulin, asla genişliğinden daha uzun olmayan, palmat loblu ya da ayrık (disseke). Çiçekler aktinomorf. Pedinkülleri 2-1 çiçekli. Stamenler genellikle 10 (nadiren 5, 5 staminotlu), dıştaki sepallerin oppozitinde. 5 adet nektar glandı. Ovaryum 5 loblu ve uzun subterminal stilus. Meyve uzun gagalı, stilusun üst kısmı 5 uzun parçaya ayrılır bunlar sıklıkla tabandan yukarı doğru kavis yaparlar ancak asla altta spiral şeklinde bükülmezler. Merikarplar sıklıkla tohumları serbest bırakır, bazen sırtlı ancak apikal çukurları (foveol) yok.

Geranium cinsinin Türkiye’de, 10’u endemik olmak üzere, 33 türü vardır. Endemik olan türler sırasıyla: *G. glaberrimum*, *G. lasiopus*, *G. eginense*, *G. asphodeloides subsp. sintenisii*, *G. cinereum var. ponticum*, *G. cinereum var. subacutum*, *G. cinereum var. palma*, *G. cinereum var. elatius* ve *G. cinereum var. lazicum*’dur³.

Geranium cinsinde yaprağın primer bölünmeleri için "segment" terimi kullanılır. 5 alt gruba ayrılır (A-E). *Geranium pyrenaicum* E grubundadır.

2.1.3. Geranium pyrenaicum Burm. fil.

Sinonim: *G. depilatum* (Somm & Lev.) Grossch.

Kaulin yapraklar çok sayıda; sepaller 6-12 mm; petaller 8-11 mm. Tap köklü, perennial, 15-50 cm. Köklerde kısa glandüler tüyler ve

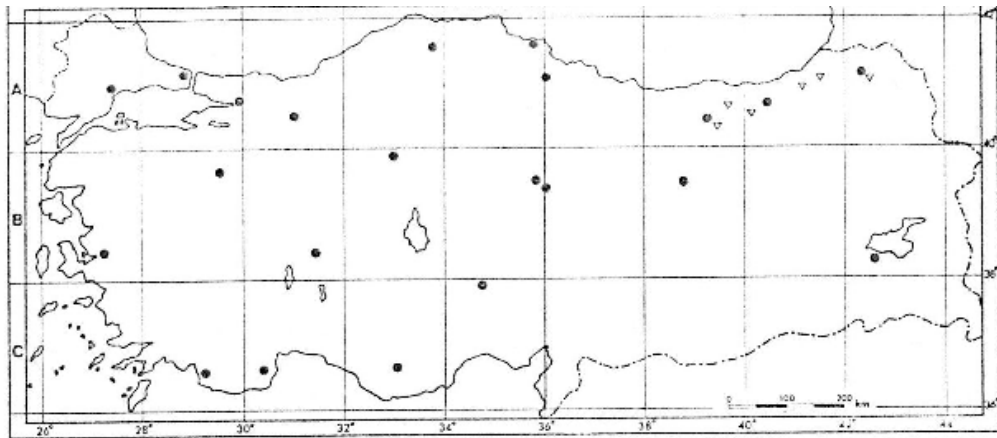
sıklıkla kalıcı olan, uzun eglandüler tüyler bulunur. Bazal yapraklar 2/3 palmafittid; segmentler kuneat, trunkat, kısaca apekte 2/3 fid krenat loblu. Pediseller glandüler- puberulent. Sepaller ovate- oblong, 4,5-5 mm±glanduler puberulent ve sıklıkla sınıra doğru tüylü. Petaller derin emarginat, 8-10(-11) mm, leylak ya da nadiren beyaz. Merikarplar buruşuk değil. Tohumlar pürüzsüz. Ağaçlıklar, çimenlikler, nehir kıyıları, kayalık yamaçlar, dereler, 50-2400 m³.



Resim 1. *Geranium Pyrenaicum* L.

2.1.4. Yayılışı

A1 Tekirdağ: Ganos Dağı, *Stojanov*. **A2(E)** İstanbul: Bahçeköy, 29v 1892, *Azn.*! **A2(A)** Kocaeli : İzmit, 1947, *Heilbron*! **A3** Bolu: Abant Gölü, 7 ix 1940, *B. Post*! **A4** Kastamonu: Kastamonu'dan İnebolu'ya kadar, *D. 21614*! **A5** Samsun: Bafra bölgesi, Çetirli Pınar Köyü, 50 m, *Tobey* 174! **A6** Samsun: Ladik, Buruboy Gölü, 1000 m, *Tobey* 769! **A7** Gümüşhane: Wang. Sint. 1894: 5693! **A8** Rize İkizdere'den İspir'e kadar, 2000 m, Stn. & Hend. 6219! **A9** Çoruh: Ardanuç'tan Kordevan'a, 1700 m. D. 30106! **B1** İzmir: İzmir, *Aucher* 2101! **B2** Kütahya/Bursa Tavşanlı'dan İnegöl'e, 1200-1400 m, Dudley, D. 36165 p.p.! **B3** Konya: Akşehir, 1942, Heilbronn! **B4** Ankara: İncesu Deresi nr. Ankara, *Gassner* 400! **B5** Yozgat: Akmadeni, Aktaş, Curtis 134! **B6** Yozgat: Akdağmadeni'nden Büyüknalbant Dağı'na kadar, 2000 m, Coode ve Jones 2069! **B7** Tunceli: Munzur Dağı, Ovacık'tan yukarısı, 2400 m, D 31378! **C2** Muğla: Fethiye bölgesi, Massicytus (Ak Dağı), *Forbes*! **C3** Antalya: Kemer bölgesi, Katara geçidi, *Forbes*! **C4** Konya, Ermenek'den Yelibel Dağı'na kadar, 1660 m, Hub.-Mor. 8579. **C5** Niğde: Aladağ, 2190 m, *Parry* 191! **C6** Maraş: Koyunoluk Dağı. (Maraş-Göksun), 1200 m. D. 27578! **C9** Bitlis: Karz Dağı, Kotum'dan yukarısı, 1800 m, D. 22243!



MAP 42 ● *Geranium pyrenaicum*; ▽ *G. psilostemon*.

Şekil 2. *Geranium pyrenaicum* bitkisinin Türkiye'de yayılış haritası

2.1.5. Dünyada Yayılışı

G. pyrenaicum Avrupa, Kuzeybatı Afrika, Kafkasya, İran'ın kuzeyi ; Kuzey Amerika'ya götürülmüş. Pek çok varyetesi bildirilmiş. Varyete *Depilatum*, *Somm.* ve *Lev.*, çok yaygın, (Rus Florasında bir tür olarak kabul ediliyor ve sadece köklerde çok kısa, glandüler tüyleri mevcut), tipik formdan köklerde uzun eglandüler tüylerle ayrılır³.

G. robertianum, Avrupa'dan Çin'e ve Japonya'ya uzanan bölgede endemiktir. Afrika'da Uganda'ya kadar güneyde, Kuzey Amerika'da Atlantik kıyısı boyunca ve Güney Amerika'nın ılıman bölgelerinde bulunur.

G. maculatum Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da bulunur. Gölge ve nemli topraklarda, karışık türlerden oluşan ve kışın yapraklarını döken ormanlarda yetişir²².

2.2. Etnofarmakognozik Kullanılışı

Geranium türleri Türkiye’de halk arasında daha çok “Turna gagası” adıyla bilinmekle birlikte değişik yörelerde, iğnelik, çakmuz, çoban iğnesi, dakika otu, dönbaba, iğnelik otu, inelik otu, innelik, leylek ayağı, leylek burnu, leylek gagası, saat otu, yelkovan otu adlarıyla da bilinmektedirler. Turna gagası isminin bitkilerin meyve uçlarının turna gagasına benzer olması nedeniyle verildiği tahmin edilmektedir²³.

Geranium türleri ülkemizde halk arasında kabız, kan kesici, idrar arttırıcı, kuvvet verici, midevi ve şeker hastalığına karşı kullanılırlar²⁴. *G. sanguineum* (Kan renkli turna gagası) ise halk arasında yine kan kesici olarak, otsu kısmı ise kabız olarak kullanılır²⁴. Bingöl ve Erzurum arası yaylalarda *Geranium* köklerinin suyla kaynatılarak aç karna içilmesinin göğüs kaşıntılarına etkili olduğu ve kalp kapak hastalıklarında kullanıldığı söylenilmektedir²⁵.

Pelargonium türleri ise Türkiye’de halk arasında daha çok sardunya, ıtır, sakız sardunyası, solucan otu isimleriyle bilinmektedir. *Pelargonium* adı Yunanca leylek anlamına gelen “Pelargos” sözcüğünden gelmektedir. Bu ismin kullanılmasının sebebi *Pelargonium* türlerinde meyve uçlarının leylek gagası gibi uzun olması ile izah edilebilir²⁶. *Pelargonium* türlerinden sadece *P. endlicherianum* ülkemizde doğal olarak yetişir. Güney Afrika kökenli melezler ve kültür formları ise pek çok evde süs bitkisi olarak yetiştirilmektedir. Özellikle yetiştirilen türler ise şunlardır; *P. peltatum* (Sakız sardunyası), *P. radicola* (İtır) ve *P. hybridum* (Sardunya)²⁴.

Orta ve Doğu Anadolu dağlarında yetişen *P. endlicherianum* Fenzl türünün çiçekleri halk arasında “Elbistan solucan otu” ismiyle bilinir ve kurt düşürücü olarak bağırsak solucanlarına karşı kullanılır²⁴.

Dünyada en iyi bilinen ve halk tababetinde en çok kullanılan *Geranium* türleri *G. maculatum* ve *G. robertianum*'dur. Bunların dışında değişik *Geranium* türleri de yerel olarak pek çok ülkede değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Çiçeklenme mevsiminde toplanan *G. maculatum* bitkisinin kurutulmuş toprak üstü kısımlarından oluşan drog dünyada daha çok “*American Cranesbill*” ismiyle bilinmektedir. “*American Cranesbill Root*” ismiyle bilinen drog ise aynı bitkinin yaz sonunda ve sonbaharda toplanan rizomlarının kurutulmuş halidir²².

G. maculatum halk ilacı olarak kanser, tümörler, kolera, diare, dizanteri, enteroraji, gingivit, hemoroid, lökore, veba, renal kanama, ağrılar, boğaz ağrısı, stomatit, ödem ve şişlikler, duodenal ülser, diyare, metroraji, aşırı menstrüel kanama, dismenore, keilit, deri ülserleri ve yaralarda kullanılmaktadır²⁷.

Tarihte, Kuzey Amerika'da yaşayan Cherokee Kızılderilileri'nin *G. maculatum* köklerinden hazırlanan dekoksiyonları yabani üzüm ile karıştırarak mantar tedavisinde, aftöz ülserlerde ve yaralarda kullandıkları ve Chippewa Kızılderilileri'nin *G. maculatum* köklerini toz haline getirerek çocuklarda ağız ülserleri için kullandıkları bildirilmektedir. Başka bir kabile olan Fox Kızılderilileri'nin köklerden hazırlanan infüzyonları yanıklarda, diyarede, gingivit, hemoroid, nevralji, periodontit, diş ağrılarında kullandıkları ve parçalanmış *G. maculatum* köklerini bir bez parçasına yerleştirip anal bölgeye sararak eksternal hemoroidleri tedavi ettikleri bilinmektedir. Menominee Kızılderilileri

tarafından diyare ve stomatit tedavisi için bitkinin köklerinin kullanıldığı ve Nevada Kızılderilileri'nin lohusa kadınların, bebekleri 1. yaşını doldurmadan önce, tekrar gebe kalmalarını önlemek için, içi sıcak küllerle dolu bir çukura yatırarak, yabani *Geranium* çayı içirdikleri ve gebeliği önleme amaçlı bitkiden faydalandıkları da bildirilmektedir. Yabani *Geranium* çayının Kızılderili kabileleri tarafından gebeliği önlemede en çok kullanılan yöntem olduğu söylenmektedir²⁷.

G. robertianum, "Herb Robert" ismiyle de bilinir. Medikal kısımları bitkinin çiçeklenme mevsiminde (mayıs-ekim) toplanan taze ya da kurutulmuş toprak üstü kısımlarıdır. Bitkinin karakteristiği keçi ya da böcek kokusuna benzeyen kötü kokusudur. *G. palustre* ve *G. pratense* ile tağşişine sıkça rastlanmaktadır²².

G. robertianum halk tababetinde sıklıkla diyare için kullanılır. Ek olarak yıkanmış taze yapraklar çiğnenerek ya da infüzyon veya dekoksasyon şeklinde hazırlanarak, ağız mukozasının inflamatuvar durumlarında gargara olarak da kullanılır. Kanıtlanmamış diğer kullanımları arasında hepatik yetmezlik, safra kesesi ve safra yolları hastalıkları, böbrek ve mesane inflamasyonları ve taş oluşumu yer alır. Yara iyileşmesini hızlandırmak için topikal olarak da kullanılır²². Bitkinin ekstresi Hindistan'da diyare ve hazımsızlık tedavisinde kullanılır²⁸.

G. polyanthes bitkisinin tümünden hazırlanan ezme Hindistan'da baş ağrısı tedavisinde kullanılır. *G. donianum* bitkisinin köklerinden hazırlanan ezme ise yine Hindistan'da baş ağrısı tedavisinde kullanılır. *G. wallichianum* bitkisinin köklerinin dekoksasyonları ve yaprakları ise ve dizanteri tedavisinde kullanılır²⁸.

P. sidoides ve *P. reniforme* kökleri anavatanları olan Güney Afrika'da Zulu Kabilesi şifacıları tarafından, binlerce yıldır öksürük, tüberküloz dahil olmak üzere akciğer enfeksiyonları için kullanılmaktadır. Bitkilerin toprak üstü kısımları ise yara iyileştirmesini hızlandırmak için kullanılmaktadır. Afrika'da "Umckaloabo" adıyla anılan *P. sidoides* bitkisinin bu yerel ismi "umKhulkane", akciğer hastalıkları ve "uHlabo", göğüs ağrısı anlamına gelen Zulu kelimelerinin birleşiminden ortaya çıkmıştır ve bitkinin geleneksel kullanım amaçlarını çok iyi yansıtmaktadır²⁰.

P. sidoides ve *P. reniforme* hepatik hastalıklarda ve mide-bağırsak sorunlarında da yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bu iki tür dışında pek çok *Pelargonium* türü de geçmişte başlıca anti-dizanterik özelliklerinden dolayı Güney Afrika'da geleneksel tedavide kullanılmıştır, örneğin *P. transvaalense* kökleri, *P. triste*, *P. bowkeri* ve *P. sidaefolium* yapraklarının bu nedenle kullanıldıkları bilinmektedir²⁷.

Bazı *Pelargonium* türlerinin ise sadece belirli hastalıklara özgü olarak kullanıldıkları bilinmektedir, örneğin; *P. cucullatum* nefrit, *P. tragacanthoides* nevralji, *P. luridum* ve *P. transvaalense* kökleri ateşli hastalıkların tedavisi amacıyla, *P. minimum*, *P. reniforme* ve *P. grossularioides* ise menstrüel akımın başlatılması, akışının arttırılması ve abortif etkili olarak kullanılan bitkilerdir⁴. *P. odoratissimum* astrenjan ve tonik etkili olarak, antihemorajik, dizanteri tedavisinde, kronik nefritte ve anjinde kullanılmaktadır²⁶.

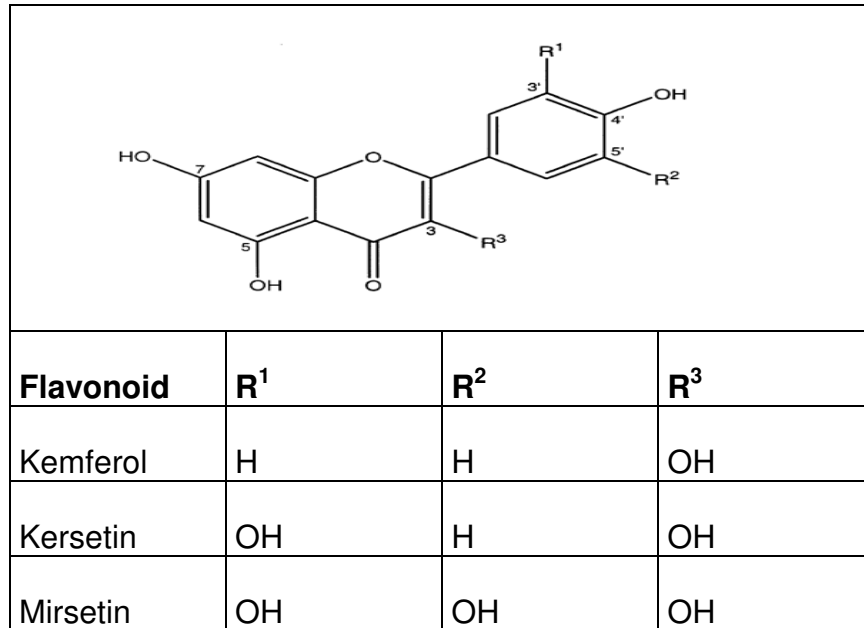
2.3. Kimyasal Bilgiler

2.3.1. Kimyasal Maddeler

Çalışmamızda, literatürde *Geranium* ve *Pelargonium* türlerinin taşıdıkları kimyasal maddeler ile ilgili yayınlar incelenmiştir.

Geranium ve *Pelargonium* türlerinin taşıdıkları başlıca kimyasal bileşenler arasında flavonoidler, tanenler, antosiyanidin heterozitleri ve uçucu yağlar sayılabilir^{5,6,8,25}.

Literatürde; flavonoid içerikleri açısından, *Geranium* türleri arasında belirgin değişiklikler görülebildiği bildirilmektedir. *Geranium* türlerinde bulunabilen başlıca flavonoidler mirsetin, kemferol ve kersetin'dir⁴. Şekil 2'de *Geranium* türlerinde bulunabilen başlıca flavonoidlerin kimyasal formülleri verilmiştir.



Şekil 3. *Geranium* türlerinde bulunabilen başlıca flavonoidlerin kimyasal formülleri

Geranium'larda bulunabilen diğer flavonoidler arasında; rutin, kersetin-3-O-ramnogalaktozid, kemferol-3-O-ramnoglukozid, hiperozid de sayılabilir²².

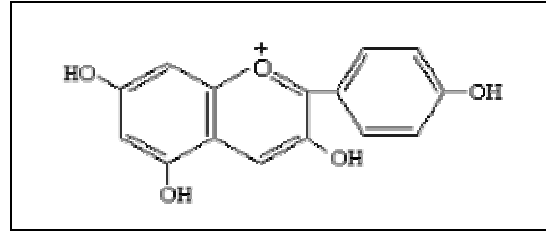
Akdemir ve arkadaşları tarafından 2001 yılında yapılan bir çalışmada; *G. pratense subsp. finitimum*'un toprak üstü kısımlarından; daha önceden bilinen 3 polifenolik bileşiğe (kersetin 3-O-alfa-arabinopiranozid, kemferol 3-O-beta-galactopiranozid, metil gallat) ek olarak iki yeni polifenolik bileşik izole edilmiştir [mirsetin 3-O-(2"-O-galloyl)-beta-D-glukopiranozid ve (-)-6-kloroepikateşin]⁵.

Du ve arkadaşları tarafından, *G. eristemon*'un kimyasal bileşenlerini belirlemek için yapılan bir çalışmada; *G. eristemon*'un asetonlu ekstresinden mirsetin, kemferol-7-O-alfa-L-arabifuranozid ve kemferol-3-O-alfa-L-arabifuranozid izole edilmiştir. Bu çalışmada *Geranium* genusundan ilk kez kemferol-7-O-alfa-L-arabifuranozid ve kemferol-3-O-alfa-L-arabifuranozid'in izole edildiği de bildirilmiştir⁶.

Ivancheva ve arkadaşları, *G. macrorrhizum L.* ve *G. sanguineum L.* fitokimyasal olarak inceledikleri bir çalışmada; flavonoidler ve tanenler gibi farklı polifenoller, bu iki *Geranium* türünün temel bileşenleri olarak tespit etmişlerdir⁷.

2007 yılında Schotz ve Noldner tarafından yapılan bir çalışmada; *P. sidoides* köklerinden çok sayıda proanthosiyanidin oligomer ve polimerleri izole edilmiştir. Bu oligomerik proantosiyandiner kütle spektroskopisi ile fraksiyonize edilmiş ve çok sayıda A ve B tipi bağlarla bağlı epigallo- ve gallokateşin bazlı oligomerler tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kütle spektroskopisi ile iki seri monosubstitüe oligomerler; sülfatlar ve aminokonjugatların da tespit edildiği bildirilmiştir²⁹.

Pelargonium türlerinde pelargonidol (5,7,4'- trihidroksi antosiyanidol) adı verilen kırmızı renkli bir antosiyanidol de bulunur³⁰. Şekil 3'te Pelargonidol'ün (5,7,4'- trihidroksi antosiyanidol) kimyasal formülü verilmiştir.



Şekil 4. Pelargonidol (5,7,4'- trihidroksi antosiyanidol) kimyasal formülü

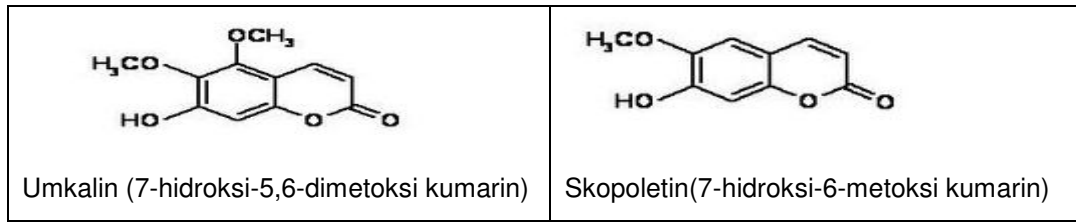
G. maculatum herbasında %30, kökünde ise %10-28 oranında gallotanenlerin mevcut olduğu bildirilmiştir. *G. robertianum*'da bulunan tanenler; geraniin, isogeraniin ve beta-penta-O-galloylglukoz'dur²².

Farklı *Geranium* türlerinden; dehidrogeranin, elokarpusin, elajik asit, filantusin D, furosin, furosinin, geranik asit A ve geraniin isimli elajik tanenler izole edilmiştir²⁵.

Kolodziej, *P. sidoides* ve *P. reniforme*'nin toprak üstü kısımlarının hidrolize tanenlerden zengin olduğunu bildirmiştir. Bu tanenlerden 0-galloyl-c-glukozilflavonların her iki türde de bulunduğu, pelargoniinlerin ise sadece *P. reniforme*'de teşhis edildiği saptanmıştır¹¹.

Kolodziej, 2007 yılında, *P. sidoides* ve *P. reniforme*'nin metabolik içeriklerini derlediği makalesinde; *P. sidoides* ve *P. reniforme* köklerinin, identifikasyonlarını kolaylaştıran ayrı kumarin varyasyonları taşıdıklarını bildirmiştir. Çalışmada iki türde de ortak olan kumarinlerin sadece scopoletin, 8 hidroksi 5,6,7 tri metoksi kumarin ve 6,7,8 trihidroksi

kumarin olduğunu bildirmiştir. Karakteristik kumarin olan umkalin'in ve diğer kumarin bileşikleri olan kumarin sülfatlar ve glikozidlerin oluşumunun sadece *P. sidoides*'e özgü olduğunu belirten yazar aynı makalede *P. sidoides* ve *P. reniforme*'nin her ikisinde de, toprak üstü kısımlarında, köklerdekinden daha az miktarda kumarin bulunduğu da bildirmiştir. Aynı makalede; *P. reniforme* köklerinde, daha önce eşine hiç rastlanmamış bir diterpen olan reniformin varlığının tespit edildiği de bildirilmiştir¹¹. **Şekil 4**'te umkalin ve skopoletin'in kimyasal formülleri verilmiştir.



Şekil 5. Umkalin ve skopoletin'in kimyasal formülleri

Geranium uçucu yağıyla ilgili literatürde az sayıda çalışma vardır. *Geranium* türleri arasında uçucu yağ elde edilmesinde kullanılan tek tür olan *G. macrorrhizum*'dan ancak çok az miktarda uçucu yağ elde edilebilmektedir³¹.

Pedro ve arkadaşları tarafından *G. robertianum*'ün uçucu yağının bileşiminin gaz kromatografisi ve kütle spektroskopisi ile incelendiği bir çalışmada; uçucu yağın en önemli bileşeninin linalol (% 22,9) olduğu belirlenmiştir. Yazarlar uçucu yağın % 13,9 γ -terpinen, % 7,8 germakrenen, % 5,3 limonen, % 4,4 geraniol, % 3,8 α -terpineol ve % 3,8 fitol içerdiğini belirlediklerini bildirmişlerdir³¹.

Mallavarapu ve arkadaşları Güney Hindistan'da kültürü yapılan bir *Geranium* kemotipindeki uçucu yağın bileşenlerini inceledikleri

çalışmalarında; uçucu yağın, yüksek oranda geraniol düşük oranda sitronellol içerdiğini bildirmişlerdir³².

G. macrorrhizum uçucu yağının incelenmesi sonucu trisiklik seskiterpen lakton yapısında “*Germazon*” adı verilen bir bileşik içerdiği belirlenmiştir²⁵.

Geranium yağı (*Geranium oil*) adıyla bilinen ancak *Pelargonium* türlerinden elde edilen uçucu yağın fraksiyonlarının gaz kromatografisi ile belirlendiği bir çalışmada; uçucu yağda 52 bileşen tespit edildiği bildirilmiştir. Bu bileşenler şunlardır; % 8,5-9,4 hidrokarbonlar, % 6,2-7,5 sitronellil format, % 4,1-4,7 geranil format, % 1,0-1,2 sitronellil propiyonat, % 1,8-2,2 α -selinen, % 1,4-1,7 sitronellil bütirat, % 4,9-5,5 10-epi- γ -eudesmol ve % 1,8-2,1 geranil tiglats³³.

2.3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Aşağıda *Geranium* ve *Pelargonium* türlerinin biyolojik etkilerinin araştırılması amacıyla yapılmış çalışmalar verilmiştir.

Serkedjieva ve Ivancheva, *G. sanguineum*’ün köklerinden elde ettikleri 5 ayrı ekstre ile yaptıkları bir çalışmada; *Herpes virüs tip 1* ve *2* ile enfekte ettikleri Afrika yeşil maymunu böbreği ve insan embriyonik hücrelerinde, ekstrenin virüse karşı etkisini incelemişlerdir. Çalışmacılar kullandıkları ekstrelerden metanollü sulu ekstrenin; hücre kültürleri için en az toksik olduğunu ve bu ekstrenin *Herpes virüs tip 1* ve *2*’nin üremesini belirgin olarak inhibe ettiği belirlemişlerdir¹³.

Serkedjieva ve Manolova tarafından 1987'de yapılan bir çalışmada; *G. sanguineum*'ün köklerinden elde edilen metanollü ekstrenin, *Influenza A* ve *B* virüslerinin üremesini inhibe ettiği gösterilmiştir³⁴.

Ivancheva ve arkadaşları tarafından, 1996 yılında, *G. sanguineum*'ün polifenolik bileşiklerindeki aktif bileşenleri araştırmak için bir çalışma yapılmıştır. Polifenolik bileşiklerin *G. sanguineum*'ün *in vitro* koşullarda anti virüsidal etki göstermesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, polifenolik bileşikler fraksiyone edilmiş ve n-butanol fraksiyonunun, *in vitro* anti virüsidal etkinin çoğundan sorumlu olduğunu belirlenmiştir³⁵.

Serkedjieva ve Hay, 1998'de, hücre kültürlerini influenza virüsleri ile enfekte ettikten sonra, *G. sanguineum*'ün köklerinden hazırladıkları metanollü ekstreden kültürlerle eklediklerini ve ekstrenin *in vitro* koşullarda influenza virüslerinin üremesini inhibe ettiğini gösterdiklerini bildirmişlerdir¹⁴.

Serkedjieva, 1997'de, *Geranium sanguineum*'ün metanollü ekstresinin *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans*'a karşı *in vitro* koşullarda üreme üzerine inhibitör etkili olduğunu bildirmiştir¹⁵.

G. robertianum'ün %80 etanollü ekstresinin *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı inhibitör etkili olduğu, *Microsporum canis* ve *Trichophyton mentagrophytes*'in ise üremesini tamamen engellediği bildirilmiştir²².

Uzun ve arkadaşlarının 2004'te Sakarya bölgesinde yaptıkları bir geleneksel tababet araştırmasının sonucunda; *G. asphodeloides*'in o yörede yara bakımı için kullanıldığı öğrenilmiştir. Aynı çalışmada bitkinin etanollü ekstresi hazırlanmış ve mikrodilüsyon tekniği kullanılarak

antimikrobiyal etki açısından değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda; *G. asphodeloides*'in etanollü ekstresinin *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'e karşı üremeyi engelleyici (MİK 78,1) etkiye sahip olduğu bildirilmiştir³⁶.

2004'te Meksika'da, halk arasında gastrointestinal hastalıkların tedavisinde kullanılan 26 bitki, enteropatojen bakterilere karşı antibakteriyel etkileri açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada *G. mexicanum*'un, toprak üstü kısımları ve köklerinden sulu ve metanollü ekstreler hazırlanmıştır. Ekstreler 8 mg/ml konsantrasyonda kullanılmış ve antibakteriyel etkileri dilüsyon agar tekniği kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda; *G. mexicanum*'un hem sulu hem de metanollü ekstresi, çalışmada kullanılan tüm enteropatojen bakterilere karşı üremeyi engelleyici etki göstermiştir. Ekstre en yüksek oranda etkiyi *Shigella flexneri*'ye karşı göstermiştir. *S. flexneri*'nin üremesini % 100 inhibe ettiği gösterilmiştir³⁷. Tablo 1'de bu çalışmanın sonuçları bir tablo halinde gösterilmiştir.

Tablo 1. *Geranium mexicanum* ekstrelerinin antibakteriyel etkileri

Ekstre (Metanollü)	Üremenin İnhibisyonu %			
	<i>Eschericia coli</i>	<i>Salmonella sp</i>	<i>Shigella flexneri</i>	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Geranium mexicanum</i> Herba (8 mg/ml)	56,8	25,0	100,0	60,0
<i>Geranium mexicanum</i> Kökler (8 mg/ml)	13,5	25,0	100,0	46,7

Meksika'da 2007 yılında yapılan başka bir çalışmada ise *G. mexicanum*'un trichomonas vaginalis trofozoitlerine karşı orta derecede etkili olduğu tespit edilmiştir³⁸.

2004 yılında Edwards-Jones ve arkadaşları, esansiyel yağların *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında *Geranium* uçucu yağının *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı antibakteriyel etkili olduğunu göstermişlerdir³⁹.

P. sidoides ve *P. reniforme* kök ekstresinin antibakteriyel aktivitenin araştırılması için 1997 yılında yapılan bir çalışmada değişik yöntemlerle hazırlanan ekstreler ve izole bileşenlerinin 8 mikroorganizmaya karşı etkileri incelenmiştir. Gram pozitif 3 mikroorganizma (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, β hemolitik streptococcus) ve Gram negatif 5 mikroorganizma (*Eschericia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Hemophilus influenza*) kullanılan çalışmada tamamen etkisiz bulunan kateşin dışında tüm ekstreler ve izole bileşenlerinin minimum inhibitör konsantrasyonları 200-1000 µg/ml arasında değişen düzeylerde olmak üzere etkili oldukları tespit edilmiştir¹⁰.

Kolodziej ve arkadaşları tarafından 2003 yılında yapılan bir başka çalışmada *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresinin orta derecede antibakteriyel etkili olduğu gösterilmiştir. Antibakteriyel etkinin mikrodilüsyon tekniği ile belirlendiği bu çalışmada, ekstrenin antibakteriyel etkisi açısından, hazırlanışının ve içindeki bileşenlerin çok önemli olduğu vurgulanmış ve metanol ile hazırlanmış sulu asetonlu ekstrelerin karakteristik kumarin olan umkalin içeriğinin oldukça yoğun olduğu bildirilmiştir¹². **Tablo 2**'de bu çalışmada kullanılan bakteriler ve ekstrenin antibakteriyel etkileri (MİK cinsinden) gösterilmiştir.

Tablo 2. *P. sidoides* ve *P. reniforme*'nin metanolle hazırlanmış kök ekstresinin *in vitro* antibakteriyel etkisi

Mikroorganizma	MİK µg/ml
<i>Klebsiella pneumonia</i>	13,8
<i>Eschericia coli</i>	>13,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>13,8
<i>Proteus mirabilis</i>	3,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,3

Kolodziej ve Kiderlen tarafından 2007'de yapılan bir çalışmada; *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstrelerinin antibakteriyel etkilerinin araştırılması için, bitkilerin köklerinden ayrı ayrı hazırlanan metanollü ekstratlar ve ekstratlerden izole edilen bazı fenoller ve kumarinler, antibakteriyel ve nonspesifik immün fonksiyonlara etkileri açısından incelenmiştir. Bu çalışmada *P. sidoides*'in 12,5 µg/ml konsantrasyonda *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı radyorespirometrik biyoassay metodu ile % 96 inhibitör aktivite gösterdiği belirlenmiştir. *P. reniforme* ise inaktif bulunmuştur. İzole edilen basit fenolik bileşikler ve kumarinlerden hiçbirisi bu deneysel koşullarda aktivite göstermemiştir. Aynı ekstratlar ile mikrodilüsyon testi yapıldığında ise her iki ekstrenin de *M. tuberculosis*'e karşı orta derecede etki gösterdiği saptanmıştır (MİK 100 µg/ml). Kontrol olarak kullanılan rifampisin ise MİK değeri 0,06 µg/ml olarak bulunmuştur²⁰.

Küpeli ve arkadaşları 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında, *G. pratense subsp. finitimum*'dan elde ettikleri sulu ekstrat ve ekstrenin fenolik bileşiklerinin, farelerde indükledikleri inflamasyona karşı etkilerini

incelemişlerdir. Bu çalışmada sulu ekstre ve onun fenolik bileşiklerinin anti-inflamatuvar aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir¹⁷.

Akdemir ve arkadaşları, *G. pratense*'den elde ettikleri polifenolik bileşiklerin, serbest radikallere karşı etkilerini değerlendirmişlerdir. Rat aorta dokusuna serbest radikal oluşturmak için elektroliz uygulamadan önce, 30 dakika süreyle, aortik halkaları *G. pratense*'den elde ettikleri polifenolik bileşikler ile inkübe etmişler ve bu bileşiklerin elektroliz ile indüklenen endotel gevşeme yanıtının inhibisyonuna karşı koruma sağladığını göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda bu bileşiklerin antioksidan etkili oldukları sonucuna varılmıştır⁵.

Latte ve Kolodziej tarafından 2004 yılında yapılan ve *P. reniforme*'den izole edilen flavonoidler ve hidrolize tanenlerin antioksidan etkilerinin incelendiği bir çalışmada; test edilen bu polifenollerin, referans antioksidan olarak kullanılan askorbik asitten 2-25 kat daha fazla antioksidan etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Bu çalışmada flavonoidler ve tanenler antioksidan etki açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında; tanenlerin flavonoidlerden daha güçlü antioksidan etkiye sahip oldukları belirlenmiştir. Aynı çalışmada; flavonoidin antioksidan etki sağlayabilmesi için belirleyici kriterin, B halkasındaki bir kateşol (3', 4'-dihidroksi) olduğu ve O-glikozidlerin flavon bazlı C- glikozidlerden daha etkili oldukları da bildirilmiştir. Hidrolize tanenlerin ise belirgin antioksidan etkili olabilmeleri için yapısal olarak galloyl ve heksahidroksidifenol grupları içermelerinin gerekli olduğu belirlenmiştir⁴⁰.

P. sidoides ekstresi ve izole bileşenlerinin non spesifik immün fonksiyonlara etkilerinin incelendiği bir çalışmada en önemli immünmodülatör bileşenin fenolik bileşikler olan gallik asit ve onun metil esteri olduğu belirlenmiştir. Çalışmada gallik asit ve metil esterinin; makrofaj aktivasyonu, indüklenabilir nitrik oksit (iNO) ve tümör nekroz

faktör (TNF) salınımı yaparak intrasellüler parazit öldürülmesinde önemli rol oynadıkları belirtilmiştir²¹.

Kolodziej ve Kiderlen tarafından yapılan bir çalışmada; fonksiyonel biyolojik testler yapılarak ekstrenin ve bileşenlerinin belirgin immünmodülatör özelliklere de sahip oldukları tespit edilmiştir. Çalışmada intrasellüler hastalıklar için *in vitro* bir model, TNF aktivitesi için fibroblast lizis testi, interferon (IFN) aktivitesinin belirlenmesi için fibroblast virüs koruma testi ve indüklenebilir nitrik oksitler (iNOS) için biyokimyasal bir test uygulanmış. Sonuç olarak *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresinin pek çok seviyede immün fonksiyonlarda düzelmeye neden olduğu ve bu bulguların ilacın klinik kullanımını destekler nitelikte olduğu bildirilmiştir²⁰.

Seidel ve Taylor tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresinin bileşenlerinin antimikobakteriyel etkilerini araştırılmış ve hızlı üreyen mikobakteriler kullanılmıştır. Ekstreden fraksiyonlar elde edilmiş ve antimikobakteriyel etkisi yüksek bulunan fraksiyonlar gaz kromatografisi ile incelendiğinde düz zincirli yağ asidi karışımları içerdikleri belirlenmiştir. Bu yağ asitlerinden en güçlü antimikobakteriyel etki gösterenin ise linoleik asit olduğu tespit edilmiştir⁴¹.

P. sidoides ve *P. reniforme* kök ekstresinin moleküler seviyede etki mekanizmasını belirlemek için 2006 yılında yapılan bir çalışmada; iNOS ve sitokinler (IL-1, IL-12, IL-18, TNF α , IFN α ve IFN γ) için gen ekspresyon analizleri yapılmıştır. Çalışma sonucunda kök ekstresinin, *Leishmania major* ile enfekte hücrelerde transkript ekspresyonlarını ve IFN- γ mRNA'larını arttırdığı dolayısıyla immün regülasyona neden olduğu belirlenmiştir⁴².

P. sidoides ve *P. reniforme* kök ekstresinin biyolojik etkilerinin araştırılması için yapılan bir çalışmada hedef organizma olarak *Candida albicans* kullanılmış ve kök ekstresinin insan kan fagositlerinde fagositoz, oksidatif hasar ve mayanın intrasellüler öldürülmesi üzerinde pozitif etkili olduğu gösterilmiştir¹⁹.

P. sidoides ve *P. reniforme* kök ekstresinin antimikrobiyal etkisinin nasıl gerçekleştiğini belirlemek için yapılan bir çalışmada hastalardan alınan insan mide dokuları kullanılmıştır. *Helicobacter pylori*'nin model mikroorganizma olarak seçildiği çalışmada, agar difüzyon testi yapılarak ekstrenin direkt antimikrobiyal etkisinin olmadığı gösterilmiştir. *In situ* adhezyon inhibisyonu testi yapılarak ekstrenin *H. pylori*'ye karşı adhezyonu inhibe edici etkiye sahip olduğu ve ekstrenin antimikrobiyal etkisinin aslında bu nedenle ortaya çıktığı belirlenmiştir.⁴³

H. pylori'nin model mikroorganizma olarak kullanıldığı bir başka çalışmada; ekstrenin gastrik epitelyal hücrelere adhezyonu inhibe edici etkisi bir kez daha gösterilmiştir⁴⁴.

P. sidoides ve *P. reniforme* kök ekstresinin grup A streptokokların konak hücrelerine adhezyon ve invazyonu üzerine etkilerinin *in vitro* araştırıldığı başka bir çalışmada da ekstrenin sağlam epitel hücrelerine bakteriyel adhezyonu inhibe ettiği, böylece organizmayı bakteriyel kolonizasyon ve süper enfeksiyondan koruduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada ekstrenin hasarlı ve çürümüş hücrelere adhezyonu ise arttırdığı böylece patojenlerin tuzağa düşürülerek inaktivasyonlarına da neden olduğu gösterilmiştir⁴⁵.

2.3.3. Klinik Kullanılışı

Yapılan pek çok klinik çalışma ile *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresinin solunum yolları hastalıklarında etkili olduğu gösterilmiştir. Polikliniklere başvuran hastalarda en sık teşhis edilen hastalıklardan biri akut bronşittir. Bu hastalığın tedavisinde antibiyotiklerin yeri halen tartışmalıdır ve bu nedenle alternatif tedavi arayışları çok yaygındır. 18 yaş üzeri akut bronşiti olan 134 hasta ile yapılan randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada ekstrenin hastalığın klinik şiddetinde anlamlı hafifleme sağladığı tespit edilmiştir⁴⁶.

2007'de yapılan prospektif, çok merkezli bir çalışmada; akut bronşiti olan ya da kronik bronşitin akut alevlenmesini yaşayan 205 hastada *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresinin etki ve tolerabilitesi değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda hastaların % 60.5'inde tam klinik iyileşme ya da düzelme gözlenmiştir. İlacın etkisi 2 günde başlamış ve sadece 16 hastada ciddi olmayan yan etkiler ortaya çıktığı bildirilmiştir. Tedavi sonunda hastalar tarafından tedavi değerlendirmiş ve değerlendirme sonucunda hastaların %78'i tedaviyi tatmin edici bulduklarını belirtmişlerdir⁴⁷.

Matthys ve arkadaşları tarafından, akut bronşiti olan 0-93 yaş arası 2099 hastada toplam 440 merkezde yapılan bir çalışmanın sonucunda; *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresinin akut bronşit semptomlarını düzeltmede anlamlı etkisi olduğu belirlenmiştir⁴⁸.

Enfeksiyonlara karşı konak yanıtı; proinflamator sitokinlerin sentezi ve salınımı sonucu oluşan anoreksi, halsizlik, aktivite azalması ile karakterize ve kişinin günlük hayatını olumsuz etkileyen bir durumdur. Laboratuvar hayvanlarına sitokinler ya da lipopolisakkaritler gibi sitokin

indükleyiciler verilerek bu yanıt oluşturulabilir. *P. sidoides*'ın kök ekstresinin ve onun fraksiyonlarının enfeksiyonlara karşı konak yanıtına etkisinin incelendiği bir çalışmada ekstrenin ve onun yüksek molekül ağırlıklı fraksiyonunun, farelerde konak yanıtı semptomlarını azalttığı gösterilmiştir⁴⁹.

Geranium esansiyel yağı ile yapılan bir klinik çalışmada postherpetik nevraljili 30 hastada topikal olarak kullanılan yağın hastaların semptomlarını geçici olarak rahatlattığı bildirilmiştir⁵⁰.

Geranium uçucu yağının antidepressan etkisinin fareler üzerinde zorlu yüzme testi ile değerlendirildiği bir çalışmada; *Geranium* uçucu yağının doza bağlı olarak antidepressan etkili olduğu gösterilmiştir⁵¹.

2.3.4. Yan Etkiler

Literatür taraması yapıldığında, *Geranium* ve *Pelargonium türlerinin* toksik etkileri ile ilgili çok az sayıda yayın bulunmuştur.

Geranium'lar yüksek miktarda tanen içerdiklerinden dolayı uzun süre kullanımları önerilmez çünkü yüksek tanen içeriği sindirim problemlerine ve özellikle de hassas mideye sahip kişilerde bulantı ve kusmaya neden olabilir²⁷.

Geranium esansiyel yağının topikal kullanımı sonucu kontakt dermatit ve dermal sensitizasyon gelişebileceği bildirilmiştir^{52,53}.

P. sidoides ve *P. reniforme* kök ekstresinin yüksek kumarin içeriği nedeniyle kanama riskinde artışa neden olabileceği ileri sürülmüştür

Çünkü kumarin tipi antikoagülanların K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerini inhibe ederek kanamaya neden oldukları bilinmektedir^{54,55}.

Koch ve Biber, 2007 yılında, *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresinin kullanımı ile kan koagülasyon parametreleri arası ilişkiyi belirlemek için ratlarda bir çalışma yapmışlardır. Ratların 3 gruba ayrıldığı ve ilk gruba oral olarak sadece ekstre, ikinci gruba sadece varfarin, üçüncü gruba ise ekstre ile birlikte varfarin verildiğı belirtilen çalışmada iki hafta süreyle ekstre kullanan grupta kan koagülasyon parametrelerinde hiçbir değişiklik gelişmediğı bildirilmiştir. Aynı süre boyunca varfarin kullanan ikinci grupta koagülasyon sürelerinde belirgin uzama geliştiğı, ekstre ile birlikte varfarin kullanan üçüncü grupta ise varfarinin antikoagülan etkisinin değişmediğı tespit edilmiştir. Bu alışmada *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresinin tek başına kullanımda kan koagülasyon parametrelerini etkilemediğı ve varfarin ile birlikte kullanıldığında varfarin farmakokinetiğinde değişikliğe neden olmadığı sonucuna varılmıştır. Böylece *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresi kullanan hastalarda kanama gelişmesinin olası olmadığı bildirilmiřtir⁵⁵.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamızda kullanılan *Geranium pyrenaicum* Burm. fil. bitkisi Ankara Kızılcahamam'a 5 kilometre mesafede Kargasekmez mevkiinden 2007 yılı Mayıs ayında toplanmıştır.

Bitkilerin tayini Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Botanik bölümünce yapıldı ve bitkinin *G. pyrenaicum* olduğu tespit edildi. Örnek G.Ü. Eczacılık Fakültesi Herbaryumunda saklanmaktadır. **Resim 2**'de *Geranium pyrenaicum* Burm. fil. İzlenmektedir.

Toplanan bitki gölgede kurutulmuştur.



Resim 2. *Geranium Pyrenaicum* Burm. fil.

3.2.Yöntem

Avrupa Farmakopesi 6.0 (2008) referans alınarak numuneler incelenmiştir. Ancak Avrupa Farmakopesi 6.0 *Geranium* monografı içermediği için standart farmakope deneyleri *Pelargonium* monografına göre uygulanmıştır.

3.2.1. Mikroskopik İnceleme

Mikroskop analizi için toplu iğne ucu ile alınan numune 2 damla reaktif damlatılan lam üzerinde yayıldıktan sonra üzerine hava kabarcığı kalmayacak şekilde lamel kapatılıp, hafifçe ısıtılmıştır. Reaktif olarak kloral hidrat, su ve Sartur reaktifleri kullanılmıştır. 10 x 10 ve 10 x 40 mercek altında inceleme yapılmıştır.

3.2.2. Kurutmada Kayıp

Toz edilip 1 g civarında tam olarak tartımı yapılan numuneler daha önce etüvde sabit ağırlığa getirilip desikatörde soğutulmuş olan kapaklı cam tartı kaplarına konularak, kapağı açık olarak 105 °C lik etüvde sabit ağırlığa gelinceye kadar bekletilmiştir. Desikatörde soğutulduktan sonra tartılarak kurutmadaki kayıp hesaplanmıştır.

D= Dara

T= Dara + Drog Ağırlığı

C= Dara +Kurutulmuş Drog Ağırlığı

% Kurutmada Kayıp = (T-C) X 100 / (T-D)

3.2.3. Kül Miktarı

Sabit ağırlığa getirilmiş krozeye 1 g civarında tam olarak tartılmış numuneler konulmuştur. Bek alevi altında kömürleştirilmiş olan numuneler 800 °C fırında yakılarak külleştirilmiştir. Sabit ağırlığa gelince tartımı yapılmıştır. Kül miktarı % olarak hesaplanmıştır.

B=Boş kroze ağırlığı

P=Drog ağırlığı

T=Kül + kroze ağırlığı

% Kül Miktarı = (T-P) X 100 / B

3.2.4. Asitte Erimeyen Kül Miktarı

Numunelerin 800 °C fırında 1 saat bekletilmesiyle elde külün üzerine 15 ml su ve 10 ml derişik HCl eklenerek bek alevi üzerinde 10 dakika ısıtılmıştır. Kül bırakmayan süzgeç kağıdı ile süzölmüştür. Süzgeç kağıdı ile birlikte bek alevinde yakıldıktan sonra sabit ağırlığa gelinceye kadar 800 °C fırında külleştirme işlemine devam edilmiştir. Son tartımı yapılmış ve asitte erimeyen kül miktarı % olarak hesaplanmıştır.

B=Boş kroze ağırlığı

P=Drog ağırlığı

A=Asitte erimeyen kül + kroze ağırlığı

% Asitte Erimeyen Kül Miktarı = (A-P) X 100 / B

3.2.5. Tanen Teşhisi

G. pyrenaicum köklerinde ve herbasında tanen teşhisi yapılmıştır.

I. 1 ml herba ve 1 ml kök dekoksionuna % 5'lik demir 3 klorür'ün sulu çözeltisinden birer damla ilave edilmiştir.

II. 1 ml herba ve 1 ml kök dekoksionuna birer ml % 1'lik tuzlu jelatin çözeltisi eklenmiştir.

III. 1 ml herba ve 1 ml kök dekoksionuna birer ml Stiasny belirteci (formol+HCl) eklenerek karışımlar su banyosunda ısıtılmıştır.

3.2.6. Kumarin Teşhisi

G. pyrenaicum köklerinde ve herbasında kumarin varlığını araştırmak amacıyla öncelikle bitkinin kökleri ve herbası toz haline getirilerek ayrı ayrı % 96 etil alkol ile ekstre edilerek süzölmüş ve etanollü ekstreler elde edilmiştir. Bu etanollü ekstrelerin amonyak ile muamelesi ile bitkide kumarin varlığı araştırılmıştır.

3.2.7. İnce Tabaka Kromatografisi

G. pyrenaicum köklerinde ve herbasında kumarin varlığını araştırmak amacıyla ince tabaka kromatografisi (İTK) çalışmaları yapılmıştır. Ekstre hazırlamak için bitkinin kökleri ve herbası toz haline getirilerek ayrı ayrı % 96 etil alkol ile ekstre edilerek süzölmüştür. Süzöldükten sonra etanol uzaklaştırılmıştır. Etanollü ekstreler ve *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresi hazır plaklara kılcal yardımıyla plağın alt kenarından 1 cm uzaklıkta tatbik edilmiştir.

Mobil faz olarak distile su, metanol ve etil asetat 10:14:76 oranlarında kullanılmıştır. Referans solüsyonu olarak 1 mg scopoletin metanolde eritilerek kullanılmıştır. Rf değerleri saptanmıştır. TLC silikajel üzerine test solüsyonları ve referans solüsyonu uygulanmıştır. Mobil faz

içinde bekletilerek ekstrelerdeki bileşiklerin yürümesi sağlanmıştır. Oluşan lekeler 365 nm UV ışığında incelenmiştir.

Avrupa Farmakopesi 6.0 a göre yapılan uygulamada;

Kullanılan plak	: 7,5 X 7 cm hazır alüminyum plak
Adsorban	: Silikajel 60 HF ₂₅₄
Adsorban kalınlığı	: 0,2 mm
Mobil faz	: Distile su, metanol ve etil asetat (10:14:76 V/V/V)
Referans solüsyonu	: 20 ml metanolde çözdürülmüş 1 mg scopoletin
Sürüklenme mesafesi	: 6 cm
Belirteç	: Alkollü potasyum hidroksit solüsyonu R. UV 365 nm

3.2.8. Ekstre Hazırlanılışı

Beş gram *G. pyrenaicum* kökü ve herbası toz haline getirilerek etanol ile oda sıcaklığında ayrı ayrı masere edilmiştir. 24 saatlik süre sonunda oluşan ekstre süzölmüş ve bu işlem üç kez tekrarlanmıştır. Etanol rotavaporda distillenerek elde edilen kuru ekstre tartılmıştır.

3.2.9. Antimikrobiyal Aktivite

Antimikrobiyal aktivite araştırılması için test örnekleri DMSO çözücünde 128 µg/ml konsantrasyonda hazırlanmış ve 0,22 µm milipor (MA 01730, USA) filtreden süzöldükten sonra stok solüsyon olarak

kullanılmıştır. **Resim 3**'te test örneklerinin süzöldüğü 0,22 µm milipor (MA 01730, USA) filtre izlenmektedir.



Resim 3. Test örneklerinin süzöldüğü 0,22µm milipor (MA 01730, USA) filtre

Referans antimikrobiyal ajanlardan; ampisillin (AMP, Faco), oflaksazin (OFX, Hoechst Marion Roussel), levofloxacin (LVX, Faco), ketoconazole (KET, Bilim), flukonazol (FLU, Pfizer), *P. sidoides* ve *P. reniforme* etanolü kök ekstresi; 80g / 50ml, Abdi İbrahim) kontrol olarak kullanılmıştır. Kontrol ajanlar; fosfat tamponu (ampisillin, pH: 8,0, 0,1 mol/l), su (oflaksazin, levofloxacin, flukonazol) ve dimetilsülfoksit (ketoconazole) çözücülerinde hazırlanıp deneyde test edilmiştir. Stok solüsyonlar Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI), önceki adıyla NCCLS kriterlerine göre hazırlanmıştır⁵⁶.

Çalışmada standart suşlardan; *Escherichia coli* (ATCC 35218), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145), *Proteus mirabilis* (ATCC 7002), *Klebsiella pneumoniae* (RSKK 574), *Acinetobacter baumannii* (RSKK 02026), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633)

kullanılmıştır. Antifungal aktivite testinde ise *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) denenmiştir.

Antimikrobiyal aktivite testinde; mikroorganizmaların üretilmeleri ve dilüsyonların hazırlığında, Mueller-Hinton Broth (MHB; Merck) ve Mueller-Hinton Agar (MHA; Merck) kullanılmıştır. Sabouraud liquid medium (SLM; Merck) ve Sabouraud dextrose agar (SDA; Merck) antifungal kültür süspansiyonlarının hazırlığında kullanılmıştır. **Resim 4**'te Mikroorganizmalar ve fungusların üretilmeleri için kullanılan besiyerleri izlenmektedir.



Resim 4. Mikroorganizmalar ve fungusların üretilmeleri için kullanılan besiyerleri

Kültür süspansiyonları; her bakteri için CLSI kriterlerine göre McFarland 0,5 (10^8 cfu/ml) yoğunluğundaki bakteri kültür süspansiyonundan, 10^5 cfu/ml bakteri yoğunluğunda hazırlanıp testte denenmiştir. Fungus kültürlerinin test süspansiyonu ise RPMI-1640 (L-glutamine, pH: 7, 3-[N-morpholino]-propansulfonic) ile spektrofotometrik olarak $2,5 \times 10^3$ cfu/ml yoğunlukta hazırlanmıştır.

Antibakteriyel ve antifungal aktivite tayininde mikrodilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Besiyerleri içeren 96-kuyulu mikropleytle ekstreler ve kontrol ajanların çift katlı dilüsyonları (128-0,0625 µg/ml) yapılmıştır. Mikropleyt kuyularına bakteri ve fungus kültür süspansiyonlarından ilave edilirken kontaminasyonu önleme amacıyla laminar akım cihazı kullanılmıştır. **Resim 5**'te Mikropleyt kuyularına bakteri ve fungus kültür süspansiyonlarından ilave edilirken kontaminasyonu önleme amaçlı kullanılan laminar akım cihazı görülmektedir.



Resim 5. Mikropleyt kuyularına bakteri ve fungus kültür süspansiyonlarından ilave edilirken kontaminasyonu önleme amaçlı kullanılan laminar akım cihazı

Kuyulara her örnek için 10 µl bakteri ve fungus kültür süspansiyonlarından ilave edilerek 37°C'de 18-24 saat inkübasyon sonrası minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) belirlenmiştir. **Resim 6**'da örneklerin inkübe edilişi ve bu amaçla kullanılan etüv görülmektedir.



Resim 6. Örneklerin 24 saat inkübe edilişi ve bu amaçla kullanılan etüv

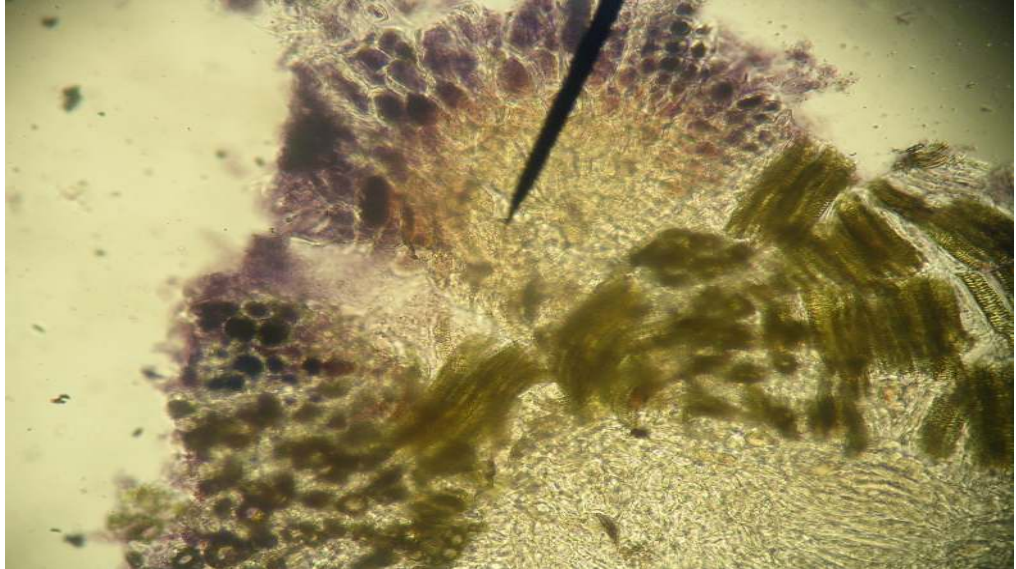
4. BULGULAR

4.1. Farmakope Analizleri

Avrupa Farmakopesi 6.0 referans alınarak yapılan deney sonuçları, farmakope ile karşılaştırılmıştır.

4.1.1. Mikroskopik İnceleme

Avrupa Farmakopesi 6.0 *Geranium* monografı içermediği için mikroskopik analiz, karşılaştırma amacıyla, *Pelargonium* monografına göre uygulanmıştır. Toz edilmiş kök Sartur reaktifi ile incelendiğinde; renksiz parankima hücreleri içinde mor renkli nişasta taneleri ve sarı renkte helezon şeklinde iletim demetleri izlenmiştir. **Resim 7**'de mikroskopik incelemede nişasta taneleri, iletim demetleri ve parankima hücreleri izlenmektedir.



Resim 7. Mikroskopik incelemede nişasta taneleri, iletim demetleri ve parankima hücreleri

Mikroskopik incelemede mantar dokuda kırmızı-kahverengi boyanma gözlenmiştir. **Resim 7**'de mikroskopik incelemede mantar dokusu görülmektedir.



Resim 8. Mantar dokusu

4.1.2. Kurutmada Kayıp

G. pyrenaicum bitkisinin köklerindeki rutubet miktarı toz edilmiş ve tam olarak tartılmış köklerin 105° C de etüvde kurutulması ile tayin edilmiştir. Rutubet miktarı herba'da % 8,43, köklerde ise % 8,9 olarak bulunmuştur.

4.1.3. Kül Miktarı

Örneklerdeki kül miktarları tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Örneklerdeki kül miktarları

Numune	kroze ağırlığı (g)	drog (g)	Kül + kroze ağırlığı (g)	% kül miktarı
Herba	19,47	1,00	19,55	8,00
Kök	13,72	1,00	13,79	7,00

4.1.4. Asitte Erimeyen Kül Miktarı

Asitte erimeyen kül miktarı; herbada %1,3, kökte %3 olarak tespit edilmiştir.

4.1.5. Tanen Teşhisi

Tanen teşhisi sonuçları;

I. % 5'lik demir 3 klorür çözeltisi ile hem herba hem de kök dekoksasyonunda mavi siyah renk gözlenmiştir.

II. % 1'lik tuzlu jelatin çözeltisi eklendikten sonra hem herba hem de kök dekoksasyonunda krem renkli çökelek olduğu izlenmiştir. Çökelek miktarının kök dekoksasyonunda herbadan daha fazla olduğu gözlenmiştir.

III. Stiasny belirteci (formol+HCl) ile hem herba hem de kök dekoksasyonunda parçalar halinde çökelek meydana geldiği saptanmıştır. Çökelek miktarının kök dekoksasyonunda daha fazla olduğu gözlenmiştir.

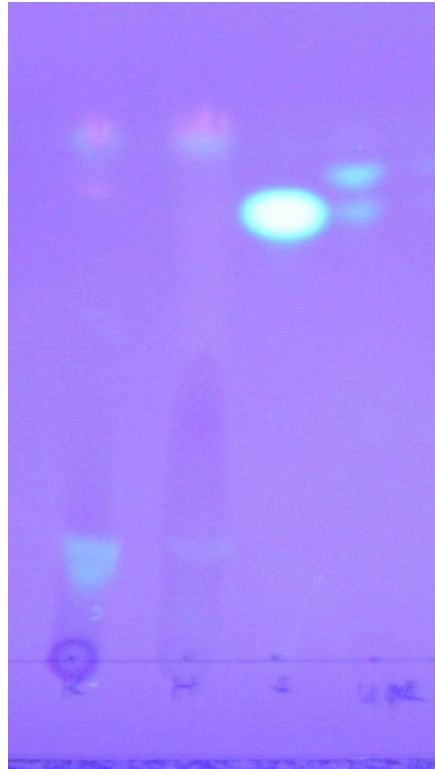
4.1.6. Kumarin Teşhisi

G. pyrenaicum köklerinden ve herbasından hazırlanan etanollü ekstrelerin amonyak ile muamelesi sonucu UV ışığında mavimsi

yeşil floresans izlenmiş ve sarı renk oluşmuştur. Üzerine % 10 HCl damla damla eklenip bir süre su banyosunda beklettikten sonra renksiz hale gelmiştir ve bitkide kumarin bulunduğu sonucuna varılmıştır.

4.1.7. İnce Tabaka Kromatografisi

Gereç bölümünde anlatılan şekilde İTK yapılmıştır; *G. pyrenaicum* kök ve herba alkollü ekstreleri ve scopoletinin mobil faz içinde yürümeleri sonucu oluşan lekeler 365 nm UV ışığında incelenmiştir. Hem herba hem de kök ekstresinde; parlak açık mavi renkte floresans veren R_f değeri 0,42 leke tespit edilmiştir. Avrupa Farmakopesi 6.0'da gösterilen İTK örneğindeki kromatogramda scopoletin R_f değerinin 0,79 olduğu saptanmıştır. **Resim 9**'da İTK ile oluşan lekelerin 365 nm UV ışığında görüntüsü izlenmektedir.



Resim 9. İnce tabaka kromatografisinde görülen lekeler **H:** Herba ekstresi **K:** Kök ekstresi **UK:** *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresi **S:** Scopoletin

4.2. Mikrobiyolojik Çalışmalar

Hazırladığımız *G. pyrenaicum* kök ve herba ekstreleri Gram-pozitif bakterilere (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*) karşı 8-32 µg/ml konsantrasyonda aktivite göstermişlerdir.

G. pyrenaicum kök ve herba ekstreleri Gram-negatif bakterilere (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*) karşı 32 µg/ml konsantrasyonda aktivite göstermişlerdir.

P. sidoides ve *P. reniforme* kök ekstresi Gram-pozitif bakterilere karşı 8-16 µg/ml konsantrasyonda, Gram-negatif bakterilere karşı 16-32 µg/ml konsantrasyon aralığında aktivite göstermiştir.

Antifungal aktivite (*Candida albicans* ve parapsilosis kullanılmıştır); ekstre örnekleri için 8 µg/ml, *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresi için 2 µg/ml konsantrasyonda belirlenmiştir.

Tablo 4'te *G. pyrenaicum* bitkisinin köklerinden ve herbasından hazırlanan ekstrelerin ve kontrollerin değişik bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri verilmiştir.

Tablo 1. Geranium ekstreları ve kontrollerin MİK (µg/ml) cinsinden antimikrobiyal aktivite değerleri

Bileşikler	Mikroorganizma ve funguslar									
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>
MİK Değerleri										
E-1	32	32	32	32	32	8	8	32	8	8
E-2	32	32	32	32	32	8	8	32	8	8
U	16	32	16	16	16	8	8	16	2	2
AMP	2	-	2	2	2	0,12	0,5	0,12	-	-
OFX	0,12	1	0,12	0,12	0,12	0,5	1	1	-	-
LVX	0,12	1	0,12	0,12	0,12	0,5	0,5	0,5	-	-
KET	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
FLU	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4

E-1: *G. pyrenaicum* kök ekstresi; E-2: *G. pyrenaicum* herba ekstresi; U: *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresi; AMP: Ampisilin; OFX: Ofloksasin; LVX: Levofloksasin; KET: Ketokonazol; FLU: Flukonazol

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda mikroskopik incelemede toz haldeki kökte nişasta taneleri, iletim demetleri, mantar doku ve mantar dokunun altında parankima dokusu kırıntıları izlenmiştir. Avrupa Farmakopesi 6.0 *Geranium* monografı içermediği için mikroskopik analiz sonuçları *Pelargonium* monografı ile karşılaştırılmıştır ve mikroskopik inceleme bulgularında her iki bitkide benzerlik olduğu tespit edilmiştir.

Pelargonium monografında maksimum % 12 olarak bildirilen rutubet miktarı çalışmamızda *G. pyrenaicum* bitkisinin köklerinde % 8,9 herba'da ise % 8,43 olarak bulunmuştur. Sonuçlar farmakope ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Pelargonium monografında maksimum % 12 olarak bildirilen kül miktarı çalışmamızda *G. pyrenaicum* bitkisinde, herba'da % 8 kökte ise % 7 olarak tespit edilmiştir. Sonuçlar farmakope ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Asitte erimeyen kül miktarı; farmakope ile uyumlu olarak herbada %1,3, kökte %3 olarak tespit edilmiştir. *Pelargonium* monografında asitte erimeyen kül miktarı maksimum % 3 olarak bildirilmiştir.

Tanen teşhisi reaksiyonlarında *G. pyrenaicum* bitkisinde hem herba'da hem de köklerde tanen varlığı tespit edilmiştir. 1 ml herba ve 1 ml kök dekoksionuna % 5'lik demir 3 klorür'ün sulu çözeltisinden 1 damla ilave edildikten sonra hem herba hem de kök dekoksionunda mavi siyah renk ortaya çıkması ile bitkideki tanenlerin daha çok hidrolize tanenler

olduğu anlaşılmıştır. Stiasny belirteci ve % 1'lik tuzlu jelatin çözeltisi ile yapılan teşhislerde gelişen çökelek miktarının köklerden hazırlanan örnekte daha fazla olması nedeniyle köklerdeki tanen miktarının herba'dan daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır.

İTK çalışmamızda; *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresinde Avrupa Farmakopesi 6.0'da standart olarak gösterilen skopoletin ($R_f=0,79$) varlığı saptanmasına rağmen *G. pyrenaicum* herba ve kök ekstresinde saptanmamıştır. İTK örneğindeki kromatogramda izlenen Esculin zonu ile yakın R_f 'te (0,47) açık parlak mavi floresans veren leke tespit edilmiştir. Ancak esculin standardı bulunmadığı için tam karşılaştırma yapılamamıştır. Lekenin herba ekstresinde daha küçük kök ekstresinde daha büyük izlenmiş olması nedeniyle de köklerdeki kumarin miktarının herba'dan daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır.

Araştırmamızda kontrol ve klinik suşlara karşı denenilen *G. pyrenaicum* kök ve herba ekstrelerinin antibakteriyel aktiviteleri; Gram-pozitif suşlara karşı (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*), Gram-negatif suşlardan (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*) daha yüksek olarak belirlenmiştir.

Hazırladığımız *Geranium pyrenaicum* ekstrelerinin her ikisi de Gram-pozitif suşlardan *S. aureus* ve *E. faecalis*'e karşı *P. sidoides* ve *P. reniforme* kökü sıvı ekstresi ile eşit düzeyde (MİK: 8 µg/ml) antibakteriyel aktivite göstermişlerdir. Bununla birlikte Gram-pozitif suşlardan *B. subtilis*'e karşı antibakteriyel aktivite ekstre örneklerinin her ikisinde de 32 µg/ml, *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresinde ise daha yüksek, 16 µg/ml konsantrasyonda belirlenmiştir.

Ekstre örnekleri, Gram-negatif suşlardan *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresi ile eşit düzeyde (MİK: 32 µg/ml) antibakteriyel aktivite göstermişlerdir. Diğer Gram-negatif suşlar olan *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumonia* ve *Acinetobacter baumannii* 'ye karşı antibakteriyel aktivite ise *Geranium pyrenaicum* ekstre örneklerinin her ikisinde de 32 µg/ml iken, *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresinde daha yüksek düzeyde, 16 µg/ml konsantrasyonda belirlenmiştir.

Antifungal aktivite; *Geranium pyrenaicum* ekstre örneklerinde 8 µg/ml konsantrasyonda, *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresinde ise 2 µg/ml konsantrasyonda belirlenmiştir.

Aşağıda, çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar değişik *Geranium* ve *Pelargonium* türleri ile yapılmış antibakteriyel çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

Uzun ve arkadaşlarının *Geranium asphodeloides*' in petrol eteri ve etanollü ekstralarında *in-vitro* mikrodilüsyon tekniği ile yaptıkları antibakteriyel aktivite çalışmasında; *Staphylococcus epidermidis*'e karşı MİK değeri 78,1 µg/ml, *Staphylococcus aureus*' a karşı ise 312,5 µg/ml konsantrasyonda belirlenmiştir³⁶. Bu çalışmayla kıyaslandığında çalışmamızda *Geranium pyrenaicum*'un etanollü ekstralarının her ikisinin de *Staphylococcus aureus*' a karşı antibakteriyel aktivitesi oldukça yüksek (MİK 8 µg/ml) bulunmuştur.

Başka bir *Geranium* türü olan *Geranium sanguineum*'ün metanollü ekstresi ile yapılan bir çalışmada ekstrenin *S. aureus*'a karşı etkisi disk difüzyon testi ile belirlenmiştir. Bu çalışmada ise MİK değeri 1000 µg/ml olarak belirlenmiştir¹⁵.

Lewu ve arkadaşları *Pelargonium sidoides* ve *Pelargonium reniforme* köklerinden metanollü ve asetonlu ekstreler hazırlamışlar ve disk difüzyon yöntemi ile antibakteriyel aktivite araştırmışlardır. Ekstre örneklerinin antibakteriyel aktiviteleri 1-5 µg/ml konsantrasyon aralığında saptanmıştır. Bu çalışmada ekstre örneklerinin Gram-pozitif bakterilere karşı (*S. aureus*, *B. subtilis*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *M. kristinae*) antibakteriyel etkileri Gram-negatif (*E. coli*, *S. pooni*, *S. marcescens*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) bakterilerden daha yüksek olarak belirlenmiştir. Her iki solvanla hazırlanan ekstrelerde antibakteriyel aktivite açısından fark gözlenmemiştir⁵⁷. Bizim çalışmamızda da Gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite Gram-negatif bakterilerden daha yüksek olarak belirlenmiştir.

Kayser ve arkadaşları, *Pelargonium sidoides* ve *Pelargonium reniforme* ekstrelerinde Gram-pozitif (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, β-hemolitik streptokoklar) ve Gram-negatif (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *H. influenza*) bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteyi agar dilüsyon yöntemi kullanarak 5-7,5 µg/ml (MİK) konsantrasyon aralığında belirlemişlerdir¹⁰.

Prabuseenivasan ve arkadaşları 2006 yılında esansiyel yağlarda yaptıkları araştırmada disk difüzyon testi ile; *Geranium* yağının Gram-pozitif suşlardan; *S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı MİK > 12,8-1,6 µg/ml doz aralığında, Gram-negatif (*K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *E. coli*) suşlara ise MİK > 12,8-0,8µg/ml konsantrasyonda üremeyi önleyici etkisini belirlemişlerdir⁵⁸.

Kayser ve Kolodziej'in yaptıkları bir çalışmada solunum yolu enfeksiyonlarından sıklıkla sorumlu olan patojenlere karşı *Pelargonium sidoides* ve *Pelargonium reniforme* ekstrelerinin direkt antibakteriyel etkisi olduğu belirlenmiştir. Üç Gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia*, β -Hemolitik *Streptococcus*) ve 5 tane Gram negatif (*Eschericia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*) bakteri agar dilüsyon metodu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada metanollü ekstre sadece orta derecede etki gösterirken (MİK 5-7,5 µg/ml) etil asetat, n-butanol ve su fazları nispeten daha yüksek antibakteriyel etki göstermiştir (MİK 0,6-1,2 µg/ml). İzole bileşenler için ise MİK değerleri 220-1000 µg/ml arasında değişen değerlerde saptanmıştır. Yüksek oksijenli kumarinler ve gallik asidin metil esteri 200-500 µg/ml arası değişen MİK değerleriyle en potent adaylar olarak belirlenmiştir¹⁰.

Literatür çalışmaları değişik yöntemlerle hazırlanan ekstrelerle yapıldığı ve antibakteriyel aktiviteleri değerlendirmek için farklı teknikler kullanıldığı için tam kıyaslama yapmak zor olmakla birlikte; çalışmamızda *Geranium pyrenaicum* kök ve herba ekstrelerinin MİK cinsinden belirlenen antibakteriyel aktivitelerinin, literatürde diğer *Geranium* türleri ile yapılmış çalışmalarda MİK cinsinden belirlenen antibakteriyel aktivitelere göre oldukça kayda değer olduğu söylenebilir. Örneğin çalışmamızda *Geranium pyrenaicum* kök ve herba ekstrelerinin *Staphylococcus aureus*' a karşı MİK değeri 8 µg/ml olarak belirlenmiştir. Değişik çalışmalarda farklı *Geranium* türlerinde *Staphylococcus aureus*' a karşı 312-1000 µg/ml arası değişen MİK değerleri bildirilmiştir^{7,15,25,36}.

Pelargonium sidoides ve *Pelargonium reniforme* ekstrelerinin literatürde bildirilen MİK değerleri ise kullanılan ekstre çeşidi ve bakteri cinsi faktörlerle değişmekle birlikte 0,6-1000 arası değişmektedir^{10,11,20}.

Bir alışmada *Pelargonium*'ların antimikobakteriyel etkilerini test etmek amacıyla, köklerden hazırlanan metanollü ekstreler ve ekstreden elde edilen bazı tipik fenoller ve kumarinler değerlendirilmiştir. Radyorespirometrik testler yapılmış ve *Pelargonium sidoides* 12,5 µg/ml konsantrasyonda mikobakterilere karşı % 96 inhibitör aktivite göstermiştir. *Pelargonium reniforme* ise bu yöntemle inaktif bulunmuştur. İzole edilen basit fenolik bileşikler ve kumarinlerden hiçbiri bu deneysel koşullarda aktivite göstermemiştir. Aynı ekstre ile mikrodilüsyon testi yapıldığında ise ekstre *Mycobakterium tuberculosis*'e karşı orta derecede antibakteriyel etki göstermiştir (MİK 100 µg/ml). Çalışmada kontrol olarak kullanılan Rifampisinin MİK değeri ise 0,06 µg/ml olarak bulunmuřtur²⁰. İlginç olarak; aynı çalışmada sulu asetonlu ekstre ile yapılan deneylerde ise hiç antimikobakteriyel etki belirlenmemiştir. Bu nedenle antimikobakteriyel etkinin ekstrenin hazırlanış şekli ve bileşimi ile kuvvetle ilişkili olduğu sonucuna varılmıřtır²⁰.

6. SONUÇ

G. pyrenaicum bitkisinde hem herba'da hem de köklerde tanen varlığı tespit edilmiştir.

İnce tabaka kromatografisi ile *G. pyrenaicum* köklerinde ve herbasında bir kumarin varlığı belirlenmiş ve lekenin büyüklüğüne bakılarak kumarin miktarının köklerde herbadan daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Avrupa Farmakopesi verilerine göre bu kumarinin eskuletin olabileceği kanısı oluşmuştur.

Çalışmamızda *G. pyrenaicum*'un antibakteriyel etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. *G. pyrenaicum*'un mikrodilüsyon tekniği ile belirlenen antibakteriyel etkisi *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresi içeren hazır müstahzara benzer düzeyde bulunmuştur.

İleri araştırmalarla *G. pyrenaicum*'un taşıdığı kimyasal bileşenlerin belirlenmesi ve *in situ* ve *in vivo* testler ile hem antimikrobiyal etkisinin hem de etki mekanizmalarının daha detaylı araştırılmasının gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

7. ÖZET

Geranium ve *Pelargonium* türleri Geraniaceae familyasının farklı cinslerine ait olmalarına rağmen benzerlikleri nedeniyle sıklıkla karıştırılırlar. Bu iki cinse ait türlerin taşıdıkları kimyasal maddeler ve literatür yayınlarında bildirilen biyolojik etkileri de oldukça benzerdir.

Bu çalışmada; ülkemizde bulunan *Geranium* türlerinden biri olan *Geranium pyrenaicum* bitkisi Ankara ili Kızılcahamam ilçesine 5 kilometre mesafede Kargasekmez mevkiinden 2007 yılı Mayıs ayında toplanmış ve bitkide farmakognozik araştırmalar yapılmıştır.

Bitkiden etanolle kök ve herba ekstraktları hazırlanmış ve ekstraktlarda tanen ve kumarin varlığı araştırılmıştır. Hazırlanan ekstraktların antibakteriyel etkileri de *in vitro* koşullarda, mikrodilüsyon tekniği kullanılarak değerlendirilmiş ve *Pelargonium sidoides* ve *Pelargonium reniforme* kök ekstresi içeren müstahzar ile *in vitro* antibakteriyel etki açısından kıyaslanmıştır.

Çalışmamızda *Geranium pyrenaicum* köklerinde ve herbasında hidrolize tanenlerin varlığı gösterilmiş ve ince tabaka kromatografisi çalışmaları ile bir kumarinin varlığı saptanmıştır. *Geranium pyrenaicum*'un antibakteriyel etkiye sahip olduğu belirlenmiş ve antibakteriyel etkisinin *P. sidoides* ve *P. reniforme* kök ekstresi içeren hazır müstahzar ile benzer düzeyde olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Geraniaceae, *Geranium pyrenaicum*, antibakteriyel, antifungal

8. SUMMARY

Although *Geranium* ve *Pelargonium* belong to different genera of the *Geraniaceae* plant family they are often confused because of their similarity. Species which belong to these two genera contain similar chemical constituents and their biological effects given in the literature studies are also very similar.

In this study pharmacognostic research were carried on *Geranium pyrenaicum*, one of the *Geranium* species in our country. Plants were collected in May 2007, from Kargasekmez locality, 5 kilometers to Kızılcahamam county of Ankara.

Ethanollic extracts were prepared from the roots and aerial parts of *Geranium pyrenaicum* and the presence of tannins and coumarins were investigated. Antibacterial effects were tested *in vitro* using microdilution method and compared with the herbal drug that contains *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme* root extract.

In our study, a coumarin and hydrolizable tannins are found in the roots and the aerial parts of *Geranium pyrenaicum*. *Geranium pyrenaicum* is also found to have antibacterial effects *in vitro* and these effects are similar to herbal drug that contains *P. sidoides* and *P. reniforme* root extract.

Keywords: Geraniaceae, *Geranium pyrenaicum*, antibacterial, antifungal

9. KAYNAKLAR

1. Baytop A. Farmasötik Botanik. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları No: 3637; 1991.
2. Heywood VH. Flowering Plants of the World: Oxford University Press; 1979.
3. Davis PH. Flora of Turkey. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1966.
4. Peter KV. Geranium. Handbook of Herbs and Spices. Cambridge: Woodhead Publishing; 2004.
5. Akdemir ZS, Tatli İI, Saracoglu I, Ismailoglu UB, Sahin-Erdemli I, Calis I. Polyphenolic compounds from *Geranium pratense* and their free radical scavenging activities. *Phytochemistry* 2001;56(2):189-193.
6. Du SS, Zhang WS, Wu C, Xu YC, Wei LX. [Chemical constituents of *Geranium eristemon*]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2003;28(7):625-626.
7. Ivancheva S, Manolova N, Serkedjieva J, Dimov V, Ivanovska N. Polyphenols from Bulgarian medicinal plants with anti-infectious activity. *Basic Life Sci* 1992;59:717-728.
8. Kartnig T, Bucar-Stachel J. Flavonoids from the Aerial Parts of *Geranium robertianum*. *Planta Med* 1991;57(3):292-293.
9. Okuda T, Mori K, Terayama K, Higuchi K, Hatano T. [Isolation of geraniin from plants of *Geranium* and *Euphorbiaceae* (author's transl)]. *Yakugaku Zasshi* 1979;99(5):543-545.
10. Kayser O, Kolodziej H. Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta Med* 1997;63(6):508-510.
11. Kolodziej H. Fascinating metabolic pools of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*, traditional and phytomedicinal sources of the herbal medicine Umckaloabo. *Phytomedicine* 2007;14 Suppl 6:9-17.
12. Kolodziej H, Kayser O, Radtke OA, Kiderlen AF, Koch E. Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. *Phytomedicine* 2003;10 Suppl 4:18-24.
13. Serkedjieva J, Ivancheva S. Antiherpes virus activity of extracts from the medicinal plant *Geranium sanguineum* L. *J Ethnopharmacol* 1999;64(1):59-68.
14. Serkedjieva J, Hay AJ. In vitro anti-influenza virus activity of a plant preparation from *Geranium sanguineum* L. *Antiviral Res* 1998;37(2):121-130.
15. Serkedjieva J. Antiinfective activity of a plant preparation from *Geranium sanguineum* L. *Pharmazie* 1997;52(10):799-802.

16. Sokmen M, Angelova M, Krumova E, Pashova S, Ivancheva S, Sokmen A, Serkedjieva J. In vitro antioxidant activity of polyphenol extracts with antiviral properties from *Geranium sanguineum* L. *Life Sci* 2005;76(25):2981-2993.
17. Kupeli E, Tatli İ, Akdemir ZS, Yesilada E. Estimation of antinociceptive and anti-inflammatory activity on *Geranium pratense* subsp. *finitimum* and its phenolic compounds. *J Ethnopharmacol* 2007;114(2):234-240.
18. The History of *Pelargonium sidoides*; 2008, Ocak. p http://www.elsevier.com/wps/find/authored_newsitem.cws_home/companynews05_00363.
19. Conrad A, Hansmann C, Engels I, Daschner FD, Frank U. Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) improves phagocytosis, oxidative burst, and intracellular killing of human peripheral blood phagocytes in vitro. *Phytomedicine* 2007;14 Suppl 6:46-51.
20. Kolodziej H, Kiderlen AF. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and the related herbal drug preparation EPs 7630. *Phytomedicine* 2007;14 Suppl 6:18-26.
21. Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. Immunomodulatory principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytother Res* 2001;15(2):122-126.
22. PDR. PDR for Herbal Medicines. Montvale, New Jersey: Medical Economics Company; 2000.
23. Baytop T. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları; 1994.
24. Baytop T. Türkiye'de Bitkiler İle Tedavi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1999.
25. Tatlı İ. *Geranium Pratense* Subsp. *Finitimum* (Woronow) Knuth Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar [Bilim Uzmanlığı Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 1999.
26. Baykal T. *Pelargonium Endlicherianum* Fenzl. Bitkisi Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar [Doktora Tezi]. Ankara: Ankara Üniversitesi; 1982.
27. Duke JA. CRC Handbook of Medicinal Herbs. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1985.
28. Singh JNG, J. N. , Singh, G. *Ethnomedicine and Pharmacognosy*. New Delhi, India: SCI Tech Publishing; 2002.
29. Schotz K, Noldner M. Mass spectroscopic characterisation of oligomeric proanthocyanidins derived from an extract of *Pelargonium sidoides* roots (EPs 7630) and pharmacological screening in CNS models. *Phytomedicine* 2007;14 Suppl 6:32-39.
30. Tanker M, Tanker, N. Farmakognozisi. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:66; 2003.
31. Pedro L, Pais, M.S.S., Scheffer, J.J.C. Composition of the essential oil of *Geranium robertianum* L. *Flavour and Fragrance Journal* 1992;7:223-226.

32. Mallavarapu GR, Rao, E. V. S. P, Romesh, S., Narayana, M. R. Chemical and Agronomical Investigations of a New Chemotype of Geranium. *J Essent Oil Res* 1993;5:433-438.
33. Rao BR, Kaul PN, Syamasundar KV, Ramesh S. Water soluble fractions of rose-scented geranium (*Pelargonium* species) essential oil. *Bioresour Technol* 2002;84(3):243-246.
34. Serkedjieva J, Manolova N. [Antiviral effect of a polyphenolic complex isolated from the medicinal plant *Geranium sanguineum* L. V. Mechanism of the anti-influenzal effect in vitro]. *Acta Microbiol Bulg* 1987;21:66-71.
35. Ivancheva S, Stancheva, B., Serkedjieva, J. Polyphenol compounds in *Geranium Sanguineum* L. *Comptes Rendus Bulg Acad Sci* 1996;49:41-43.
36. Uzun E, Sariyar G, Adersen A, Karakoc B, Otuk G, Oktayoglu E, Pirildar S. Traditional medicine in Sakarya province (Turkey) and antimicrobial activities of selected species. *J Ethnopharmacol* 2004;95(2-3):287-296.
37. Alanis AD, Calzada F, Cervantes JA, Torres J, Ceballos GM. Antibacterial properties of some plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of gastrointestinal disorders. *J Ethnopharmacol* 2005;100(1-2):153-157.
38. Calzada F, Yepez-Mulia L, Tapia-Contreras A. Effect of Mexican medicinal plant used to treat trichomoniasis on *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *J Ethnopharmacol* 2007;113(2):248-251.
39. Edwards-Jones V, Buck R, Shawcross SG, Dawson MM, Dunn K. The effect of essential oils on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using a dressing model. *Burns* 2004;30(8):772-777.
40. Latte KP, Kolodziej H. Antioxidant properties of phenolic compounds from *Pelargonium reniforme*. *J Agric Food Chem* 2004;52(15):4899-4902.
41. Seidel V, Taylor PW. In vitro activity of extracts and constituents of *Pelargonium* against rapidly growing mycobacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(6):613-619.
42. Trun W, Kiderlen AF, Kolodziej H. Nitric oxide synthase and cytokines gene expression analyses in *Leishmania*-infected RAW 264.7 cells treated with an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630). *Phytomedicine* 2006;13(8):570-575.
43. Wittschier N, Faller G, Hensel A. An extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) inhibits in situ adhesion of *Helicobacter pylori* to human stomach. *Phytomedicine* 2007;14(4):285-288.
44. Beil W, Kilian P. EPs 7630, an extract from *Pelargonium sidoides* roots inhibits adherence of *Helicobacter pylori* to gastric epithelial cells. *Phytomedicine* 2007;14 Suppl 6:5-8.
45. Conrad A, Jung I, Tioua D, Lallemand C, Carrapatoso F, Engels I, Daschner FD, Frank U. Extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630)

- inhibits the interactions of group A-streptococci and host epithelia in vitro. *Phytomedicine* 2007;14 Suppl 6:52-59.
46. Schulz V. Liquid herbal drug preparation from the root of *Pelargonium sidoides* is effective against acute bronchitis: results of a double-blind study with 124 patients. *Phytomedicine* 2007;14 Suppl 6:74-75.
 47. Matthys H, Heger M. EPs 7630-solution--an effective therapeutic option in acute and exacerbating bronchitis. *Phytomedicine* 2007;14 Suppl 6:65-68.
 48. Matthys H, Kamin W, Funk P, Heger M. *Pelargonium sidoides* preparation (EPs 7630) in the treatment of acute bronchitis in adults and children. *Phytomedicine* 2007;14 Suppl 6:69-73.
 49. Noldner M, Schotz K. Inhibition of lipopolysaccharid-induced sickness behavior by a dry extract from the roots of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in mice. *Phytomedicine* 2007;14 Suppl 6:27-31.
 50. Greenway FL, Frome BM, Engels TM, 3rd, McLellan A. Temporary relief of postherpetic neuralgia pain with topical geranium oil. *Am J Med* 2003;115(7):586-587.
 51. Khalaj L, Farzin, D. Evaluation of antidepressant activities of rose oil and geranium oil in the forced swim test in mouse. *European Neuropsychopharmacology* 2006;16(Supplement 4):S334-S335.
 52. Lalko J, Api AM. Investigation of the dermal sensitization potential of various essential oils in the local lymph node assay. *Food Chem Toxicol* 2006;44(5):739-746.
 53. Larsen W, Nakayama H, Fischer T, Elsner P, Frosch P, Burrows D, Jordan W, Shaw S, Wilkinson J, Marks J, Jr., Sugawara M, Nethercott M, Nethercott J. Fragrance contact dermatitis: a worldwide multicenter investigation (Part II). *Contact Dermatitis* 2001;44(6):344-346.
 54. de Boer HJ, Hagemann U, Bate J, Meyboom RH. Allergic reactions to medicines derived from *Pelargonium* species. *Drug Saf* 2007;30(8):677-680.
 55. Koch E, Biber A. Treatment of rats with the *Pelargonium sidoides* extract EPs 7630 has no effect on blood coagulation parameters or on the pharmacokinetics of warfarin. *Phytomedicine* 2007;14 Suppl 6:40-45.
 56. Celebrate Our New Name: Clinical and Laboratory Standards Institute. <http://enewsncccl.org/clsi/issues/2005-02-11/2html> 2008 Şubat.
 57. Lewu FB, Grierson DS, Afolayan AJ. Extracts from *Pelargonium sidoides* inhibit the growth of bacteria and fungi. *Pharmaceutical Biology* 2006;44:279-282.
 58. Prabuseenivasan S, Jayakumar M, Ignacimuthu S. In vitro antibacterial activity of some plant essential oils. *BMC Complement Altern Med* 2006;6:39.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Seda

Soyadı: ÖZTÜRK

Doğum Yeri ve Tarihi: Adana 17/06/1975

Eğitimi:

1987-1993: Adana Anadolu Lisesi (İngilizce)

1993-1999: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

1999-2000: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve

Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

2001-2005: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Araştırma Görevlisi

22-06-2005'te Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı oldum.

Mayıs-Ağustos 2007 Gazi Üniversitesi Akupunktur Tedavisi Uygulama

Kursuna katıldım. Bakanlık Onaylı Akupunktur Uygulama Sertifikası aldım.

2005-2008 Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim

Dalı Fitoterapi Yüksek Lisans

Yabancı Dili: İngilizce

E-Mail: sedaozturk1@yahoo.com