

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

***Plantago psyllium* L. ÜZERİNDE FİTOTERAPÖTİK ARAŞTIRMALAR**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Gökşen ÖZKAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Bilge ŞENER

ANKARA

2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

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

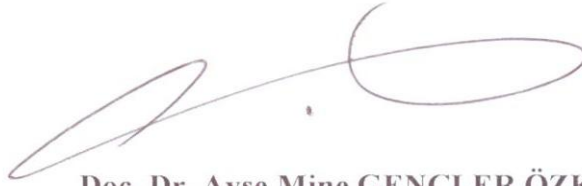
Tez Savunma Tarihi : 08/07/2011



Prof. Dr. Turhan BAYKAL
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Bilge ŞENER
Gazi Üniversitesi



Doç. Dr. Ayşe Mine GENÇLER ÖZKAN
Ankara Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 BOTANİK BİLGİLER.....	3
2.1.1 Bitkinin Sistematikteki Yeri	3
2.1.2 Plantaginaceae Familyası	4
2.1.3 Plantago L. Cinsi	4
2.1.4 Plantago Tanım Anahtarı	4
2.1.5 Plantago psyllium L.	7
2.1.5.1 Botanik Özellikleri	7
2.1.5.2 Bitkinin Yayılışı.....	11
2.2 FİTOKİMYASAL BÖLÜM	11
2.2.1 Plantago Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar.....	11
2.2.2.1 Müsilaj.....	12
2.2.2.2 Piridin Alkaloidleri.....	14
2.2.2.3 İridoitler	14
2.2.2.4 Flavonoidler	18
2.2.2.5 Fenolik Bileşikler	19
2.2.2.6 Protein Maddeler.....	20
2.2.2.7. Yağ Asitleri.....	21
2.3 BİYolojik AKTİVİTE BÖLÜMÜ	21
2.3.1 Plantago Türlerinin Kullanılışı.....	21
2.3.2 Plantago Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmalar.....	22
2.3.2.1 Laksatif Etki.....	22
2.3.2.2 Antidiyaretik etki.....	23
2.3.2.3 İrritabl Bağırsak Sendromu'nda Kullanımı.....	24
2.3.2.4 Metabolik Etki.....	24
2.3.2.5 Hipokolesterolemik Etki.....	24
2.3.2.6 Antidiyabetik Etki.....	26

2.3.2.7 Antioksidan Etki	29
2.3.2.8 Sitotoksik Etki.....	30
2.3.2.9 Antimikotik Etki.....	33
2.3.2.10 Haricen Kullanılış	33
2.3.2.11 İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak Kullanılması	33
2.3.3 Yan Etkiler.....	34
2.3.4 İlaç Etkileşimleri	35
2.3.5 Kontrendikasyonları.....	36
2.3.6 Toksisite	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1 GEREÇLER	37
3.2 YÖNTEM	42
3.2.1 Mikroskopik Analiz.....	42
3.2.2 Sekonder Metabolit Teşhis Reaksiyonları	42
3.2.2.1 Prolizidin Alkaloidleri	42
3.2.2.2 Nişasta Teşhisi.....	43
3.2.2.2.1 Nişastada Redüktör Oz aranması	43
3.2.2.3 Flavonoid Teşhisi	43
3.2.2.4 Sabit Yağ Teşhisi	44
3.2.3 Farmakope Analizleri.....	44
3.2.3.1 Makroskopik Analiz	44
3.2.3.2 Yabancı Madde Miktar Tayini.....	45
3.2.3.3 Şişme İndisi.....	45
3.2.3.4 Kurutmada Kayıp Tayini.....	45
3.2.3.5 Kül Miktar Tayini	46
3.2.4 İTK Analizleri	46
4. BULGULAR.....	48
4.1. MİKROSKOPİK ANALİZ	48
4.2 TEŞHİS REAKSIYONLARI.....	51
4.2.1 Prolizidin Alkaloidleri.....	51
4.2.2 Nişasta Teşhisi.....	51
4.2.2.1 Nişastada Redüktör Oz aranması	51
4.2.3 Flavonoid Teşhisi	51
4.2.4 Sabit Yağ Tayini	52
4.3 FARMAKOPE ANALİZLERİ	52
4.3.1 Makroskopik Analiz	52
4.3.2 Yabancı Madde Miktar Tayini.....	52
4.3.3 Şişme İndisi.....	53
4.3.4 Kurutmada Kayıp Tayini	53

4.3.6 Kül Miktar Tayini.....	54
4.4 İTK ANALİZLERİ	55
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	56
6. ÖZET	59
7. SUMMARY	60
8. KAYNAKLAR	61
9. ÖZGEÇMİŞ.....	66

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: <i>Plantago psyllium</i> L.	9
Şekil 2: <i>Plantago psyllium</i> L.	10
Şekil 3: <i>Plantago psyllium</i> tohumu	11
Şekil 4: <i>Plantago</i> türlerinden elde edilen iridoit glikozitleri.....	16
Şekil 5: <i>Plantago</i> iridoit glikozitlerinin muhtemel biyosentez yolu.....	17
Şekil 6: Verbaskozit	18
Şekil 7: Akteozit.....	20
Şekil 8: İzakteozit.....	20
Şekil 9: Aktardan alınan 3 no'lu <i>Plantago psyllium</i> L. tohumları.....	39
Şekil 10: Solgar firmasının numuneleri (4, 5, 6 numaralı preparatlar)	40
Şekil 11: GNC firmasına ait 7 numaralı preparat	40
Şekil 12: Swanson firmasına ait 8 numaralı preparat.....	41
Şekil 13: Genrise firmasına ait 9 numaralı preparat	41
Şekil 14: Bileşik nişasta taneleri (distile su; 10 x 40).....	49
Şekil 15: Endosperma hücreleri (Sartur; 10 x 40).....	49
Şekil 16: Testa parenkiması (Sartur; 10 x 40)	50
Şekil 17: Müsilaj (çini mürekkebi: distile su (1:2); 10 x 40).....	50
Şekil 18: Psyllium tohumu ve preparat örneklerinin İTK'da, anilin ftalat R sonrası görünüşü (105 ⁰ C, 10 dk).....	55

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Farklı koşullar altında Psyllium tohumundan elde edilen müsilaj içeriği (% olarak)	13
Tablo 2: Psyllium lifinin fiziksel özellikleri ile kolondaki fizyolojik mekanizma arasındaki ilişki	23
Tablo 3: Hücre büyümesini %50 inhibe edecek (GI_{50}), total büyüme inhibisyonu (TGI) nu sağlayan ve %50 net hücre öldürmesi (LC_{50}) için gerekli olan ekstrakt konsantrasyonları ($\mu g/ml$)	31
Tablo 4: TK-10, MCF-7 VE UACC-62 Hücre hattına uygulanan flavonoidlerin ve pozitif kontrol testinin GI_{50} değerleri (μM)	32
Tablo 5: Preparatların ticari adları, üretici/ithalatçı firmaları, farmasötik form ve etiket içerikleri	38
Tablo 6: <i>Plantago psyllium</i> tohum ve preparat örneklerinin İTK'da anilin ftalat R sonrası R_f değerleri ve renk yoğunlukları	55

KISALTMALAR

Anilin ftalat R: Anilin ftalat reaktifi

E.coli: *Escherichia coli*

FDA: US Food and Drug Administration

GHbA (1c): Glikolize Hemoglobin

GI: Gastrointestinal

GI₅₀: %50 Büyüme İnhibisyonu

GJAHİ: Gap Junctionlar Aracılığıyla Hücreler Arası İletişim

HSCCC: Yüksek Hızda Karşı Akım Kromatografisi (High-Speed Counter-Current Chromatography)

İTK: İnce Tabaka Kromatografisi

MA: Molekül ağırlığı

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

L-Dopa: Levodopa (3,4-dihidroksi-L-fenilalanin)

LC₅₀ : %50 Net Hücre Öldürmesi

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MIC: Minimum İnhibitör Konsantrasyon

NAPRALERT: The Natural Products Alert

SEM: Elektron Mikroskopuyla Tarama (Scanning Electron Microscope)

TGI: Total Büyüme İnhibisyonu

TLC: Thin-Layer Chromatography

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bitkiler birçok alanda olduğu gibi, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların geliştirilmesinde de önemli birer kaynak olmuştur. Halk arasında değişik amaçlarla kullanılan bitkilerden tıbbi olanlarının tespiti ve bunların bugünkü bilgilerin ışığı altında insan sağlığı açısından değerlendirilmesi Fitoterapötik araştırmaların amacını teşkil etmektedir. Etken madde olarak bitkisel ekstre içeren ilaçların kullanıldığı Fitoterapi'den yarar sağlanabilmesi için, bitkisel ekstrelerin standardizasyonu gereklidir. Son yıllarda bitkisel ekstrelerin yaygın olarak kullanıldığı fitofarmasötiklere talebin artması karşısında; bu preparatlardaki kalite kontrollerin yetersizliği insan sağlığını ciddi boyutlarda olumsuz etkilemeye başlamıştır. 1998 yılında Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), tahıl ürünlerindeki çözünen lifleri içeren besinlerin etiketlerinde sağlıkla ilgili endikasyonların (özellikle doymuş yağ asitleri ve kolesterolden yoksun besinlerin kalp hastalığı riskini azaltabileceği) bulunabileceğine izin vermiştir. Kısa bir süre sonra FDA, bu besinlerin çözünebilir lif kaynağı olan Psyllium bulundurabileceğini açıklamıştır. Açıklamalarında en az 1.7 g çözünebilir lif içeren Psyllium tohumlarının yer alabileceğini kaydetmiştir¹.

Psyllium, *Plantago psyllium* L. bitkisinin olgun tohumlarıdır. Kolesterolü azaltmak, şeker düzeyini ayarlamak ve bağırsak hareketlerini düzenlemek amacıyla kullanılmaktadır. Aktif bileşik olarak çözünebilir ksilan lifi ve müsilaj bulunduran ekstrelerinden çeşitli fitofarmasötikler hazırlanmıştır.

'*Plantago psyllium* L. Üzerinde Fitoterapötik Araştırmalar' isimli tez çalışmamız kapsamında, dünyada yaygın olarak kullanılan ve

‘Ispaghula’* ismiyle tanınan *Plantago psyllium* preparatlarından Türkiye’deki mevcut örneklerinin, Avrupa Farmakopesi’ndeki monograf spesifikasyonlarını karşılayıp karşılamadığını tespit etmek amaçlanmıştır.

* *Plantago psyllium* L. Pakistan ve Hindistan’da Ispaghol olarak bilinmektedir. Urduca asp ve ghol kelimelerinin birleşmesinden türetilmiştir. At çiçeği anlamını aşımaktadır. Bitkinin tohumlarının şekline izafeten bu isim verilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Genel bilgiler; botanik, fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmaları olmak üzere üç ana bölümde verilmiştir.

Botanik bölümde, Plantaginaceae familyasından, *Plantago major*, *Plantago lanceolata* ve *Plantago psyllium* türlerinin özelliklerinden, yayılışından ve *Psyllium* lifinin özelliklerinden bahsedilmiştir.

Fitokimyasal bölümde, '*Plantago psyllium* ve diğer *Plantago* türlerinde bulunan müsilaj, fenolik bileşikler, iridoit, flavonoit ve piridin alkaloitlerinde yapılan araştırmalara yer verilmiştir.

Biyolojik aktivite bölümünde; *Plantago* türlerinin yöresel isimlerinden ve dünyadaki kullanılışlarından, *P. psyllium* üzerinde yapılmış in vitro, in vivo biyolojik aktivite çalışmaları, yan etkiler, ilaç etkileşimleri, toksisite ve kontrendikasyon bilgilerine yer verilmiştir.

Genel bilgiler kısmı, Chemical Abstracts, Pubmed, ScienceDirect ve Scopus veri tabanlarından *Plantago*, *Psyllium*, *Ispaghula* anahtar kelimeleri kullanılarak 1990-2011 yılları arasında tarama yapılması sonucunda bulunan literatürlerin derlenmesi ile oluşturulmuştur.

2.1 Botanik Bilgiler

2.1.1 Bitkinin Sistematikteki Yeri²

Bölüm: Spermatophyta
Altbölüm: Angiospermae
Sınıf: Dicotyledonae
Altsınıf: Asterideae
Takım: Plantaginales
Familya: *Plantaginaceae*
Cins: *Plantago* L.
Tür: *Plantago psyllium* L.

2.1.2 Plantaginaceae Familyası

Toprak üstünde rozet yapraklar taşıyan ve yaprakları paralel damarlı olan, bir veya çok yıllık otsu bitki türlerini içermektedir³.

Bazen gövde dallanmış ve yapraklar karşılıklı dizilişlidir. Çiçekler erdişi, aktinomorf, toparlak veya uzamış spika durumundadır. Kaliks tüp şeklinde ve 4 sepalli, korolla zarımsı, tüp şeklinde ve 4 lopludur. Androkeum 4 stamenli, stamenler uzun ve birbirine eşittir. Ovaryum sinkarp, iki karpelli ve üst durumludur. Meyve kapaklı kapsül (piksidyum) veya nukstur.

Dünyada 3 cins 300 kadar tür ile temsil edilmektedir (Gray Herbarium Index). Türkiye’de 1 cins ve 21 kadar türü bulunmaktadır^{4,5}.

2.1.3 *Plantago* L. Cinsi[†]

Bir yıllık veya çok yıllık otsu bitki veya bodur çalılardır. Yapraklar; tabanda birbirini izleyen sık rozet şeklinde veya gövde üzerinde karşılıklı dizilmiştir. Yaprakları, linear’dan ovat-orbikulara kadar değişmektedir. Çiçekler aktinomorf ve spika durumundadır. Sepaller imbrikat şeklindedir. Ovaryum 2-4 karpelli, üst durumludur. Meyva kapaklı kapsül veya nukstur.

2.1.4 *Plantago* Tanım Anahtarı⁴

1.Bitki saplıdır; yapraklar karşılıklı (Sect. *Psyllium*)

2. Bodur çalı

20. sempervirens

2. Çok yıllık veya tek yıllık bitkiler

3. Çok yıllık; başaklar 1-3 cm

21. euphratica

[†] *Plantago*, ayak tabanı anlamına gelen Latince ‘Planta’ kelimesinden kaynaklanmaktadır. Tabandaki geniş rozet yapraklarından dolayı bu şekilde isimlendirilmiştir⁵.

3. Tek yıllık; başaklar 0.5-1.5 cm

4. Gövde açık dallı, aşağıya doğru yumuşak tüylü; öndeki sepaller, arkadakinden daha uzun; korolla tübü sadece çok az buruşuk veya hiç buruşuk değil.

17. squarrosa

4. Gövde yükselen dallı, belirgin veya yükselen tüylü; ön sepaller arkadakilerle eşit; korolla tübü $\pm$ kuvvetli buruşuk

5. Daha aşağıdaki brakteler geniş yaprak damarlı ve orbikular-ovat tabanlı, doğrusal-subulat; üst brakteler geniş spatulat; bitki tüylü ve salgı tüylü

18. scabra

5. Tüm brakteler benzer şekilde; bitki genellikle yukarda güçlü salgı tüylü

19. afra

(psyllium)

1. Bitki genellikle sapsız; yapraklar bazal rozet veya birbirini takip eder şekilde

6. Korolla tübü tüylü; 3-5 ovüllü (Sect. *Coronopus*)

7. Gövde dallanmamış veya nadir dallanmış; yapraklar dişli veya 1-2 pinnatifid, nadiren kenarları dişli değil; kapsüle 3 gözlü

2. coronopus

7. Gövde dallanmış, birkaç veya daha fazla rozetler mevcut, yaprakların kenarları dişli değil veya nadiren dentat; kapsüle 2 gözlü

8. Yapraklar etli; arka sepaller kuru, ince, sepalin kalan kısmının 1/2 genişliğinde, yaprak damarı geniş

3. crassifolia

8. Yapraklar etli değil; arka sepaller çok dar

9. Yapraklar doğrusal, $\pm$ kalın, düz, sert değil; kenarları tüylü değil; gövde belirsiz dallanmış

4. maritima

9. Yapraklar dar doğrusal, 1 mm genişlikte, uçta üç köşeli, sert, damarlar arası oluklu, kenarları ufak tüylü; gövde sık dallanmış

6. Korolla tüpü tüsüz; 2 veya daha fazla ovüllü

10. Ön sepaller uzunluklarının 1/2 'sinden daha fazla bitişik; sap oluklu (Sect. *Arnoglossum*)

11.Brakteler ve sepaller sık vilöz

12. lagopus

12. Rozetler genellikle sık, yapraklar lanseolat veya nadir eliptik, glabrus, tüylü veya vilöz, 3-5 damarlı; saplar belirgin 5-oluklu; arkadaki sepallerin damarları tüylü; korolla beyazımsı

10. lanceolata

12. Rozetler genellikle tek; yapraklar lanseolat veya dar linear-lanseolat, ince tüylü-tüylü, 3-7 damarlı; sap oluklu veya çizgili; arkadaki sepaller tüsüz; korolla toz renkli veya parlak beyaz

11. argentea

10.Öndeki sepaller uzunluklarının 1/2' sinden daha fazla; sapları genellikle düz ve yuvarlak, nadiren oluklu

13.Tüm bitki bariz sık uzun-tüylü; anterlerin ucu geniş, kısa keskin noktalı ve tüylü (Sect. *Hymenopsyllium*)

14. Sap yünlü gibi, bükümlü-tekrar kıvrılmış, meyvada kısa ve kalınlaşmış, korolla lobları orbikular-ovat

15. cretica

14. Sap piloz, dik veya değil, meyvada kalın değil, salgısız-tüylü; korolla lobları ovat-lanseolat

16. bellardii

13. Tüm bitki sık uzun-tüylü değil; anterler uçta çok az kısa keskin noktalı

15. Brakteler orbikular, 4-4.5 x 5-6 mm, uçta trunkat veya emarginat (Sect. *Oreades*)

7. atrata

15.Brakteler 4 mm'den daha az

16.Gövde dallanmış; öndeki sepaller asimetrik, lateral damar (Sect. *Leucopsyllium*)

13.albicans

- 16.Gövde dallanmamış, sepaller asimetrik değil
- 17. Öndeki sepalller damarsız
- 17.Tüm sepaller damarlı
- 18.Brakteler orbikular, 1-1.5 mm, damarlanma dar, damarlar belirgin (Sect. *Gentianoides*)

8.gentianoides subsp.gentianoides

- 18. Brakteler orbikular değil, 1.5 mm veya daha uzun, yaprak damarı belirgin veya kalınlaşmış
- 19.Sapı tüysüz, belirgin 11-oluk, başaklar belirsiz, alttaki çiçekler uzak

9.anatolica

- 19. Sap tüylü, çizgili veya belirsiz oluklu; başaklar sık (bazen sadece tabanda belirsiz)
- 20. Yapraklar eliptik, ovat-orbikular veya ovat; korolla lobları üç köşeli, 1mm'den daha az; sapları tek hücreli tüylü; başaklar 4-40 cm (Sect. *Plantago*)

1.major

- 20. Yapraklar eliptik-ovat; korolla lobları lanseolat-ovat, parlak beyaz, 2 mm, saplar bölmeli tüylü; başaklar 3-15 cm (Sect. *Lamprosantha*)

6.media

2.1.5 *Plantago psyllium* L.

2.1.5.1 Botanik Özellikleri

10-40 cm yükseklikte, gövdesi ve yaprakları tüylü, tek yıllık otsu bir bitkidir. Gövde dallanmış, yaprakları linear-lanseolat ve karşılıklı dizilişlidir. Çiçek durumu saplı, oval bir spikadır (Şekil 1, 2). Tohumlar (Semen Psyllii), eliptik-oblong, 2-3 mm uzunluğunda; kayık biçiminde, parlak kahverengi ve iç yüzü oyukludur (Şekil 3). Tadsız ve kokusuzdur^{3,6}.

Sinonimleri: *Plantago afra* L., *P. indica* L., *P. areneria* Waldenstein et Kitabel.

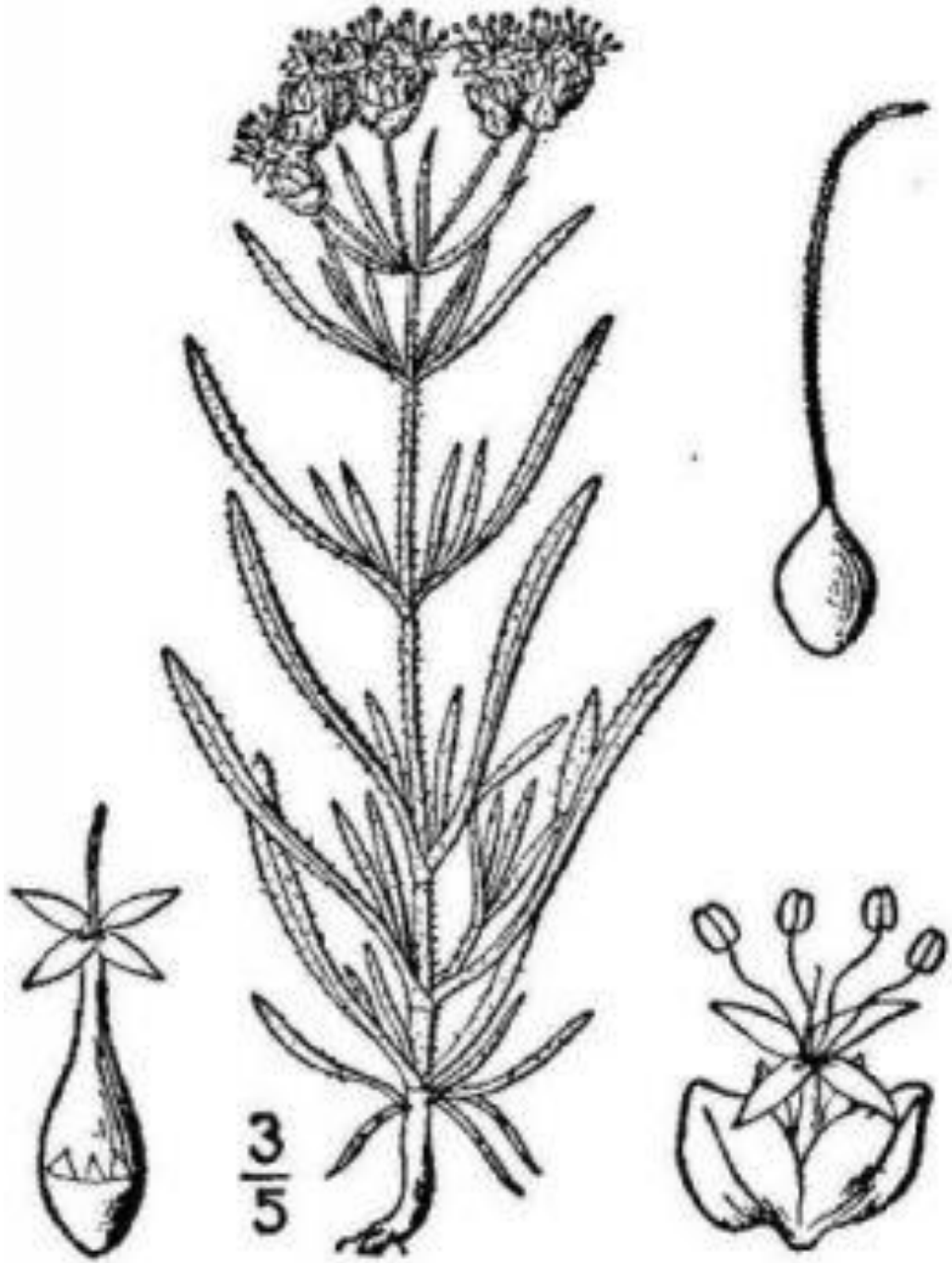
İngilizce ismi: Psyllium, Black Psyllium

Türkçe adı: Karnıyarık otu

Kayıtlı olduğu Farmakope ve Monograflar: Amerikan Farmakopesi XXII, Alman Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi 5.0, Fransız Farmakopesi, İngiliz Bitki Farmakopesi, ESCOP Monografları



Şekil 1: *Plantago psyllium* L.



Şekil 2: *Plantago psyllium* L



Şekil 3: *Plantago psyllium* tohumu

2.1.5.2 Bitkinin Yayılışı

Plantago psyllium; Ege, Akdeniz bölgesinde ve Batı Asya'da yetişmektedir. İspanya, Orta Avrupa, İsrail, Rusya, Hindistan, Pakistan, Japonya, Küba ve Brezilya'nın güneyinde kültürü yapılmaktadır^{7,3}. Türkiye'de ayrıca Giresun, Görele'de; Trabzon'da kumlu sahilde yetişmektedir⁸.

2.2 Fitokimyasal Bölüm

2.2.1 *Plantago* Türleri Üzerinde Yapılan Fitokimyasal Çalışmalar

Plantago psyllium tohumları yükek oranda lif (selüloz) ve müsilaj taşımaktadır. Müsilajın %22 arabinoz, %74 ksiloz, eser miktarda da galaktoz, ramnoz, glukoz ve mannozdan oluştuğu tespit edilmiştir.

Plantago psyllium; müsilaj (%10-30), yağ (%2.5-10), protein (%15-20) bakımından zengindir. Sabit yağ linoleik, oleik ve palmitik asitten oluşur. Tohumu, trisakkarit planteoz ve az miktarda fitosterol, triterpen içermektedir^{1,3,9}.

Plantago türleri ayrıca iridoit glikozitleri; okubin ve alkaloitleri (plantagonin, indikain ve indikamin) ve kafeoil feniletanoid glikozitleri içermektedir. Deoksiloganik asit, karyoptozit, sorbitol, bartsiozit ve katalpol de bulunmaktadır^{9,10}.

2.2.2.1 Müsilaj

Psyllium tohumunun epidermis tabakasında %10-30 oranında müsilaj bulunur. Müsilaj; arabinoz, ksiloz, *d*-galakturonik asit ve eser miktarda galaktoz, ramnoz, glukoz ve mannoz içermektedir^{7,12,13}.

Psyllium tohumlarının müsilaj içeriğinin, *d*-galakturonik asit, *l*-arabinoz, *d*-ksiloz ve çözünmeyen bir madde olduğu gösterilmiş ve metoksil gruplarının, metil pentoz ve heksoz şekerlerinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca müsilaj elde etme işleminin, müsilaj içeriğini doğrudan etkilediği gösterilmiştir. Kısa zamanda düşük hacim su kullanıp, müsilaj-su çözeltisine bir bezle kısa zamanlı ve ufak bir kuvvet uygulandığında, yüksek kül ve yüksek üronik asit fakat düşük pentosan içeren az miktarda müsilaj elde edilmektedir. Diğer tarafta daha fazla su kullanıldığında, daha uzun süreli ekstraksiyon ve çözeltiye bezle daha büyük kuvvet uygulandığında düşük kül, düşük üronik asit fakat daha yüksek pentosan içeriğine sahip, daha fazla miktarda müsilaj elde edilmektedir. Tohumun ilave suyla ikinci ve üçüncü ekstraksiyonu toplamda daha fazla miktarda müsilaj vermiştir. Sonuçlar tablo halinde verilmiştir.

Tablo 1: Farklı koşullar altında Psyllium tohumundan elde edilen müsilaj içeriği (% olarak)

Ürün numarası	CO ₂	Üronik anhidrit	Kül	Pentosan	X (bilinmeyen) madde	Elde edilen müsilaj	Hazırlama yöntemi
1	3.4	13.6	3.94	78	2.34	6.5	12 hacim su 24 saat; müsilaj preslemesinde düşük kuvvet uygulandı.
2	2.09	8.36	1.33	88.5		15	25 hacim su 24 saat; müsilaj preslemesinde daha fazla kuvvet uygulandı.
3-A	3.06	12.24	3.81	77		3	25 hacim su 6 saat; müsilaj preslemesinde düşük kuvvet uygulandı.
3-B	1.22	4.88	1.22	90	1.54	14	3-A 'dan elde edilen kalıntıya 10 hacim su eklendi; 18 saat bekledi; daha fazla kuvvet uygulandı.
3-C	0.92	3.68	0.80	91		3	3-B kalıntısına 5 hacim su eklendi; 6 saat bekledi; daha fazla kuvvet uygulandı.
4	1.8	7.2	1.00	90		90	Müsilaj tohum tabakasından hazırlandı; 80 hacim su kullanıldı; 6 saat bekledi.

Tabloda verilen pentosan ve üronik asit anhidrin yüzde oranlarından, üronik asidin her molekülüne karşılık gelen pentoz molekülü

sayısını hesaplamak mümkündür. Bu değerler müsilağ ürününe göre yaklaşık 9-36 molekül olarak değişmektedir. Karşılık gelen ekivalan ağırlık 1300'den 4800'e kadar değişmektedir. Bu; pentoz şekerleri zincirinin, *d*-galakturonik asitle bağlı olduğunu göstermektedir.

Müsilağ, %4 sülfürik asit çözeltisiyle kaynar su banyosunda hidroliz edilerek 3 kısma ayrılmıştır: çözünmeyen bir madde, üronik asit-şeker bileşiminin tuzu ve şekerleri içeren bir şurup. Üronik asit-şeker bileşiminin yapısı müsilağın hidrolizinin süresine bağlıdır. Isıtma 12 saat olunca, üronik asit 2 molekül pentoz şekerine bağlı, ısıtma 20 saat olunca üronik asit 1 molekül pentozla bağlı kalmaktadır. Şekerleri içeren şurup, müsilağın ağırlığının % 75-90'ı kadardır ve ısıtma süresine ve kullanılan müsilağ ürününe göre değişmektedir. 12 saat hidroliz sonucu, 20 saat hidrolize göre daha düşük ağırlıklı şeker elde edilmiştir. Müsilağın hidrolizi sonucu çözünmeyen maddeye X ismi verilmiştir. Müsilağın hidroliz hazırlama metoduna bağlı olarak X maddesi, müsilağ ağırlığının yüzde 1.5 ve 2.5'i oranında elde edilmiştir.

Müsilağ, alkolde çözünmeyen beyaz, lifli bir maddedir. Suyla şişerek yoğun bir çözelti oluşturur. Bu çözelti litmus'a nötrdür; Fehling çözeltisini indirgemez ve nişasta testi için sonuç vermez⁷.

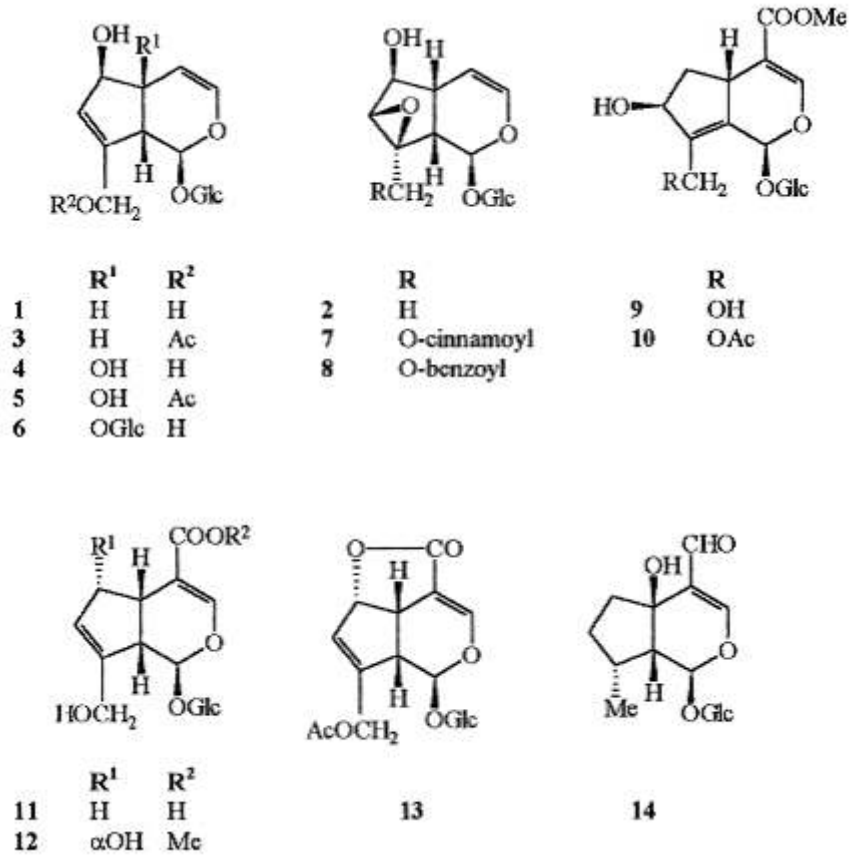
2.2.2.2 Piridin Alkaloidleri

Plantago türleri boschniakiner, indikain, indikainin, indikamin ve plantagonin alkaloidleri içermektedir^{7,9}.

2.2.2.3 İridoitler

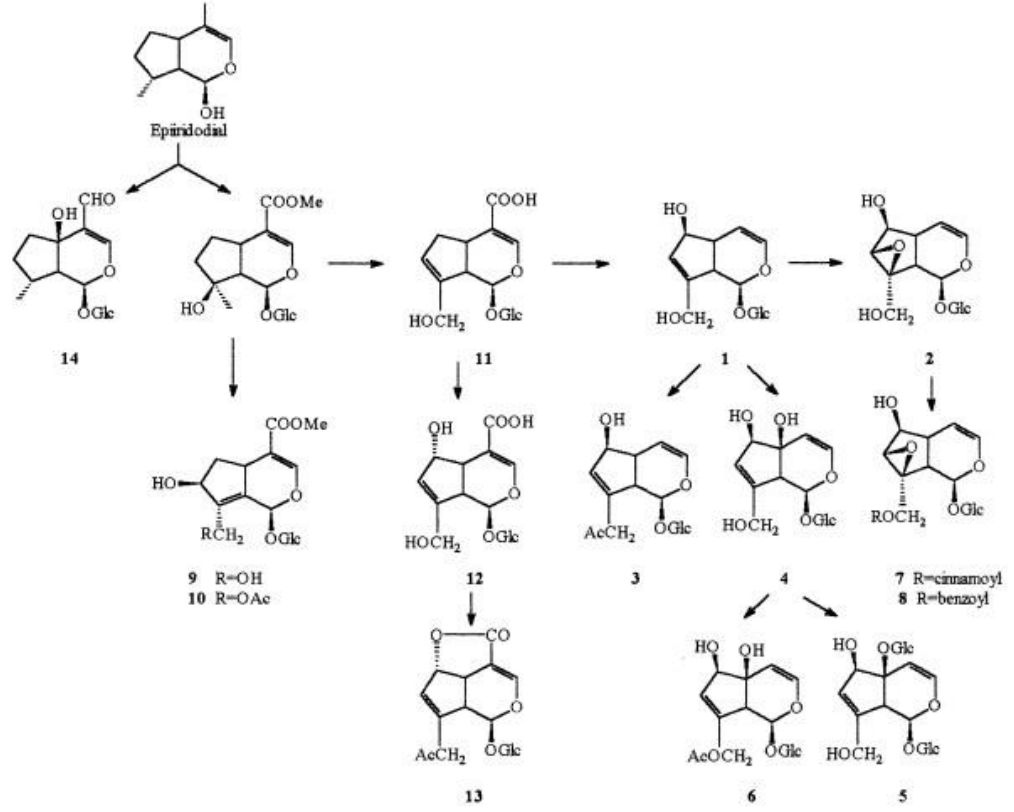
Okubin (0.14%) tüm genus için tipiktir, bartsiozit ve katalpol gibi 5-süstitüe iridoitler de familya için karakteristiktir. İridoitler taksonomik işaretleyici olarak kullanılabilir¹⁰.

Psyllium türlerinde ayrıca plantarenalozit bulunmaktadır. 14 *Plantago* L. Türünde yapılan bir araştırmada, 14 iridoit glikozit varlığı tespit edilmiştir. Çalışılan türler iridoit örneklerine göre gruplandırılmıştır: başlıca okubin bulunan türler (*P.major*, *P. cornuti*, *P. gentianoides*); okubin ve okubin türevleri içeren türler (*P.subulata*, *P. media*) okubin ve katalpol içeren türler (*P. lanceolata*, *P. altiissima*, *P. argentea*, *P. lagopus*, *P. atrata*); okubin ve plantarenalozit içeren türler: (*P. afra*, *P. scabra*). Çalışmada toplam 14 bileşik izole edilmiştir ve bileşikler spektral yöntemler ve bilinen referanslarla kıyaslanarak tanımlanmıştır. 18 taksaya ait toplam 44 örnekte ince tabaka kromatografisi-densitometri analiziyle 8 iridoit glikozidinin (1-3, 5, 7, 8, 13 ve 14) dağılımı gösterilmiştir (Şekil-4). Analiz, kantitatif olarak çalışılan türlerdeki iridoit örneklerinin çevresel koşullardan etkilenmediğini göstermiştir.



Şekil 4: *Plantago* türlerinden elde edilen iridoit glikozitleri

Filogeni ve genusun evrimsel gelişimini daha iyi anlamak için izole edilen bileşiklerin biyosentez mekanizması kullanılmıştır (Şekil-5).



Şekil 5: *Plantago* iridoit glikozitlerinin muhtemel biyosentez yolu

P. major*, *P. cornuti*, *P. media* ve *P.gentianoides

1, 9, 10 iridoitleri *P. major* ve *P. cornuti* 'de bulunmuştur. *P. major*, *P. cornuti* ve *P. gentianoides* türleri benzer iridoit örneklerine sahiptir: başlıca bileşik okubin (1) yanında eser miktarda diğer iridoitler vardır. *P. media*'nın iridoit profili ise çok farklıdır. Okubin (1) yanında yüksek konsantrasyonda 10-asetilokubin (3), monomellitozit (4), 10-O-asetoksimonomellitozit (5) ve mellitozit (6) gibi okubin türevleri de içermektedir.

P. coronopus* ve *P. subulata

P. coronopus ve *P. subulata*'nın iridoit içeriği bakımından dikkate değer farklılıklar vardır. *P. coronopus* başlıca okubin (1) içerirken *P. subulata* okubin (1) yanında 10-asetilokubin (3), monomellitozit (4), 10-O-asetoksimonomellitozit (5) ve mellitozit (6) içermektedir.

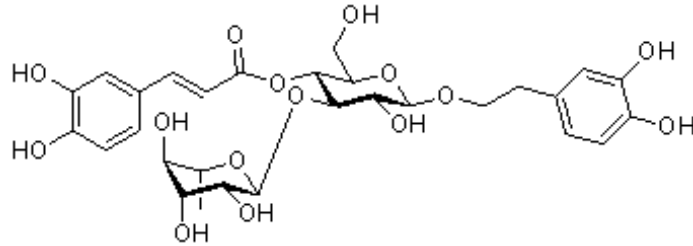
P. lanceolata*, *P. altissima*, *P. argentea* ve *P. lagopus

Çalışılan bu 4 bitkide benzer iridoit örnekleri: okubin (1), katalpol (2), katalpol esterleri (7, 8) ve C₁₀ iridoitleri (11-13) bulunmuştur.

P. afra* ve *P. scabra

Bu iki türde esas bileşen plantarenalozit (14) ve daha düşük konsantrasyonda okubin (1) bulunmaktadır¹⁴.

Plantago türlerinin kimyasal yapısını tespit için yapılan analizde; *Plantago afra*'nın da dahil olduğu 34 tür incelenmiştir. *Plantago afra* bitkisi ekstresi kromatografide kullanılmıştır: çok sayıda ufak fraksiyon iridoit içermektedir; fakat sadece okubin (0.03%), başlıca bartsiozit içeren bir fraksiyon, plantarenalozit (0.1%) ve verbaskozit (0.1%) tanımlanmıştır¹⁰.



Şekil 6: Verbaskozit

2.2.2.4 Flavonoitler

Plantago cinsinde en karakteristik sekonder metabolit flavonoitlerdir. Kawashty, 18 *Plantago* türünün flavonoid profilini çalışmış ve *Plantago* türlerinde luteolin-7-O-β-glukozit'in major bileşen olduğunu göstermiştir.

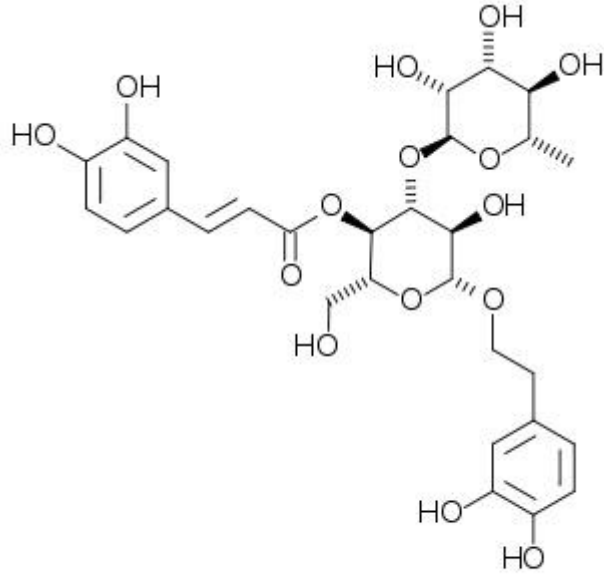
Mısır'da yapılan bir çalışmada 18 *Plantago* türünde 6 kısma ayrılan flavonoit glikozitleri bulunmuştur. 20 glikozit aglikonlara, apigenin, luteolin, chryseriol, trisin ve daha az yaygın olan hispidulin, nepetin ve 5,6,7,3'-tetrahidroksi-4'-metoksifiavon'a ait bulunmuştur. Sadece bir flavonol glikoziti, izoramnetin 3-rutinozit, *Leucopsyllium* kısmındaki üç türde tespit edilmiştir. Kemosistematik akrabalıkları tartışılmıştır¹⁵.

2.2.2.5 Fenolik Bileşikler

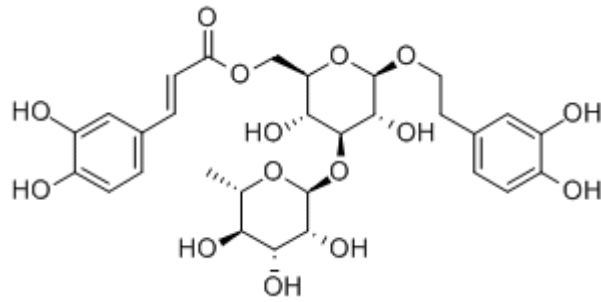
Plantago türlerinde feniletanoid glikozitleri: akteozit, izoakteozit, plantamajozit, helikozit, izoplantomajozit, 3,4-dihidroksifenetil alkol-6-O-kafeoil- β -D-glikozit (3,4-DPCG), plantasiosit, β -hidroksiakteozit, kampenozit, β -oksoakteozit, orobankozid (orapozit, krenatozit), lavandulifoliozit, izoakteozit ve forsitozit B tespit edilmiştir¹⁶.

P. psyllium'un tohumunda yer alan major biyoaktif maddeler ise iki izomer olan akteozit ve izoakteozittir. Akteozit ve bağlı feniletanoid glikozitler; anti-hepatotoksik, antiinflamatuvar, anti-nosiseptif ve antioksidan etki gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir.

Plantago psyllium tohumlarındaki mevcut akteozit ve izoakteozitin izole edilip, saflaştırılmasına yönelik yapılan bir çalışmada, ilk kez 'yüksek hızda karşı akım kromatografisi' (HSCCC- highspeed counter current chromatography) uygulanmıştır. HSCCC yöntemiyle, katı destek olmaksızın tüm sıvı kromatografik tekniklerle, ayırma ve saflaştırma işlemi başarıyla uygulanmıştır¹⁷.



Şekil 7: Akteozit



Şekil 8: İzoakteozit

Plantago cinsinde; kafeoil feniletanoid glikozitler, cinste yaygın olduğu için taksonomik işaretleyici olarak kullanılabilir ¹⁰.

2.2.2.6 Proteik Maddeler

Plantago psyllium tohumu %15-20 protein içermektedir ⁹.

2.2.2.7. Yağ Asitleri

Psyllium tohumları %5-13 sabit yağ içermektedir. Sabit yağ oleik, linoleik ve palmitik asitten oluşur.

Plantago major'un kimyasal yapısındaki okubin, melitozit varlığı kağıt kromatografisiyle anlaşılmıştır. Ayrıca melampirozit (10-benzoilokubin), plantarenalozit, iksorozit ve asperulozit varlığı tespit edilmiştir. Majorozit, 10-hidroksidimajorozit ve 10-asetoksimajorozit; geniposidik asit, gardosit de bu türde elde edilen diğer bileşiklerdir.

Herba ve Folia Plantaginis drog'u müsilaj, tanen, fenoller ve % 1.9-2.4 iridoitglikozit okubin taşır. *Plantago lanceolata*'nın kimyasal yapısı incelendiğinde katalpol varlığı da tespit edilmiştir. Ayrıca globularin (10-sinamoilkatalpol), metil desasetilasperulosidikasit ve asperulozit izole edilmiştir. Bir başka çalışmada ise feniletanoid glikozitler: verbaskozit, izoverbaskozit plantamojozit ve lavandufolizit varlığı gösterilmiştir¹⁰.

2.3 Biyolojik Aktivite Bölümü

2.3.1 *Plantago* Türlerinin Kullanılışı

Türkiye'de halk arasında hemoroit tedavisine yardımcı olarak kullanılmaktadır. Hastaya lif desteğiyle birlikte uygun miktarda su almasını önermek de önemlidir. Böylece defekasyonla birlikte oluşan zorlanma ihtiyacı ve anal kanal epitelinde ortaya çıkacak travma ile kanama ve ülserasyon olasılığı da azalır. Çoğu hasta bu tür diyet değişikliklerinden ve dışkı hacimlendirici ajanların diyetle eklenmesinden yarar sağlar¹⁸.

Plantago psyllium, Anadolu'da oldukça yaygın olarak yetişmektedir. Kurutulmuş olgun tohumları dahilen müşhil olarak kullanılmaktadır. Bu etkiyi elde etmek için 15-45 g tohum su ile karıştırılarak içilir^{3,6}.

İran'da 'Esfarzeh' olarak adlandırılmıştır ve esas olarak emoliyen etkisinden dolayı kullanılmaktadır. İran geleneksel tıbbında anti-diyabetik etkisi olduğuna dair bilgi vardır¹⁹.

Plantago major bitkisinin tüm kısımları farmasötik amaçlar için kullanılabilir. *Plantaginis majoris herba'sının* kurutulmuş yeşil kısımları astım ve diş ağrısı için kullanılmaktadır. Anti-toksik, anti-inflamatuvar ve ekspektoran özellikleri akciğer hastalıklarındaki faydasını doğrulamaktadır. Yaprakları yara ve nasır iyi edici ayrıca diüretik olarak kullanılır^{3,5}.

2.3.2 *Plantago* Türleri Üzerinde Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmalar

2.3.2.1 Laksatif Etki

Psyllium tohumu, laksatif olarak kullanılan droglarda; karbonhidrat taşıyan, oz ve oz türevi içeren, müsilaj içeren laksatifler sınıfında yer almaktadır²⁰.

Psyllium tohumu; sıvı hacmini arttırarak, feçes ağırlığında bir artışa sebep olmakta ve sindirim sisteminin fiziksel uyarımına yol açmaktadır. Lumen içinde bulunan basınç düşer ve kolondan geçiş hızlanır⁹.

Psyllium tohumunun bitkisel lifi, üst sindirim sisteminde, hazıma dirençli olup absorbe edilmemektedir. Lifi parçası, kolondaki bakteriler tarafından bozulmaktadır. Psyllium tohumu, lif posasına bağlı olarak dışkı ağırlığını ve su içeriğini artırır. Kitle artışı ile peristaltik hareketleri stimüle ederler^{9, 20}.

Psyllium lifinin fiziksel özellikleri ile kolondaki fizyolojik mekanizması arasındaki ilişki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 2: Psyllium lifinin fiziksel özellikleri ile kolondaki fizyolojik mekanizma arasındaki ilişki¹

Fiziksel	Fizyolojik mekanizma
Doğal yüksek lif içeriği (75%, a/a)	➤ Konstipasyonu hafifletir: bağırsak düzenleyici ve yumuşatıcı
Arabinoksilan protein Çözülebilir, jel ve çözünemeyen karışımı	➤ Sağlıklı mikroflora ➤ İyi, kısa-zincirli yağ asidi oluşumu
Bozunmadan sonra yüksek visko-elastik matriks; MA yaklaşık 20×10^6 Da	➤ Posa hareketi sağlar ➤ Kayganlaştırır ➤ Belli besinlerin absorpsiyonunu düzenler
GI sistemde yapıyı kaybetmez fakat; etkili kısa zincirli yağ asidi için, düşük MA'lı madde oluşturur	➤ Sağlıklı bağırsak olmasını sağlar ➤ Bazı molekülleri adsorplar örn: safra asitleri

MA: Molekül ağırlığı, **GI:** Gastrointestinal

2.3.2.2 Antidiyareik etki

Psylliumun enterotoksijenik *E.coli*'nin sebep olduğu diyarenin şiddetini azaltabildiğini gösterilmiştir. Zaman et al. 2002 Psylliumun amoebik dizanterinin esas sebebi olan amoebik büyümeyi etkili bir biçimde azalttığını öne sürmüştür¹. Diyare olduğu durumlarda, psyllium tohumu sıvıları bağlar, intestinal içeriğin viskozitesini artırır, böylece, geçiş zamanı ve defekasyon sıklığını normalleştirir⁹.

2.3.2.3 İrritabl Bağırsak Sendromu'nda Kullanımı

İrritabl bağırsak sendromunda, diyetle dikkat edilmesi ve lif takviyesi önerilmektedir. Lif takviyesinin etkisini değerlendirmek için yapılan bir araştırmada, iritabl bağırsak sendromu yaşayan hastalara 12 hafta psyllium veya kepek veya plasebo (zengin un) uygulanmıştır. Sonuç olarak psyllium grubunda semptom sıklığı 90 puan azalırken, plasebo grubunda 49 puan ve kepek grubunda 58 puan azalma olmuştur. Çözünmeyen lif kullanımı bazen daha kötü sonuçlar doğurabilmektedir; buna karşın çözünebilir lif psyllium kullanımı daha fazla fayda sağlayabilmektedir²¹.

2.3.2.4 Metabolik Etki

Psyllium tohumu, hiperkolesterolemik deneklerde; HDL kolesterol veya trigliserit seviyelerinde anlamlı bir değişme olmadan, serum kolesterol (5-15%) ve LDL kolesterol seviyesini (8-20%) anlamlı olarak düşürmektedir. Bu etki mekanizması hala tartışılmaktadır, bir muhtemel açıklama, kolesterolden safra tuzu sentezi dönüşümünde, safra asitlerinin artmış feçes salgısıdır.

Psyllium tohumu, şekerin intestinal absorpsiyonunu geciktirerek kan glikoz pik seviyelerini düşürür⁹.

2.3.2.5 Hipokolesterolemik Etki

Psyllium'un 'düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'i düşürebildiği ve serum lipid profilini düzelttiği iddialarını destekleyen yeterli kanıtlanmış belgeler vardır. 1998'de Amerikan FDA, Psyllium kullanılmasının LDL kolesterol seviyesini düşürerek kalp krizi riskini azalttığı iddiasını uygun bulmuştur. Bu sağlık iddiasına FDA tarafından izin verilmesi; Psyllium'un fonksiyonel gıda ve nutrasötik endüstride kullanımında belirgin bir artışa yol açmıştır¹.

Psyllium yağ adsorpsiyonunu azaltarak, total kolesterolü belirgin olarak düşürebilmektedir; bu da aterosklerozisin şiddetini azaltabilmektedir. Hatta aynı miktar Psyllium'un aterosklerozisin şiddetini düşürmede selülozdan daha etkili olduğu bulunmuştur. Farklı çalışmalara göre total kan kolesterolünün psylliumla %5'ten %7.1'e kadar düşürdüğü gösterilmiştir. Psyllium'un serum lipid profilini düzenleme yeteneği cinsiyet ve hormonal durumdan etkilenebilir. Psyllium'un lipid düşürme etkisi için başlıca iki mekanizma varsayılmaktadır. Birincisi; Psyllium bağlanabilir, absorbe edebilir veya diğer türlü intestinal kanaldan geçişi esnasında safra tuzlarını ayırarak etki eder. Bu safra tuzlarının normal reabsorpsiyonunu engelleyecektir ve feçese ait safra asidi içeriğini arttıracaktır. İkinci mekanizma; Psyllium fiziksel olarak luminal içi misel oluşumunu parçalamaktadır ve böylece kolesterol absorpsiyonu ve safra asidi reabsorpsiyonu azaltmaktadır. Bir diğer mekanizma, bağlı safra asitleri terminal ileum ve kolona ilerleyip; bu enterohepatik dolaşımın kesintisi, kolesterolün safra asidine çevrilmesinde artışa neden olmaktadır. Sırayla, kolesteroldeki azalma, LDL reseptörlerin up-regülasyonuna ve plazmadan LDL kolesterol alımının artırmasına yol açmaktadır. Net sonuç serum LDL kolesterolünde düşüş, bundan dolayı da total kolesterol düşmesidir¹.

Psyllium'un hipolipidemik etkisi yüksek yağ içeren diyetle beslenen sıçanlarda incelenmiştir. Çalışmada elma kabuğu, Psyllium tohumu ve kereviz lifinin koruyucu etkileri kıyaslanmıştır. Bu maddelerin lif içeriği sırasıyla % 91.74, % 85.37 ve % 86.43 olarak bulunmuştur. Çalışma için 10 eşit sıçan grubu oluşturulmuştur ve açlık kan örnekleri toplanarak lipid profilleri ve aterojenik indeksleri incelenmiştir. Plazma total kolesterol ve trigliserit düzeylerini azaltmadaki potansiyelin elma kabuğu> psyllium tohumu> kereviz şeklinde olduğu bulunmuştur. Bu maddeler ile beslenen gruplarda hepatik lipid damlacıklarının birikimi yüksek yağlı diyet ile beslenen gruba nazaran azalmıştır²².

Psyllium lifinin 5-17 yaş arası çocuklardaki LDL kolesterol seviyelerine etkisi değerlendirilmiştir. 20 denek, suda çözünen Psyllium lif içeren ve Psyllium lifi içermeyen tahılla beslenmeye başlanmıştır. Psyllium tahıl ile karşılaştırıldığında, iki çalışma döneminde anlamlı bir fark görülmemiştir. Büyüme (boy, ağırlık, deri kıvrım kalınlığı) ölçüleri ve kan vitamini (folik asit, vitamin A, D ve E) ve mineral (demir, çinko ve kalsiyum) düzeyleri etkilenmemiştir. Bu çalışma, zaten düşük total yağ, düşük doymuş yağ, düşük kolesterol diyetine sahip çocuklarda Psyllium lifinin ilavesinin total kolesterol veya LDL düzeyleri üzerine hiçbir ek düşürücü etkiye sahip olmadığı göstermiştir²³.

Plantago psyllium'un hipokolesterolemik etkisi poligenik hiperkolesterolemili 14 hasta üzerinde değerlendirilmiştir. Hastaların total kolesterol, trigliserit ve yüksek dansiteli lipoproteini (HDL) içeren lipid profilleri incelenmiştir. 12 hafta *P. psyllium* kullanımı %8 total kolesterol ve %11 LDL düşüşü sağlamıştır; trigliserit ve HDL 'de ise anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bu çalışma; poligenik hiperkolesterolemi tedavisinde *P. psyllium*'un diyetle ilave edilerek tedaviye yardımcı olabileceği saptanmıştır²⁴.

Plantago psyllium'un, çocuklarda da yetişkinlerde olduğu gibi total kolesterol ve LDL düzeylerini düşürücü etkisi bildirilmiştir. Psyllium ilavesiyle HDL seviyesi de artış gösterilmiştir. Psyllium kullanımı diyabetli hastalarda kan şekeri seviyelerini de düzenlemektedir. Psylliumun çözünebilir lif içeriğinin bu etkileri sağladığı düşünülmektedir. Psylliumun faydası ve yan etkileri de doza bağlıdır¹⁹.

2.3.2.6 Antidiyabetik Etki

Psyllium lifinin, insülin bağımlı olmayan diyabette, yemek sonrası serum glukoz ve insülin konsantrasyonlarını düşürdüğü

gösterilmiştir. Psyllium lifi ve plasebonun kıyaslandığı çalışmada; maksimum yemek sonrası glukoz yükselmesi sabah %14 ve akşam %20 azalmıştır. Yemek sonrası serum insülin konsantrasyonu, plaseboya göre %12 daha düşük bulunmuştur. Sonuçlar Psyllium'un yemeklerde takviye olarak kullanılmasının, insülin bağımlı olmayan diyabette yemek sonrası glukoz ve insülin konsantrasyonlarında düşüş meydana getirdiğini desteklemektedir²⁵.

Tip 2 diyabet hastaları üzerinde Psyllium'un etkisine dair başka bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada tip 2 diyabet hastalarında 5 g *Plantago psyllium* ilaveli diyetin plazma lipid ve glikoz düzeyleri üzerindeki etkisi tespit edildi. Açlık kan glikozu, total kan kolesterolü, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserit düzeyleri iki haftada bir ölçüldü. Psyllium tedavisini takiben, HDL kolesterolünde belirgin bir artış olurken açlık plazma glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinde de anlamlı bir düşüş görülmüştür. Bu çalışma, tip 2 diyabet hastalarında, diyet tedavisine ek olarak 5 g Psyllium kullanımının, plazma lipid ve glikoz seviyelerini düşürmede faydalı olduğunu ve alışılmış diyetlere büyük miktarda lif ilavesinin uygun olduğunu göstermiştir²⁶.

İspanya'da Leon Üniversitesi'nde, tip 2 diyabet hastalarında yapılan diğer bir çalışmada ise yine Psyllium'un etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada; kan glukoz, insülin, fruktozamin, GHbA (1c) ve 24 saat idrar glukoz itrahının ölçümleri yapılmıştır. Psyllium varlığında glukoz absorpsiyonu anlamlı bir şekilde azalma göstermiştir ve bu azalma insülin seviyelerindeki değişimle alakalı değildir. Lifle tedavi boyunca, fruktozaminde anlamlı bir düşüş gözlenirken, GHbA (1c) ve 24 saat idrar glukoz itrahındaki azalma ise anlamlı bulunmamıştır. Total, LDL kolesterol ve ürik asitteki düşüş anlamlı bulunmuştur. Psyllium verilmesinden sonra sodyumun anlamlı bir şekilde artması haricinde, mineral ve vitamin konsantrasyonları önemli değişiklik göstermemiştir. Çalışma sonuçları;

Psyllium'un, koroner kalp hastalıkları riskini azalttığı gibi, tip 2 diyabet hastalarında metabolik kontrolde yararlı terapötik etkisini de vurgulamaktadır. Aynı zamanda bu liflerin tüketiminin mineral veya A, E vitamin konsantrasyonlarını olumsuz etkilemediği de belirtilmiştir²⁷.

Plantago psyllium müsilajının ve akarbozun, ekmeğin glisemik indeksi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. İnsülin bağımlı olmayan diyabet hastalarında akarboz veya *P. psyllium*, ekmeğin glisemik indeksi'ni düşürmüştür ve sağlıklı bireylerde ve insülin bağımlı olmayan diyabet hastalarında insülin indeksini düşürmüştür. Bu çalışma, öğünlere akarboz veya *P. psyllium*'un eklenmesinin karbonhidratlı yiyeceklerin glisemik indeksini düşürebildiğini ve diyabeti kontrol etmeye yardımcı olduğunu göstermektedir²⁸.

Farklı dozlardaki *Plantago psyllium* müsilajının oral glukoz tolerans testindeki etkisini değerlendiren bir çalışma yapılmıştır. Bunun için 8 sağlıklı gönüllüde, 4 kez oral glikoz tolerans testi uygulanmıştır. Glukoz yüklemesi (75g), kontrol testi ve farklı miktarlardaki müsilajla karıştırılmıştır. Serum glukoz seviyeleri 0, 30, 60, 120 ve 180. dakikalarda ölçüldüğünde *P. psyllium* müsilajı ve onun hiperglisemiyi düşürücü etkisi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur²⁹.

Psyllium'un kronik portal-sistemik ensefalopatili 8 diyabet hastasındaki etkisi incelenmiştir. Bazal bir periyottan sonra hastalara farklı sırayla, bitkisel protein diyeti ve 35g psyllium lifi veya et protein diyeti ve neomisin artı laksatif uygulanmıştır. Hastalar et protein diyeti ve bitkisel protein diyetinin ardından tolbutamit almıştır. Tüm durumlarda ilk tedavide, bitkisel diyet periyodunun sonunda ne olursa olsun açlık glukoz seviyeleri düşmüştür. Bitkisel diyet periyodunun sonunda 8 hastanın 7'sinde açlık glikoz seviyesi %25 veya daha fazla düşüş gözlenmiştir ve et protein diyetinin hiçbirinde düşüş görülmemiştir. Bitkisel diyet artı lif, bağırsak

hareketlerinde belirgin bir artış sağlamıştır. Bitkisel diyet artı lifin diyabet ve ensefalopatili hastalarda kullanımı tedaviyi kolaylaştırdığı için tavsiye edilmektedir³⁰.

2.3.2.7 Antioksidan Etki

Psyllium'un gastrik ve kolonik müsil seviyelerini arttırarak, mikroflora fermentasyonu ile kısa zincirli yağ asitleri üreterek kolon sağlığını düzenleyebildiği gösterilmiştir. Psyllium'un tümör oluşumunu durdurarak, kolon kanserine karşı koruyucu olduğu bağlantısı kurulmuştur. Tümör büyümesi, inisiyal (başlangıç) hücrelerinin klonal büyümesine bağlıdır. Bu artış inisiyal hücrenin gap junctionlar aracılığıyla hücreler arası iletişim (GJAHİ)'in inhibisyonu esnasında büyümeyi durdurmasına bağlıdır. Psyllium hücrelerdeki normal GJAHİ'yi iyileştirebilir; bu da bir dokudaki büyümeyi durduran homeostatik belli noktayı düzenlemesiyle mümkün olup, kolon kanserine karşı korumaktadır¹.

Beş *Plantago* türünden (*P. afra*, *P. coronopus*, *P. lagopus*, *P. lanceolata* ve *P. serraria*) elde edilen metanol ekstraktlarının antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Ekstrelerin, sıgır beyin lipozomları üzerinde, serbest radikal süpürücü etkileri ve Fe⁺²/askorbat bağlı üzerinde lipid peroksidasyonları tayin edilmiştir. Her iki yöntemde de tüm ekstraktlar antioksidan aktivite göstermiştir. *P. serraria* en güçlü aktiviteyi gösterirken; lipid peroksidasyonları deneyinde *P. lanceolata* ve *P. serraria* en aktif türler oldu. Ekstrelerin toplam fenolik madde ve fenilpropanoid içerikleri ile radikal süpürücü arasında yüksek bir korelasyon bulunurken; ekstre bileşikler ile lipid peroksidasyonu arasında bu ilişki bulunamamıştır³¹.

2.3.2.8 Sitotoksik Etki

Plantago türünde en karakteristik madde flavonoidlerdir. Kawashty¹⁵, 18 *Plantago* türünün flavonoid profilini çalışmış ve *Plantago* türlerinde luteolin-7-*O*- β -glukozit'in major bileşen olduğunu göstermiştir. Bu yönde çeşitli çalışmalar flavonoidlerin kanser gelişimini önlediğini veya inhibe ettiği hipotezini desteklemektedir. Flavonoidlerin antitümör etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır; fakat şu açıktır ki, flavonoidler glikolitik enzim aktivasyonu veya protein sentezi gibi belli metabolik yolları etkilemektedir. 7 *Plantago* türü yapraklarının metanollü ekstraktları, 3 insan hücreline (böbrek adenokarsinomu (TK-10), meme adenokarsinomu (MCF-7) ve melanom (UACC-62) sırayla uygulanmıştır. Elde edilen her ekstre: *Plantago afra* (18% a/a), *Plantago bellardii* (16% a/a), *Plantago coronopus* (21.3%), *Plantago lagopus* (16.5%), *Plantago lanceolata* (29%), *Plantago major* (18%) ve *Plantago serraria* (24%) uygulanmıştır, Tablo-3 ve Tablo-4'teki veriler, 7 metanol ekstresinin ve iki flavonoidin TK-10, MCF-7 VE UACC-62 hücre hattındaki sitotoksik etkilerini özetlemektedir. Antineoplastik bir bileşik olan etopozit, pozitif kontrol olarak kullanılmıştır³².

Tablo 3: Hücre büyümesini %50 inhibe edecek (GI_{50}), total büyüme inhibisyonu (TGI) nu sağlayan ve %50 net hücre öldürmesi (LC_{50}) için gerekli olan ekstrakt konsantrasyonları ($\mu g/ml$)³²

Metanollü ekstraler	İnhibisyon parametreleri	TK- 10	MCF-7	UACC-62
<i>Plantago afra</i>	GI_{50} TGI LC_{50}	>250 >250 >250	76.07 ± 19.25 >250 >250	53.83 ± 16.08 238.09 ± 117.22 >250
<i>Plantago bellardii</i>	GI_{50} TGI LC_{50}	86.32 ± 21.46 >250 >250	42.01 ± 2.71 87.49 ± 9.13 >250	34.77 ± 4.15 84.21 ± 7.92 >250
<i>Plantago coronopus</i>	GI_{50} TGI LC_{50}	>250 >250 >250	32.57 ± 11.90 74.30 ± 14.10 169.42 ± 6.97	40.98 ± 5.80 89.94 ± 13.31 198.63 ± 34.3
<i>Plantago lagopus</i>	GI_{50} TGI LC_{50}	>250 >250 >250	114.45 ± 20.24 >250 >250	66.07 ± 8.76 244.56 ± 78.95 >250
<i>Plantago lanceolata</i>	GI_{50} TGI LC_{50}	>250 >250 >250	47.17 ± 6.80 99.97 ± 1.50 212.95 ± 22.19	50.58 ± 11.15 >250 >250
<i>Plantago major</i>	GI_{50} TGI LC_{50}	>250 >250 >250	46.5 ± 7.1 97.5 ± 1.8 207 ± 18.20	46.5 ± 8.2 112.5 ± 2.1 247 ± 12.3
<i>Plantago serraria</i>	GI_{50} TGI LC_{50}	>250 >250 >250	55.12 ± 11.33 120.88 ± 16.21 274.45 ± 12.44	48.94 ± 8.17 118.29 ± 28.27 >250
Test edilen doz aralığı 0.025-250 $\mu g/ml$. Sonuçlar $\pm$ S.E.M. yöntemiyledir. (n=3)				

Tablo 4: TK-10, MCF-7 VE UACC-62 Hücre hattına uygulanan flavonoitlerin ve pozitif kontrol testinin GI₅₀ değerleri (µM)³²

Test edilen bileşik	İnhibisyon parametreleri	TK- 10	MCF-7	UACC-62
<i>Luteolin-7-O-β-glukozit</i>	GI ₅₀ TGI LC ₅₀	62.1 ± 12.60 >100 >100	40.8 ± 3.0 >100 >100	20.9 ± 3.3 52.8 ± 10.7 >100
<i>Luteolin</i>	GI ₅₀ TGI LC ₅₀	30.6 ± 6.95 >100 >100	74.8 ± 6.5 >100 >100	1014 ± 1.9 >100 >100
<i>Etopozit</i>	GI ₅₀ TGI LC ₅₀	9.95 ± 0.08 52.4 ± 0.4 >100	0.87 ± 0.21 >100 >100	1.13 ± 0.21 13.3 ± 2.4 >100
Sonuçlar ± S.E.M. yöntemiyledir.(n=2)				

Yedi ekstre, meme adenokarsinomunda (MCF-7) ve melanoma (UACC-62) tümör hücrelerinde, izin verilen dozda konsantrasyona bağımlı, sitotoksik aktivite göstermiştir. *Plantago afra*, *Plantago bellardii*, *Plantago coronopus*, *Plantago lagopus*, *Plantago major* ve *Plantago serraria* metanolik ekstraları, UACC-62 hücresi üzerinde (sırasıyla TGI= 238, 84, 89, 244, 112 ve 118 µg/ml) total büyüme inhibisyonu göstermiştir. Diğer taraftan *Plantago lagopus*'tan izole edilen luteolin-7-O-β-glikozit ve onun aglikonu luteolin test edilen dozlarda üç hücrede de sitotoksik etki göstermiştir. Luteolin-7-O-β-glikozit, meme adenokarsinom hücresinde (MCF-7) 40 µg/ml GI₅₀ değeriyle en etkili olurken, luteolin de melanom hücresinde (UACC-62)(GI₅₀ = 10 µg/ml) en etkilidir³².

2.3.2.9 Antimikotik Etki

The Natural Products Alert (NAPRALERT) veritabanı araştırması, Hindistan'da var olan 365 bitki türünün antimikobakteriyel aktivitesinin olduğunu belirtmiştir. Bu bitki türlerinin 15'i tüberkülozda, 35'i lepra ve 32'sinin tüberküloz kaynaklı hastalıklarda kullanıldığı Ayurveda'da kayıtlıdır. *Plantago psyllium* Ayurveda'da tüberküloza bağlı hastalıklarda, etnomedikal ekspektoran olarak kayıtlıdır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada bu veritabanında belirtilen 365 türün antimikobakteriyel aktivitesi çalışılmıştır; bu bitkilerden biri de *Plantago psyllium*'dur. Yapılan çalışmada *Plantago psyllium* bitkisinin tüm kısımlarının %80 etanolle ekstresi, *Mycobacterium smegmatis* (ATCC 607) üzerinde, antimikobakteriyel aktivitesine bakılmıştır. MIC (minimum inhibitör konsantrasyon) değeri ölçülmüştür, sonuçta kısmi büyüme inhibisyonu göstermiştir; bu değer, diğer bitki türlerine kıyasla düşüktür³³.

2.3.2.10 Haricen Kullanılışı

Haricen furunkuloza karşı kullanıldığı kayıtlıdır³⁴.

2.3.2.11 İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak Kullanılması

Psyllium, Diabetes Mellitus'ta, eğer uygun şekilde ayarlanabilirse insülinin kontrollü salınımını sağlayan hidrojenlerin hazırlanmasında kullanılabilir. Böylelikle glikoz düşürücü etkisinden de yararlanılarak iki kat etki elde etmek mümkün olabilir³⁵.

Parkinson hastalığında, L-Dopa'nın yan etkilerini azalatacak şekilde yenilikçi ilaç taşıyıcı sistemde Psyllium lifine dayanan hidrojenler kullanılabilir. Bu hidrojenlerin ilaç salım mekanizması üzerindeki etkileri değerlendirilmektedir³⁶.

2.3.3 Yan Etkiler

İngiltere’de kilo vermek için kullanılan bitkisel gıda desteklerinin yan etkilerinin derlendiği bir çalışmada *Plantago psyllium* da yer almaktadır. Fraquelli’nin raporuna göre kronik kabızlık şikayeti için *P. psyllium* kullanan 26 yaşındaki kadın bireyde sürekli kullanım olmamasına rağmen, yorgunluk, anoreksia, sarılık, kuvvetsizlik görülmüştür. Bitkisel takviyenin sebep olduğu klinik, biyokimyasal ve histolojik belirtiler, ürünün geri çekilmesiyle hiçbir tedavi olmaksızın düzelmiştir. Vaswani’nin raporuna göre 69 yaşında kadın tüketicinin birkaç gün *P. psyllium* kullanımını takiben ses kısıklığı, hırıltı, genel vücut şişliği, kızarma, ürtiker, dispne, bulantı gibi yan etkiler ortaya çıkmıştır. Hekimler *Psyllium* hassasiyetine dikkat etmeliler zira, hayatı tehdit eden anafilaksi görülebilir. German’ın raporuna göre 54 yaşında erkek bir tüketici tek seferde 10 mg *P. psyllium* kullanmıştır; bulantı ve anafilaktik şok meydana gelmiştir. Salguero Molpeceres’in raporuna göre 41 yaşında kadın tüketicisi, *P. psyllium* kullandığında resternal ağrı, öksürük görülmüştür ³⁷.

Parkinson hastalığı olan 69 yaşında yaşlı bir adamın %82 *psyllium* ve %18 senna ‘dan oluşan granülleri kullanması disfajiya sebep olmuştur ³⁸.

Plantago afra’nın tohumlarının kullanımı konjunktivit ve alerjiye sebep olabilir ³⁹.

Plantago psyllium’un yaşlı kişilerde, az suyla, yanlış bir şekilde kullanılması özefagus veya bağırsak tıkanıklığına sebep olabilir⁷.

2.3.4 İlaç Etkileşimleri

Bitkinin tohumlarının herhangi bir ilaç tedavisine engel olmaması için bu tür ilaçlardan en az yarım saat sonra ve yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır³⁴.

Manbeck'in raporuna göre 64 yaşında bir kadın tüketicinin sisaprid, trazodon, omeprazol, nifedipin ile *P. psyllium* içeren preparatı kullandığında kusma, mide ekşimesi görülmüştür. Hulbert'in raporuna göre 40 yaşında erkek tüketicide ise salbutamol, beklametazon dipropiyonat ile tek seferde 3.5g *P. psyllium* almasıyla hırıltı, solunum ve kalp durmasını takiben ölüm gerçekleşmiştir. WHO'da belirtilen rapora göre 39-55 yaş arası 3 kadın ve 57, 52 yaşlarında erkek tüketicilerin asetilsalisilik asit, lityum ve sertralinle *P. psyllium* kullanmaları sonucunda dermatit, alerjik reaksiyon, ürtiker, kaşıntı, deri döküntüsü ve depresyon görülmüştür³⁷.

Tahıl, lif kaynağı ve saflaştırılmış lif gibi selüloz, metilselüloz ve psyllium kaynaklarının, in vitro kalsiyum elde edilmesindeki etkileri incelenmiştir. Kalsiyum her lif kaynağına ilave edilip, serbest ekzojen kalsiyum, pH 1 ve pH 8'de jel filtrasyon üzerinden tespit edilmiştir. Selüloz, metilselüloz veya Psyllium kaynaklarının ekzojen kalsiyum bağlamaları arasında neredeyse fark yoktur. Sonuçlar, farklı lif kaynaklarındaki endojen minerallerin asidik pH'da serbest; pH artınca ise bağlı olduğu sonucunu doğrulamaktadır. Bunun sebebi lif kaynaklarının asit gruplarının çoğu, düşük pH'da yüksek hidrojen iyon yoğunluğuyla katyon-değiştirici olarak davranmasıdır. Saflaştırılmış Psyllium lifi örneğinde 100 gramda, selüloz 3.8±1.1g, hemiselüloz 93.3±0.6g olarak hesaplanmıştır. Selülozun pH 3-7 aralığı üstünde kalsiyuma çok düşük afinitesi olduğu veya hiç olmadığı bulunmuştur. Fizyolojik pH'da kalsiyum ve hemiselülozda olduğu gibi, kalsiyum ve selüloz arasında önemsiz bir etkileşim olduğu bildirilmiştir⁴⁰.

Psyllium, kalsiyumla bağlanır, kalsiyumun biyoyararlanımını ve absorpsiyonunu azaltır. Psyllium'dan %10 lif içeren diyetle, kalsiyumun biyoyararlanımı %90'dan daha az olmaktadır; bunun muhtemelen Ca^{+2} ile üronik asitlerin karboksil grupları arasındaki iyonik etkileşimden kaynaklandığı düşünülmekteydi. Psyllium'un biyoyararlanımı ve kalsiyum absorpsiyonunu azaltma kapasitesi, büyük oranda sistemin pH değerindeki değişime bağlıdır. Fakat son zamanlarda yapılan bir çalışma Psyllium'un üronik asit içermeyen nötral polisakkarit fraksiyonunun da kalsiyum iyonlarıyla kuvvetli etkileşimleri olduğunu göstermiştir¹.

Psyllium'un diğer ilaçlarla aynı anda alınması absorpsiyonu geciktirebilir⁷.

2.3.5 Kontrendikasyonları

6 yaşın altındaki çocuklarda kontrendikedir. Psyllium tohumuna aşırı duyarlı kişilerde kontrendikedir⁹.

Özefagusun ya da gastrointestinal yolun stenozu durumlarında, bitkiye karşı aşırı duyarlılık ya da alerji geliştiğinde; fekal yoğunlaşma ya da bağırsak tıkanmalarında; insülin ayarlanmasının zor olduğu durumlarda, Diabetes Mellitus'ta kullanılmamalıdır. Gastrointestinal yolun patolojik konstruksiyonu ve enflamatuvar hastalıklarında, ileusun varlığında ya da tehdidinin varlığında kullanılmamalıdır^{7,11}.

2.3.6 Toksisite

Herhangi bir toksik etkiye rastlanmamıştır⁴¹.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereçler

Türkiye’de bulunan *Plantago psyllium* preparatları:

- 1-Genrise Psyllium seed
- 2-Solgar Psyllium Husk (3 seri örnek)
- 3-Swanson Psyllium Husk
- 4-GNC Fiber Care

Deneyisel çalışmalarımızda materyal olarak Türkiye’de mevcut *Plantago psyllium* içeren müstahzarlar ve *Plantago psyllium* L. tohumları kullanılmıştır. Preparatların ticari adları, üretici/ithalatçı firmaları, farmasötik form ve etiket içerikleri Tablo 5’te, görünüşleri de şekil 9, 10, 11, 12, 13’te verilmiştir. Numuneler numaralandırılırken, İTK’da kullanılan standartlar 1- Arabinoz (Merck), 2- Ksiloz (Merck) olarak kaydedilmiştir.

Tablo 5: Preparatların ticari adları, üretici/ithalatçı firmaları, farmasötik form ve etiket içerikleri

No	Preparat adı	Üretici/İthalatçı firma	Farmasötik formu	Etiket içeriği
3	<i>Plantago psyllium</i> L. tohumları	Aktar	Drog	Etiketi yok.
4	Psyllium Husk	SOLGAR (Seri No: 60540206)	Kapsül	Toz edilmiş <i>Psyllium</i> lifi 1000 mg
5	Psyllium Husk	SOLGAR (Seri No: 29794805)	Kapsül	Toz edilmiş <i>Psyllium</i> lifi 1000 mg
6	Psyllium Husk	SOLGAR (Seri No: 60765706)	Kapsül	Toz edilmiş <i>Psyllium</i> lifi 1000 mg
7	Fiber Care	GNC (Seri no: 2484B)	Kapsül	3 kapsül için; Fruktooligosakkarit 500mg Psyllium Tohum Kabuğu Tozu 400mg Yulaf Kepeği Tozu 200mg Buğday Kepeği Tozu 200mg Lactobacillus acidophilus 200mg
8	Psyllium Seed	Genrise (Seri no: 0609002)	Kapsül	<i>Plantago psyllium</i> extract 700 mg (karnıyarık otu)
9	Psyllium Husks	SWANSON (Seri no:178571)	Kapsül	<i>Psyllium Seed Husk</i> 610 mg



Şekil 9: Aktardan alınan 3 no'lu *Plantago psyllium* L. tohumları



Şekil 10: Solgar firmasının numuneleri (4, 5, 6 numaralı preparatlar)



Şekil 11: GNC firmasına ait 7 numaralı preparat



Şekil 12: Swanson firmasına ait 8 numaralı preparat



Şekil 13: Genrise firmasına ait 9 numaralı preparat

3.2 Yöntem

Türkiye’de bulunan preparatları ve aktar numunesi, önce mikroskopik olarak, sonra sekonder metabolitler yönünden nitel analizle incelenmiştir. Örneklerde Avrupa Farmakopesi 5.0⁴² referans alınarak makroskopik inceleme, şişme indisi, yabancı madde miktar tayini, kurutmada kayıp tayini, toplam kül analizleri yapılmıştır. Makroskopik analiz ve yabancı madde deneyleri sadece 3 numaralı örnekte (drog) çalışılmıştır. Ayrıca örnekler müsilaj içeriği açısından İTK ile incelenmiştir.

3.2.1 Mikroskopik Analiz

Örneklerin mikroskopik incelemeleri için Leica CME marka elektrik mikoskobu kullanılmıştır. Mikroskoptaki görüntüler Canon Power Shot A580 dijital fotoğraf makinesi ile çekilmiştir.

Mikroskop ile inceleme için toplu iğne ucu ile alınan numune damla reaktif damlatılan lam üzerine yayıldıktan sonra üzerine hava kabarcığı kalmayacak şekilde lamel kapatılıp, hafifçe ısıtılır. Reaktif olarak kloral hidrat, su, Sartur ve çini mürekkebi: su (1:2 h/h) kullanılmıştır. 10 x 10 ve 10 x 40 büyütülerek inceleme yapılır.

3.2.2 Sekonder Metabolit Teşhis Reaksiyonları

Teşhis reaksiyonları, drogda olması gereken veya bulunmaması gereken maddelerin tespiti için yapılmıştır. Numunelerde, nişasta, flavonoit ve sabit yağ varlığı araştırılmıştır. Ayrıca *Plantago major*’de bulunan pirolizidin alkaloitlerinin tespiti yapılarak, *katıştırma* olup olmadığı belirlenmiştir.

3.2.2.1 Pirolizidin Alkaloitleri

Hassas terazide tartılan 0,5 g numune, 10 ml %6 H₂ SO₄ taşıyan %70’lik etanolle kaynatılır. Soğutulup üstteki mayi alınır. Mayinin bir kısmı Dragendorff ve Mayer belirteçleri ile muamele edilir. Çökelek

oluşunca, ekstre kadar %25'lik sodyum karbonat çözeltisi ilave edilir. Kloroform ile tüketilir. Kloroformlu faz 15 ml %10'luk asetik asit ile tüketilir. Asetik asitli çözeltiye 1-2 damla Dragendorff reaktifi eklenir. Kırmızı, turuncu renk veya çökelek oluşması alkaloit varlığını gösterir.

3.2.2.2 Nişasta Teşhisi

0.2 g drog hassas terazide tartılır, 10 ml soğuk su, 50 ml kaynar su eklenir. Karışım 2 dakika bek alevinde ısıtılır, soğutulur. 2 ml çözeltiye 1-2 damla iyot çözeltisi ilave edilir. Koyu mavi renk nişasta varlığını gösterir.

3.2.2.2.1 Nişastada Redüktör Oz aranması

Nişasta içerdiği tespit edilen numunelerde redüktör oz aranır.

2 ml çözeltiye Fehling reaksiyonu uygulanır (Fehling A ve B'den eşit miktarda eklenir). Çözeltinin mavi renginin değişmediği gözlenir.

2 ml çözeltiye 2 ml dilüe sülfirik asit ilave edilir. Su banyosunda 30 dakika asit hidrolizine bırakılır. Eşit hacimde baz eklenerek bazik ortam oluşturulur, bunun için 1 N sodyum hidroksit ilave edilir. Fehling A ve B'den eşit miktarda eklenir. Tüp bek alevinde ısıtılır. Kırmızı renkli çökelek oluşumu gözlenir.

3.2.2.3 Flavonoit Teşhisi

Toz edilmiş numuneden %50'lik etanolle 10 ml %2'lik dekoksiyon hazırlanır.

- Flavonoit varlığında; 3 ml ekstre üzerine 1-2 damla %5'lik demir(III) klorürün sulu çözeltisi eklendiğinde koyu sarı renk oluşur.
- 3 ml ekstre üzerine 1-2 damla %10'luk sodyum hidroksit çözeltisi eklendiğinde koyu sarı renk oluşur.

- 3 ml ekstre üzerine 1-2 damla bazik kurşun asetat çözeltisi eklendiğinde sarı oranj renk oluşması flavonoit varlığını doğrular.

- Siyanidin Reaksiyonu

0.2 g numune 5 ml %50'lik etanolle 5 dakika kaynatılıp süzülür. Süzüntü üzerine 0.5 ml derişik HCl ve bir spatül ucuyla çinko tozu ilave edilir. Hidrojen gaz çıkışı meydana gelir. Bu da flavonoit varlığını gösterir.

3.2.2.4 Sabit Yağ Teşhisi

Toz edilmiş drog 20 ml tolueenle ekstre edilir. Ekstre pamuktan süzülür ve süzüntüden süzgeç kağıdına damlatılır. 5-10 dakika etüvde kurutulur. Oluşan lekeler sabit yağ varlığını gösterir.

3.2.3 Farmakope Analizleri

Avrupa Farmakopesi 5.0'te verilen 'Psyllium Seed' (Psylli semen) monografı esas alınarak Genrise firmasının ürünü hariç diğer preparatlarda ve aktar örneğinde yapılmıştır.

3.2.3.1 Makroskobik Analiz

Tohumları, Semen Plantaginis (Semen Psylli) eliptik-oblong, 2-3 mm uzunlukta, kayık biçiminde, parlak koyu kahve veya açık kahverengidir; ventral yüzünde daha açık renkli linear bir oyuk bulunur.

P. indica tohumları *P. afra* tohumlarına benzemektedir; fakat daha az parlaktır; 2 mm'den 3 mm'ye kadar uzunluğu değişmektedir ve maksimum 1.5 mm yarıçapa sahiptir.

3.2.3.2 Yabancı Madde Miktar Tayini

İncelenen 10.0 g drogda, yeşil olgunlaşmamış tohumlar da dahil %1'den fazla yabancı madde bulunmamalıdır. Psyllium tohumundaki olukta ortada koyu renkli nokta olmamalıdır (*Plantago lanceolata* L. ve *Plantago major* L.'de bulunmaktadır). Tohumların dış kabuğu kahverengigri veya pembemsi olmamalıdır (*P. ovata* Forssk. ve *P. sempervirens* Crantz).

3.2.3.3 Şişme İndisi

Şişme indisi 1 g drogun sulu bir sıvıda 4 saat şişmesi sonucu oluşan müsilaj dahil ölçülen mililitre cinsinden hacmidir. 0.5 ml taksimatlı en az 125 ± 5 mm boyunda derecelendirilmiş cam şilifli kapaklı 25 ml'lik bir mezüre bütün halinde veya parçalamış 1 g drog konulur. 1.0 ml alkol R. ile ıslatılır 25 ml su R. ilave edilir. Her 10 dakikada bir kuvvetli 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 etrafında döndürülerek karıştırılır. Drog tarafından tutulan müsilaj dahil sıvı hacmi ölçülür. Şişme indisi 10'dan az olmamalıdır. Aynı anda 3 deney yapılmalıdır. Şişme indisi 3 deneyin ortalaması alınarak verilir.

3.2.3.4 Kurutmada Kayıp Tayini

Kurutma sırasında meydana gelen kayıplar yüzde k/k olarak ifade edilen kütleli kayıplardır. 1.000 g drog sabit tartıma getirilmiş kapaklı cam kaplara konulur. Etüvde 100-105°C'de 2 saat kurutulur ve tartılır. Drogda %14'ten fazla kurutmada kayıp olmamalıdır.

3.2.3.5 Kül Miktar Tayini

Bir silika veya platin kroze 30 dakika kor hale gelinceye kadar kızdırılır. Desikatörde soğutulur ve tartılır. 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 $\pm$ 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 yakılır. Toplam kül %4'ten fazla olmamalıdır.

3.2.4 İTK Analizleri

Test Çözeltisi: 0.5 g toz edilmiş numuneye 10 ml kaynar su ilave edilir ve 30 dakika su banyosunda bekletilir. 20 ml etanol (%96) ilave edilir. Dekante edilerek sıvı kısım ayrılır ve 1.25 ml, 2N HCl eklenir. 1 saat asit hidrolize bırakılır, ardından sodyum karbonatla nötralize edilir ve kuruluğa kadar uçurulur. Kurutulan örneklerden yaklaşık aynı miktarlarda alınarak piridinle çalkalanır; yarı kantitatif çalışılmıştır.

Referans Çözelti: Arabinoz ve ksiloz'dan, ekstrelerin miktarından daha az olacak şekilde piridinde çözüldükten sonra kullanılmıştır.

Plak: Silika gel 60 (Merck)

Hareketli faz: Kloroform:Metanol:Aseton:Su (3:3:3:1 h/h/h/h) (15 ml:15 ml:15 ml:5 ml)

Revelatör: Anilin ftalat R.

Anilin ftalat R: 0.465 g anilin (= 0.456 ml anilin), 0.83 g ftalik asit, 50 ml suyla doymuş bütanolde eritilir.

Plak havada kurutulduktan sonra, Anilin ftalat R. plađa püskürtölür. Etüvde 105°C'de 10 dakika bekletilir.

4. BULGULAR

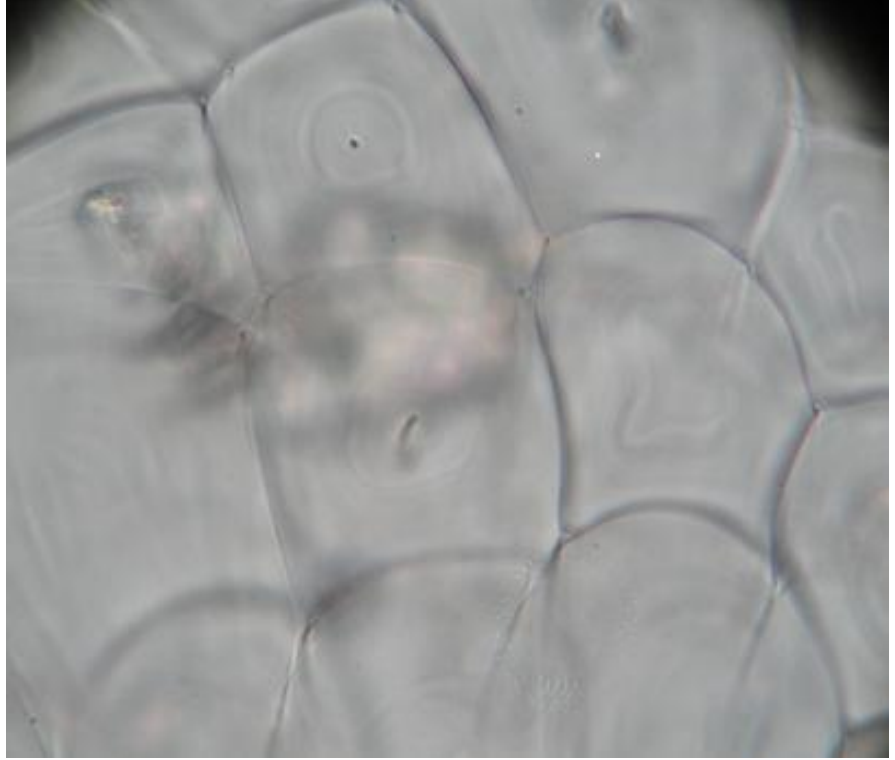
4.1. Mikroskopik Analiz

Mikroskopik analizde; distile suyla incelenen numunelerde; bileşik nişasta taneleri (Şekil-14), parenkima hücreleri, yüzeysel görünümde sklerenkima tabakasının hiyalin tabakasıyla beraber görülen ince duvarlı hücreleri ve endosperma görülmüştür.

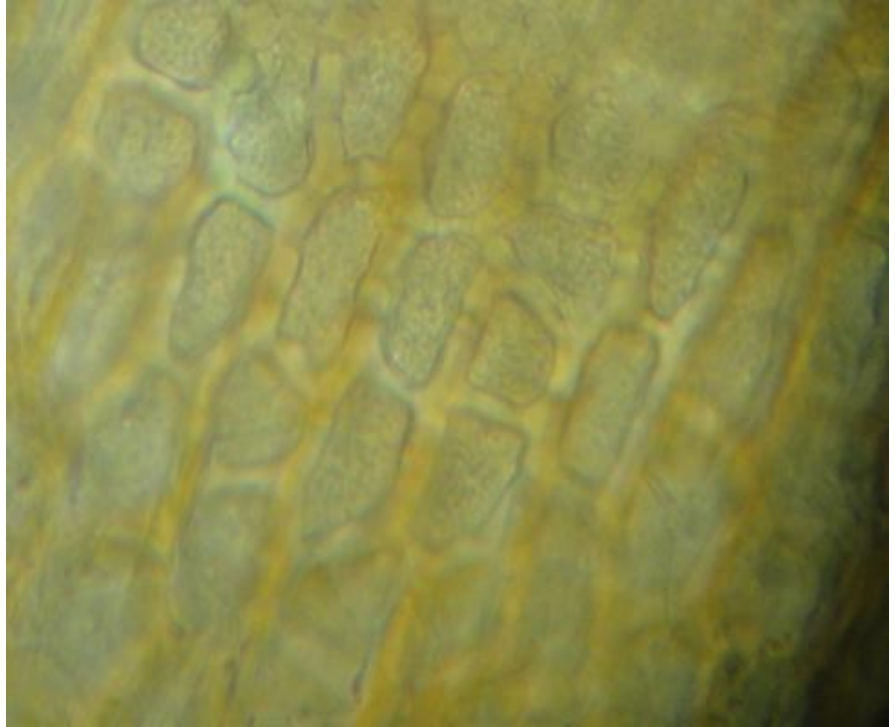
Kloralhidratla incelendiğinde sarı, turuncu renkli pigment kümeleri, epiderma ve testa parenkiması endosperma hücreleri görülmüştür. Yüzeysel görünümde sklerenkima tabakasının hiyalin tabakasıyla beraber görülen ince duvar parenkima hücreleri, üstten görünüşte testanın pigment tabakası, tek hücreli örtü tüyü, sarı-turuncu renkli yağ damlaları gözlenmiştir.

Sartur reaktifiyle incelendiğinde sabit yağ varlığını gösteren kırmızı-turuncu renk gözlenmiştir. Endosperma hücreleri (Şekil-15), testa parenkiması (Şekil-16), yüzeyel görünümde sklerenkima tabakasının kalın duvarlı hücreleri, epiderma ve parenkima hücreleri görülmüştür.

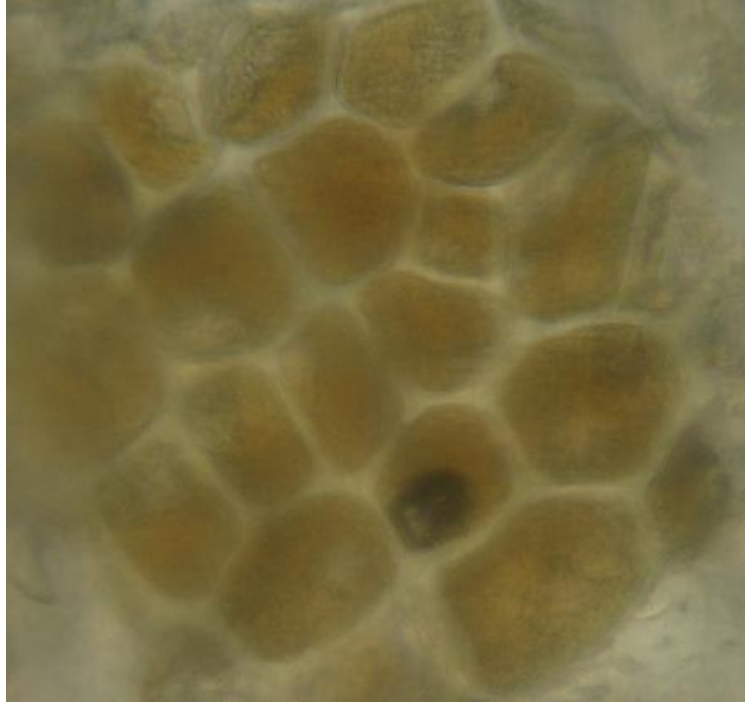
Çini mürekkebi ile incelendiğinde, beyaz halkalar halinde müsilaajlar görülmüştür (Şekil-17).



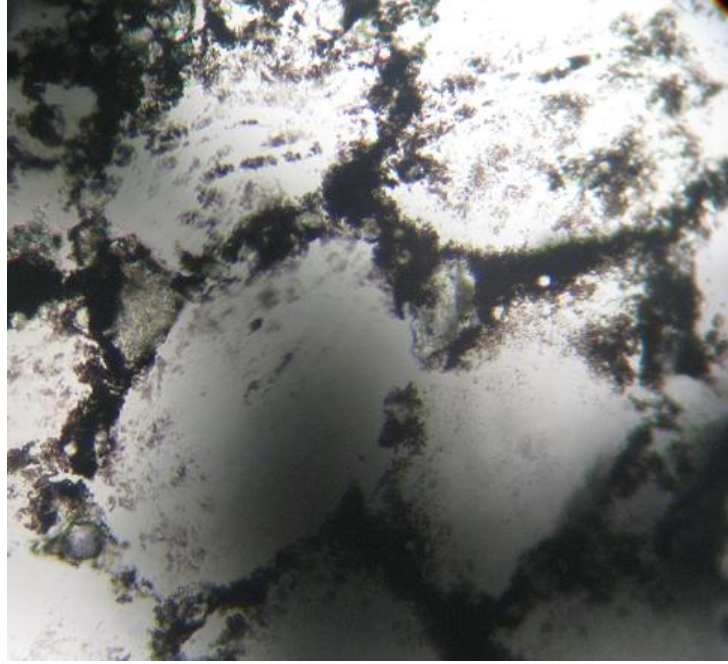
Şekil 14: Bileşik nişasta taneleri (distile su; 10 x 40)



Şekil 15: Endosperma hücreleri (Sartur; 10 x 40)



Şekil 16: Testa parenkiması (Sartur; 10 x 40)



Şekil 17: Müsilaj (çini mürekkebi: distile su (1:2); 10 x 40)

4.2 Teşhis Reaksiyonları

4.2.1 Pirolizidin Alkaloidleri

Yapılan deneyler sonucunda hiçbir numunede pirolizidin alkaloidi varlığını gösteren kırmızı, turuncu renk veya çökelek oluşumu gözlenmemiştir.

4.2.2 Nişasta Teşhisi

Nişasta teşhisinde sadece 7 ve 9 numunlerinde mavi renk gözlenmiştir. 4, 5, 6 numaralı numuneler sarı renkli, 8 numaralı numune ise kahverengidir.

Mavi renk nişasta varlığını gösterir; 7 ve 9 numunelerinde nişasta bulunmaktadır.

4.2.2.1 Nişastada Redüktör Oz aranması

Nişasta içeren 7 ve 9 numunelerine Fehling reaksiyonu uygulandığında, mavi rengin değişmedi görülmüştür.

Asitle hidrolizden sonraki reaksiyonda ise, aynı numunelerde kırmızı renkli çökelek gözlenmiştir.

4.2.3 Flavonoit Teşhisi

3 ml ekstre üzerine 1-2 damla %5'lik demir (III) klorürün sulu çözeltisi eklendikten sonra 1,2,3,4 ve 6 numunelerinde sarı renk oluşurken, 5 numaralı örnekte yeşil renk meydana gelmiştir.

3 ml ekstre üzerine 1-2 damla %10'luk sodyum hidroksit çözeltisi eklendiğinde 5 numaralı örnek hariç (yeşil renk vermiştir), diğer örneklerde sarı renk gözlenmiştir.

3 ml ekstre üzerine 1-2 damla bazik kurşun asetat çözeltisi eklendiğinde 5 numaralı örnek hariç (yeşil renk), diğer örneklerde sarı renk oluşmuştur.

Siyanidin reaksiyonunda, 8 numaralı örnek hariç hidrojen gazı çıkışı meydana gelmiştir.

4.2.4 Sabit Yağ Tayini

Tüm numunelerde, süzgeç kağıdında lekeler görülmüştür; sabit yağ mevcuttur.

4.3 Farmakope Analizleri

4.3.1 Makroskobik Analiz

Aktardan temin edilen 3 numaralı numunedeki tohumlar, kayık biçiminde, parlak koyu kahverengidir. Eliptik-oblong, yaklaşık 2.5 mm uzunlukta, ventral yüzünde de daha açık renkli linear bir oyuk bulunmaktadır.

4.3.2 Yabancı Madde Miktar Tayini

Aktardan temin edilen 3 numaralı numunede incelenen yaklaşık 10.0 g drogda, yeşil olgunlaşmamış tohumlar yoktur. %1'den fazla yabancı madde yoktur ve tohumdaki olukta ortada koyu renkli nokta yoktur. Tohumların dış kabuğu kahverengidir.

4.3.3 Şişme İndisi

Her numune için 3'er örnek çalışılmış, drog tarafından tutulan müsilaj dahil sıvı hacmi ölçülmüştür, ortalaması alınarak şişme indisleri hesaplanmıştır.

Numune 3 ortalama: 12 ml

Numune 4 ortalama: 24 ml

Numune 5 ortalama: 16 ml

Numune 6 ortalama: 19 ml

Numune 7 ortalama: 21 ml

Numune 9 ortalama: 11 ml olarak bulunmuştur.

4.3.4 Kurutmada Kayıp Tayini

Her numune için 3'er örnek çalışılmış, ortalaması alınarak sonuçlar hesaplanmıştır.

Numune 3 ortalama: % 4.98

Numune 4 ortalama: % 7.08

Numune 5 ortalama: % 8.40

Numune 6 ortalama: % 7.21

Numune 7 ortalama: % 6.19

Numune 9 ortalama: % 5.41 olarak bulunmuştur.

4.3.6 Kül Miktar Tayini

Her numune için 3'er örnek çalışılmış, ortalaması alınarak sonuçlar hesaplanmıştır.

Numune 3 ortalama: % 2.56

Numune 4 ortalama: % 2.15

Numune 5 ortalama: % 1.89

Numune 6 ortalama: % 2.54

Numune 7 ortalama: % 2.64

Numune 9 ortalama: % 1.26 olarak bulunmuştur.

4.4 İTK Analizleri



Şekil 18: Psyllium tohumu ve preparat örneklerinin İTK'da, anilin ftalat R sonrası görünüşü (105°C, 10 dk)

1: Arabinoz

2: Ksiloz

3: Drog

4: Solgar 1. Seri

5: Solgar 2. Seri

6: Solgar 3.Seri

7: GNC

8: Genrise

9: Swanson

Tablo 6: *Plantago psyllium* tohum ve preparat örneklerinin İTK'da anilin ftalat R sonrası Rf değerleri ve renk yoğunlukları

Rf değeri	Örnek No						
	3	4	5	6	7	8	9
0.49 Arabinoz (1)	++	++	++	+	+	-	-
0.54 Ksiloz (2)	++	++	++	+	+	-	-

Standart maddelerin renk yoğunlukları +’lar ile gösterilmiştir.
+ çok hafif görünen lekeyi, ++ ise daha belirgin lekeyi göstermektedir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Akdeniz bölgesi ve Batı Asya ülkelerinde yetişen, birçok ülkede kültürü yapılan *Plantago psyllium* L. tohumları ve tohumlarından hazırlanan ekstreler sağlığı koruyucu ve tedavi amacıyla kullanılan preparatların bileşimine girmektedir. Ayrıca, tohumları yüksek oranda lif içermeleri nedeniyle tahıllardan hazırlanan müsli gibi besinlerin terkbine katılmaktadır. Müsilajından dolayı bağırsaklarda sıvı tutarak, hacim artışına sebep olmak suretiyle laksatif etki göstermektedir^{1,7}.

Bu çalışmada; dünyada yaygın olarak kullanılan *P. psyllium* içeren preparatlardan Türkiye’de mevcut olanlar (Tablo- 5) ile aktarlarda *P. psyllium* tohumu olarak satılan örnek karşılaştırmalı olarak Avrupa Farmakopesi’ne uygunluğu açısından araştırılmıştır.

Aktardan alınan numune makroskobik olarak incelendiğinde, sadece olgun tohumların bulunduğu, kayık biçiminde, eliptik-oblong ve parlak koyu kahverengi olduğu görülmüştür. Ventral yüzünde de daha açık renkli linear bir oyuk mevcuttur. Bu görünüş özellikleriyle Avrupa Farmakopesi’nde belirtilen tanımlara uygunluk göstermiştir.

Toz edilmiş numuneler mikroskobik olarak incelendiğinde bileşik nişasta taneleri, parenkima hücreleri, yüzeysel görünümde sklerenkima tabakasının hiyalin tabakasıyla beraber görülen ince duvarlı hücreleri, endospermada sarı-turuncu renkli yağ damlaları görülmüştür. Çini mürekkebi ile incelendiğinde, beyaz halkalar halinde müsilaj varlığı tespit edilmiştir. Bütün görülen elementler, tohumda var olan yapılardır ve müsilaj, *Psyllium*’un esas öğelerinden biridir⁷.

Nitel analizlerde pirolizidin alkaloitlerinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Pirolizidin alkaloitleri *Plantago major*’de bulunmaktadır ve

numunelerin hiçbirinde pirolizidin alkaloitleri yoktur. Numunelerin *P. major* ile karıştırılmadığını göstermiştir.

7 ve 9 numaralı preparatlarda nişasta bulunmuştur, bu preparatlarda kırmızı çökelek oluşması bu numunelerde redüktör öz olduğunu doğrulamaktadır.

Flavonoit ve siyanidin reaksiyonunda 8 numaralı preparat hariç, diğer numunelerde flavonoit varlığı tespit edilmiştir. Flavonoitler, *Plantago* cinsindeki en karakteristik sekonder metabolit grubudur¹⁵.

Sabit yağ varlığı araştırıldığında; tüm numunelerde, süzgeç kağıdında kalıcı lekeler görülmüştür. Bu da sabit yağ varlığını göstermektedir ve sabit yağ *Psyllium* tohumunda bulunmaktadır.

Avrupa Farmakopesi'ndeki monografta belirtilen spesifikasyonlardan; yabancı madde miktarı aktardan temin edilen 7 numaralı numunede aranmıştır. Yaklaşık 10.0g drogda, %1'den fazla yabancı madde bulunmamaktadır ve tohumdaki olukta ortada koyu renkli nokta yoktur. Tohumların dış kabuğu kahverengidir. Bu özellikler Avrupa Farmakopesi'nde belirtilen niteliklere uymaktadır.

Avrupa Farmakopesi'nde standart drog için belirtilen şişme indisi en az 10'dur. Tüm numunelerde bu değer 10'un üzerinde bulunmuştur; tüm numuneler şişme indisi bakımından Farmakope'ye uygundur⁴².

Tüm numunelerin kurutmada kayıpları %4-8 arasında bulunmuştur. Avrupa Farmakopesi'nde en fazla %14 olarak belirtilen değerden az çıkarak uygunluk göstermiştir⁴².

Tüm numunelerde toplam kül miktarları %1-2 olarak saptanmıştır ve Avrupa Farmakopesine göre kül miktarı % 4'ten fazla

olmamalıdır. Tüm numunelerde kül miktarı bu değerin altında olduğu için, Farmakope'ye uygundur⁴².

Örneklerin İTK analizlerinde standart olarak kullanılan arabinoz ve ksilozla aynı Rf değerinde ve aynı renk lekeler saptanmıştır (Şekil-18, Tablo-6). Aktardan alınan *Plantago psyllium* L. tohumunda, Solgar serilerinin ve GNC firmasının preparatında arabinoz ve ksiloz varlığı tespit edilmiştir. Ancak, arabinoz ve ksilozun Solgar'ın 3. serisinde, 1. ve 2. seriye göre daha az miktarda ve GNC preparatında da az miktarda olduğu görülmüştür. Genrise ve Swanson firmalarının preparatlarında ise ksiloz ve arabinoz bulunmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, ülkemizdeki *Plantago psyllium* L. içeren preparatlar ve aktar örneği üzerinde ilk kez yapılan bu çalışmada; değişik firmaların aynı ekstreyi içeren preparatlarının ve aynı ürünün farklı serilerinin analizlerinde belirlenen değişiklikler; kalite kontrol işlemlerinin yetersiz olduğunu göstermiştir.

6. ÖZET

Plantago psyllium L.(*Plantaginaceae*), Psyllium, dünyada ve ülkemizde toz edilerek, laksatif etkisinden dolayı kronik kabızlıkta, hemoroitte, ve zayıflama diyetlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca kolesterol ve serum glukoz düşürücü olarak etkilidir^{3,6,18}.

Bu çalışmada, *P.psyllium* tohumuna ait aktar örneği ve 6 adet Psyllium lifi preparatı araştırılarak, makroskobik, mikroskobik analiz, yabancı madde, şişme indisi, kurutmada kayıp ve bütün kül miktar tayin analizleri uygulanmıştır. Sonuçlar, Avrupa Farmakopesi 5.0'e göre değerlendirilmiştir. Ek olarak, tohum örneği ve preparatların ksiloz ve arabinoz içerikleri İTK ile analiz edilmiştir. Sonuç olarak iki adet preperatın, İTK analizinde etiketine uygunluk göstermediği ve psyllium içermediği bulunmuştur.

7. SUMMARY

Plantago psyllium L. (*Plantaginaceae*), Psyllium, is widely used in powdered form throughout Turkey and the world, in the treatment of chronic constipation, hemorrhoids and for losing weight due to its laxative property. It is also effective in reducing cholesterol and serum glucose levels.

The objective of this study to determine macroscopic, microscobic characters, swelling index, amount of foreign matter, loss on drying and total ash of 6 commercial Psyllium Husk preparations as well as *Plantago psyllium* seed sample were determined in order to meet spesifications given in European Pharmacopoeia 5.0.

In addition, thin-layer chromatography (TLC) analysis was performed on 6 commercial preparations along with Psyllium seeds and compared to that of arabinose and xylose used as standarts. As a result, it is found that two commercial preparations have not contained Psyllium given on their labels according to TLC analyses.

8. KAYNAKLAR

1. Cui SW, Roberts KT. Dietary Fiber: Fulfilling the Promise of Added-Value Formulations. In: Kasapis S, Norton IT, Ubbink JB, editors. Modern Biopolymer Science: Bridging the Divide Between Fundamental Treatise and Industrial Application. First ed. San Diego: Academic Press; 2009.p. 420-426
2. <http://plants.usda.gov/java/ClassificationServlet?source=profile&symbol=PLPS&display=31>
3. Tanker N, Koyuncu M, Coşkun M. Farmasötik Botanik. 2. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi; 2004.
4. Tutel B.1982. *Plantago* L .in: Davis P H. (ed). Flora of Turkey and The East Aegean Islands. Vol 7, Edinburgh: Edinburgh University Press; 1982. p. 504-521
5. Tutel B, Kandemir I, Kus S, Kence A, et al. Classification of Turkish *Plantago* L. Species Using Numerical Taxonomy. Turk J Bot 2005; 29: 51-61
6. Baytop T. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi.2.İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1999. s. 338
7. Medical Economics Company. PDR for herbal medicines. Montvale: Medical Economics Company; 2003
8. Zeybek N. Türkiye’nin Tıbbi Bitkileri.1. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası; 1960. s. 48-49
9. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). The scientific foundation for herbal medicinal products.2. Stuttgart. 2003
10. Rønsted N, Göbel E, Franzyk H, Jensen SR, Olsen CE, et al. Chemotaxonomy of *Plantago*. Iridoid glucosides and caffeoyl phenylethanoid glycosides, Phytochemistry 2000; 55: 337-348
11. Approved drugs. in: Blumenthal M, Busse WR, editors. Commission E Monographs: The Complete German Commission E Monographs:

- Therapeutic Guide to Herbal Medicines. 1st ed. Texas: American Botanical Council; 1998. p. 190-191
12. Anderson E, Fireman M. et al. The mucilage from Psyllium seed, *Plantago psyllium*, L, 1, The Journal of Biological Chemistry 1935; 109: 437-442.
 13. Zeybek N. Farmasötik botanik: Çiçeksiz bitkiler(Cryptogamae) açık tohumlu bitkiler(Gymnospermae) sistematigi ve önemli maddeleri.1.İzmir: Veliagagil Süs Bitkileri A.Ş; 2003.
 14. Andrzejewska-Golec E, Ofterdinger-Daegel S, Calis I, Swiatek L, et al. Chemotaxonomic aspects of iridoids occurring *Plantago* subg. *Psyllium* (*PLantaginaceae*). Pl. Syst. Evol. 1993; 185: 85-89
 15. Kawashty S A, Gamal-el-din E, Abdalla MF, Saleh NAM, et al. Flavonoids of *Plantago* species in Egypt. Biochemical Systematics and Ecology 1994; 22 (7): 729-733
 16. Deyama T, Kobayashi H, Nishibe S, Tu P, et al. Isolation, structure elucidation and bioactivities of phenylethanoid glycosides from *Cisthance*, *Forsythia* and *Plantago* plants. Atta-ur- Rahman (Ed.) Studies in Natural Products Chemistry 2006; 33: 645-674
 17. Li L, Tsao R, Liu Z, Liu S, Yang R, Young JC, Zhu H, Deng Z, Xie M, Fu Z, et al. Isolation and purification of acteoside and isoacteoside from *Plantago psyllium* L. By high-speed counter-current chromatography. Journal of Chromatography A 2005; 1063: 161-169
 18. Gürhan G, Ezer N, et al. Halk Arasında Hemoroit Tedavisinde Kullanılan Bitkiler-I. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi 2004; 24(1): 37-55
 19. Ziaia SA, Larijanib B, Akhoondzadeha S, Fakhrzadehb H, Dastpaka A, Bandarianb F, Rezaia A, Badic H N, Emamid T, et al. Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. Journal of Ethnopharmacology 2005; 102(2): 202-207

20. Şener B, Başgül M. Laksatif olarak kullanılabilecek bitkisel asıllı droglar. içinde: Sezik E, Yeşilada E, editörler. V. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı.1. Ankara: Gazi Üniversitesi; 1987. s. 75
21. Bijkerk CJ, Wit NJ, Muris JW, Whorwell PJ, Knottnerus JA, Hoes AW, et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. BMJ 2009; 339 (b): 3154
22. Tourkostani R, Al Balouni I, Said Moselhy S, Kumosani AT, et al. A Diet Rich Fiber Improves Lipid Profile in Rats Fed on High Fat Diet. Turk J Biochem 2009; 34 (2) ; 105–111
23. Dennison A, Levine M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover clinical trial of psyllium fiber in children with hypercholesterolemia, The Journal of Pediatrics 1993; 123: 24-29
24. Lerman Garber I, Lagunas M, Sienna Perez JC, Ahumada Ayola M, Saldana A, Cardosa Saldana G, Posados Romero C, et al. The effect of *psyllium plantago* in slightly to moderately hypercholesterolemic patients. Arch Inst Cardiol Mex. 1990,60(6):535-9
25. Pastors JG, Blaisdell PW, Balm TK, Asplin CM, Pohl SL, et al. Psyllium fiber reduces rise in postprandial glucose and insulin concentrations in patients with non-insulin –dependent diabetes, Am. J. Clin. Nutr. 1991; 53 (6):1431-1435
26. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F, Lazcano- Burciaga G, et al. Lipid and Glucose-lowering efficacy of *Plantago psyllium* in type II diabetes. Journal of Diabetes and Its Complications 1998; 12: 273-278
27. Sierra M, Garcia JJ, Fernandez N, Diez MJ, Calle AP, et al. Therapeutic effects of psyllium in type 2 diabetic patients. Eur J Clin Nutr. 2002; 56(9): 830-842
28. Frati Munari AC, Benítez Pinto W, Raúl Ariza Andraca C, Casarrubias M, et al. Lowering glycemic index of food by acarbose and *Plantago psyllium* mucilage. Arch Med Res. 1998; 29(2): 137-41

29. Frati-Munari AC, Flores-Garduno MA, Ariza-Andraca R, Islas-Andrade S, Chavez Negrete A, et al. Effect of different doses of *Plantago psyllium* mucilage on the glucose tolerance test. Arch Inst Cardiol Mex. 1989; Vol 20(2):147-52
30. Uribe M, Dibildox M, Malpica S, Guillermo E, Villalobos A, Nio L, Vargas F, Garcia Ramos G, et al. Beneficial effect of vegetable protein diet supplemented with *psyllium plantago* in patients with hepatic encephalopathy and diabetes mellitus. Gastroenterology 1985; 88(4): 901-7
31. Gálvez M, Martín-Cordero C, Houghton PJ, Ayuso MJ, et al. Antioxidant Activity of Methanol Extracts Obtained from *Plantago* Species. J. Agric. Food Chem. 2005; 53(6): 1927–1933
32. Gálvez M, Martín-Cordero C, López-Lázaro M, Cortés F, Ayuso MJ, et al. Cytotoxic effect of *Plantago* supp. on cancer cell lines. Journal of Ethnopharmacology 2003; 88: 125-130
33. Gautam R, Saklani A, Jachak SM, et al. Indian medicinal plants as a source of antimycobacterial agents. Journal of Ethnopharmacology 2007; 110: 200-234
34. Complete Drug Reference, Great Britain: Pharmaceutical Press, 2002
35. Singh B, Chauhan N, et al. Modification of psyllium polysaccharides for use in oral insulin delivery. Food Hydrocolloids 2009; 23: 928-935
36. Singh B, Chauhan N, et al. Release dynamics of tyrosine from dietary fiber psyllium based hydrogels for use in Parkinson's disease. Food Research International 2010;xxx:xxxx
37. Pittler MH, Schmidt K, Ernst E, et al. Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction: systematic review. Obesity reviews 2005; 6: 93-111
38. Capasso F, Gaginella TS. Laxatives: a practical guide.1st ed. New York: Springer; 1997

39. Fraunfelder FW. Ocular side effects from herbal medicines and nutritional supplements. Am J Ophthalmol. 2004;138(4): 639-47
40. Luccia BHD, Kunkel ME, et al. In vitro availability of calcium sources of cellulose, methylcellulose and psyllium. Food Chemistry 2002; 77: 139-146
41. Arıhan O. *Plantago psyllium*, *Plantago indica*, karnıyarık otu. içinde Demirezer LÖ, editör. Tedavide Kullanılan Bitkiler 'FFD Monografları'.1. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. s.227
42. European Pharmacopoeia Comission. European Pharmacopoeia, Strasbourg; 2005

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Gökşen

Soyadı: Özkan

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara, 07.08.1984

Eğitimi: Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2003-2007)

Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (1997-2002)

Beypazarı Anadolu Lisesi (1995-1997)

Gazi Mete Okuducu İlköğretim Okulu (1991-1995)

Yabancı Dili: İngilizce

TEŞEKKÜR

Tez konusu seçmemde ve çalışmalarımda yardımını esirgemeyen, çalışmalarımı yönlendiren değerli hocam Prof. Dr. Bilge Şener'e,

İlgi ve destekleri için Dekanımız Prof. Dr. Turhan Baykal'a,

Deneylerim boyunca hiçbir yardımı esirgemeyen Ecz. Duygu Sevim'e, katkısı olan tüm Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam boyunca beni destekleyen ve cesaretlendiren babam Arif Özkan, annem Ayşe Özkan, kardeşim Emre Özkan'a ve arkadaşım Hakan Yükselen'e teşekkürlerimi sunarım.