

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

PAPATYA OLARAK SATILAN BİTKİLER ÜZERİNDE FİTOTERAPÖTİK ÇALIŞMALAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. Deniz ÇALIŞKAN

Tez Danışmanı

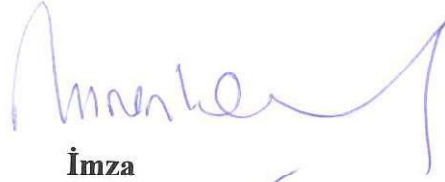
Doç. Dr. Osman ÜSTÜN

ANKARA
Mayıs 2010

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fitoterapi Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 21/05/2010



İmza
Prof.Dr.Turhan BAYKAL
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı



İmza
Doç.Dr.Osman ÜSTÜN
Ünvanı Adı ve Soyadı
Gazi Üniversitesi



İmza
Yrd.Doç.Dr. Ayşe Mine GENÇLER
Ünvanı Adı ve Soyadı
Ankara Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	I
İçindekiler.....	II
Şekiller	V
Resimler.....	VI
Tablolar.....	VII
Kısaltmalar.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. BOTANİK KISIM.....	3
2.1.1. Bitkinin Sistematikteki Yeri.....	3
2.1.2. Asteraceae (Compositae) Familyası.....	3
2.1.3. <i>Matricaria</i> L. Cinsi.....	5
2.1.3.1. <i>Matricaria</i> Türlerinin Ayrımı.....	5
2.1.3.2. <i>Matricaria chamomilla</i> L.....	6
2.1.3.2.1. <i>Matricaria chamomilla</i> 'nın Varyetelerinin Ayrımı.....	6
2.1.3.3. Türkiye'deki <i>Matricaria</i> Türlerinin Yayılışı.....	8
2.1.3.3.1. <i>Matricaria chamomilla</i>	9
2.1.3.3.1.1. <i>Matricaria chamomilla</i> var. <i>chamomilla</i>	9
2.1.3.3.1.2. <i>Matricaria chamomilla</i> var. <i>papulosa</i>	9
2.1.3.3.1.3. <i>Matricaria chamomilla</i> var. <i>recutita</i>	9
2.1.3.3.2. <i>Matricaria macrotis</i>	9
2.1.3.3.3. <i>Matricaria aurea</i>	9
2.1.4. <i>Anthemis nobilis</i>	10

2.1.4.1. Türkiye’deki <i>Anthemis nobilis</i> ’in Yayılışı	11
2.1.5. <i>Anthemis cretica</i>	11
2.1.6. Türkiye’de Papatya Olarak Bilinen Bitkiler	11
2.1.7. Bitkilerden elde edilen droglar.....	12
2.1.7.1. <i>Matricariae flos</i> (Alman Papatya Çiçeği).....	12
2.1.7.2. <i>Chamomillae romanae flos</i> (Roman Papatya Çiçeği)	12
2.2. FİTOKİMYASAL KISIM	13
2.2.1 . Kumarin Bileşikleri.....	13
2.2.2. Flavonoitler	14
2.2.3. Uçucu Yağ	15
2.3. BİYOLOJİK AKTİVİTE	23
2.3.1. Karaciğer ve Sitokrom P450 Enzimleri Üzerine Etki	25
2.3.2. Mide Üzerine Etki	26
2.3.3. Deri Penetrasyonu Üzerine Etki	27
2.3.4. Antienflamatuar Etki	27
2.3.5. Antimikrobiyal Etki	29
2.3.6. Antispazmodik Etki	29
2.3.7. Antialerjik ve Antipruritik Etki	30
2.3.8. Anti-tümoral Etki	32
2.3.9. Mukoza Üzerine Etki	33
2.3.10. Diğer Etkiler	34
2.4. DROG-İLAÇ ETKİLEŞMESİ	35
2.5. KULLANILIŞI	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. BİTKİSEL MATERYAL	39

3.2. YÖNTEM	45
3.2.1. Farmakope Analizleri	45
3.2.1.1. Makroskobik Analiz	45
3.2.1.2. Mikroskobik Analiz	45
3.2.1.3. Kurutmada Kayıp	45
3.2.1.4. Kül Miktar Tayini	46
3.2.1.5. Kırılan Drog Tayini	47
3.2.1.6. Uçucu Yağ Eldesi	47
3.2.1.7. Uçucu yağın İnce Tabaka Kromatografisi(İTK) İle Analizi	47
4. BULGULAR	48
4.1. Farmakope Analizleri	48
4.1.1. Makroskobik Analiz	48
4.1.2. Mikroskobik Analiz	48
4.1.3. Kurutmada Kayıp	55
4.1.4. Total Kül Miktar Tayini	56
4.1.5. Kırılan Drog Miktar Tayini	57
4.1.6. Uçucu Yağ Miktarı	57
4.1.7. İnce Tabaka Kromatografisi(İTK) Sonuçları	58
4.1.8. Bitkisel Drogun Cins Tayini	59
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	60
6. ÖZET	63
7. SUMMARY	64
8. KAYNAKLAR	65
9. TEŞEKKÜR	76
10. ÖZGEÇMİŞ	77

ŞEKİLLER

Şekil 1 : <i>M. chamomilla</i> 'nın morfolojik yapısı	7
Şekil 2 : <i>Matricaria</i> türlerinin Türkiye'deki yayılışı	8
Şekil 3 : <i>Anthemis nobilis</i> 'in morfolojik yapısı	10
Şekil 4 : Terpenlerin biyosentez yolu	17
Şekil 5 : (-)- α -bisabololoksit A, (-)- α -bisabololoksit B, (-)- α -bisabolol	19
Şekil 6 : İTK Kromatogramı	58

RESİMLER

Resim 1 : <i>Matricaria chamomilla</i> bitkisi	4
Resim 2 : <i>Anthemis nobilis</i> bitkisi	4
Resim 3 : P1- Ankara numunesi	40
Resim 4 : P2- Nevşehir numunesi	40
Resim 5 : P3- Aksaray numunesi	41
Resim 6 : P4- Kayseri numunesi	41
Resim 7 : P5- Konya numunesi	42
Resim 8 : P6- Aksaray numunesi	42
Resim 9 : P7- Nevşehir numunesi	43
Resim 10 : P8- Ankara numunesi	43
Resim 11 : P9- Konya numunesi	44
Resim 12 : P10- Kayseri numunesi	44
Resim 13 : Filament Epiderması	49
Resim 14 : Anterin apendiksi ve Örtü tüyü	49
Resim 15 : Dilsı korollanın dış epiderması	50
Resim 16 : Salgı tüyü	50
Resim 17 : Dilsı korollanın iç epiderması	51
Resim 18 : Örtü tüyü	51
Resim 19 : Salgı tüyü	52
Resim 20 : Papil	52
Resim 21 : Brakte de odun boruları	53
Resim 22 : Stigma	53
Resim 23 : Ovaryum çeperi	54
Resim 24 : Polen taneleri.....	54

TABLÖLAR

Tablo 1 : <i>M.recutita</i> ve <i>A.nobilis</i> uçucu yağ bileşiklerinin karşılaştırılması	21
Tablo 2 : <i>M.recutita</i> ve <i>A.nobilis</i> diğer bileşiklerinin karşılaştırılması	22
Tablo 3 : Numunelere ait makroskopik bulgular	48
Tablo 4 : Numunelere ait bulgular	55
Tablo 5 : Numunelerdeki Kurutmada Kayıp Miktarları	55
Tablo 6 : Numunelere ait bulgular	56
Tablo 7 : Numunelerde Kül Miktarları	56
Tablo 8 : Numunelere ait bulgular	57
Tablo 9 : Numunelere ait uçucu yağ miktarları	57

KISALTMALAR

GMCA	[(Z)- ve (E)-2-beta-D-glikopiranosiloksi-4-metoksi sinnamik asit]
LC	Sıvı Kromatografisi (Liquid Chromatography)
NMR	Nükleer Magnetik Rezonans
BISA	(-)- α –bisabolol
HPLC	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography)
MS	Kütle Spektrometrisi (Mass Spectrometry)
GC	Gaz Kromatografisi (Gas Chromatography)
CHA	Kamazulen (Chamazulen)
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
LD50	Letal Doz
UV	Ultraviyole
WHO	Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
CYP1A2	Sitokrom
ADHD	Hiperaktivite ve dikkat bozukluğu (Attention – deficit hyperactivity disorder)
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
BHP	British Herbal Pharmacopoeia
BPC	British Pharmacopoeia Commission

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bitkisel tedavi son yıllarda önemli bir yükselişe geçmiştir. Bazı bitkiler bilimsel desteğin yoksunluğuna rağmen iyi bilinen terapötik etkilerinden dolayı tüketilmektedir ¹.

Chamomilla recutita (L.) Rauschert dünya genelinde çok iyi bilinen, dökümente edilmiş ilaç ve sağlık endüstrisinde yaygın olarak kullanılan ve ticareti yapılan önemli tıbbi bitkilerden biridir ²⁻⁶.

Avrupa Farmakopesi'nin yanında birçok farmakopelerde de kayıtlı olan *Chamomillae romanae flos* ve *Matricariae flos* droglarının elde edildiği 2 farklı cins bitki kayıtlıdır; *Matricaria* ve *Anthemis* ^{5,7}.

E.Sezik ve arkadaşları'nın Türkiye'de halk ilacı olarak kullanılan bitkiler üzerinde yaptıkları çalışmalarda, halk arasında *Matricaria chamomilla* bitkisinin yanında çeşitli *Anthemis*, *Chrysanthemum* ve *Tripleurospermum* türlerine de "papatya" adı verildiği tespit edilmiştir ⁸⁻¹⁰.

Türkiye'de doğal olarak yetişen 3 *Matricaria* türü bulunmaktadır. *Matricaria aurea*, *M. chamomilla* ve *M. macrotis*. *M. chamomilla*'nın 3 varyetesi bulunmaktadır; *chamomilla*, *recutita*, *pappulosa* ^{11,12}.

Matricaria chamomilla L. Güney ve Doğu Avrupa, Batı Asya, Kuzey Amerika ve Avusturalya'da doğal olarak yetişmektedir ^{13,14}.

Farmasötik ürünlerinin hazırlanması ve uçucu yağının elde edilmesi amacıyla İngiltere, Belçika, Fransa, Almanya, Macaristan, Romanya, Polonya, Bulgaristan, Eski Yugoslavya, Yunanistan. Arjantin ve Mısır' da geniş ölçüde kültürü yapılmaktadır ¹³⁻¹⁷ .

Matricaria türleri eski Mısır, Yunan ve Roma uygarlıklarında sedatif, antispazmotik ve antiromatizmal etkilerinden dolayı tedavide kullanılmıştır. Günümüzde ise topik olarak deri ve ağız enflamasyonlarında, dahilen gastrointestinal rahatsızlıklarda kullanılmaktadır ^{18,19} .

Ayrıca immunostimülan ve hiperaktivite tedavisinde antidepresan olarak etkinliği de belirtilmektedir ^{19,20} . *M. chamomilla* ve *Anthemis nobilis* halk arasında kanser, kolit, konvülsiyon, diyare, gut, hazımsızlık, uykusuzluk, bel ağrısı, siyatik ve diş ağrılarına karşı kullanılmaktadır ^{21,22} .

Türkiye'de *Matricaria* türleri üzerinde bazı çalışmalar yapılmıştır ^{10,22,23} .

Çalışmamızda Türkiye'de papatya olarak satılan bitkilerin;

- Botanik özellikleri, kimyasal yapısı, biyolojik aktivite çalışmaları ve kullanılışları ile ilgili bilgilerin derlenmesi.
- Piyasada papatya olarak satılan bitkilerin Avrupa Farmakopesi 6.0 (2008)'e uygunluğunun araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.BOTANİK KISIM

2.1.1. Bitkilerin Sistematikteki Yeri ⁵

Alem	:Plantae
Bölüm	:Spermatophyta
Altbölüm	:Angiospermae
Sınıf	:Dicotyledoneae
Takım	:Campanulatae (Campanulales)
Familya	:Asteraceae (Compositae)
Altfamilya	:Astereoideae (Tubiliflorae)
Cins	: <i>Matricaria</i> L.
	: <i>Anthemis</i> L.

2.1.2. Asteraceae (Compositae) Familyası

Asteraceae familyasında infloresans kapitulumdur; tabanında braktelerin oluşturduğu involukrum bulunur. Kapitulumdaki çiçekler ya hermafrodit veya tek eşeyli; aktinomorf veya zigomorftur ⁷.

Resaptakulum çıplak veya palea adı verilen dikensi yapılar taşır. Kaliks genellikle papus şeklindedir. Korolla var veya yoktur. Meyva aken şeklindedir.

Asteraceae familyası çiçekli bitkilerin en zengin en karmaşık familyasıdır. Yaklaşık bin kadar cinsi ve yirmi beş bin kadar da türü vardır. Ülkemizde ise 130 cins ve 1130 kadar türü bilinmektedir ²⁴.



www.chamomille.co.uk

Resim 1: *Matricaria chamomilla* bitkisi



www.chamomille.co.uk

Resim 2: *Anthemis nobilis* bitkisi

2.1.3. *Matricaria* L. cinsi

Bir yıllık bitkilerdir. Gövde dik veya tırmanıcı, genellikle dallara ayrılmış ve yapraklıdır. Yapraklar 2-3 pinnatisekt. Çiçek durumu kapitulum, her dalın ucunda bir tane; kapitulum radyat ve heterogam veya diskoit ve homogam, involukrum taşımakta. Involukrum brakteleri imbrikat 2-3 sıralı. Resaptakulum çıplak, olgunlukta koni şeklinde; dilsî çiçekler (varsa) beyaz, disk şeklindeki çiçekler (tüpsü çiçeklerin bütünü) sarı. Akenler az veya çok teret, 3-10 arası kabartı şeklinde damarlı, papus yok veya koronat şeklinde ^{10,12,24}.

Türkiye'de yabani 3 *Matricaria* türü yetiştiği bilinmektedir.

- 1) *Matricaria chamomilla*
- 2) *Matricaria macrotis*
- 3) *Matricaria aurea*

Matricaria chamomilla'nın 3 varyetesi vardır.

Matricaria chamomilla var. *chamomilla*

Matricaria chamomilla var. *pappulosa*

Matricaria chamomilla var. *recutita*

2.1.3.1. *Matricaria* Türlerinin Ayrımı ¹¹

1. Kapitulum radyat
 2. Çıplak bitkiler; Akenler yaklaşık 0.75 mm.....1. *chamomilla*
 2. Tüylü bitkiler; Akenler yaklaşık 1.5-2 mm.....2. *macrotis*
1. Kapitulum diskoit.....3. *aurea*

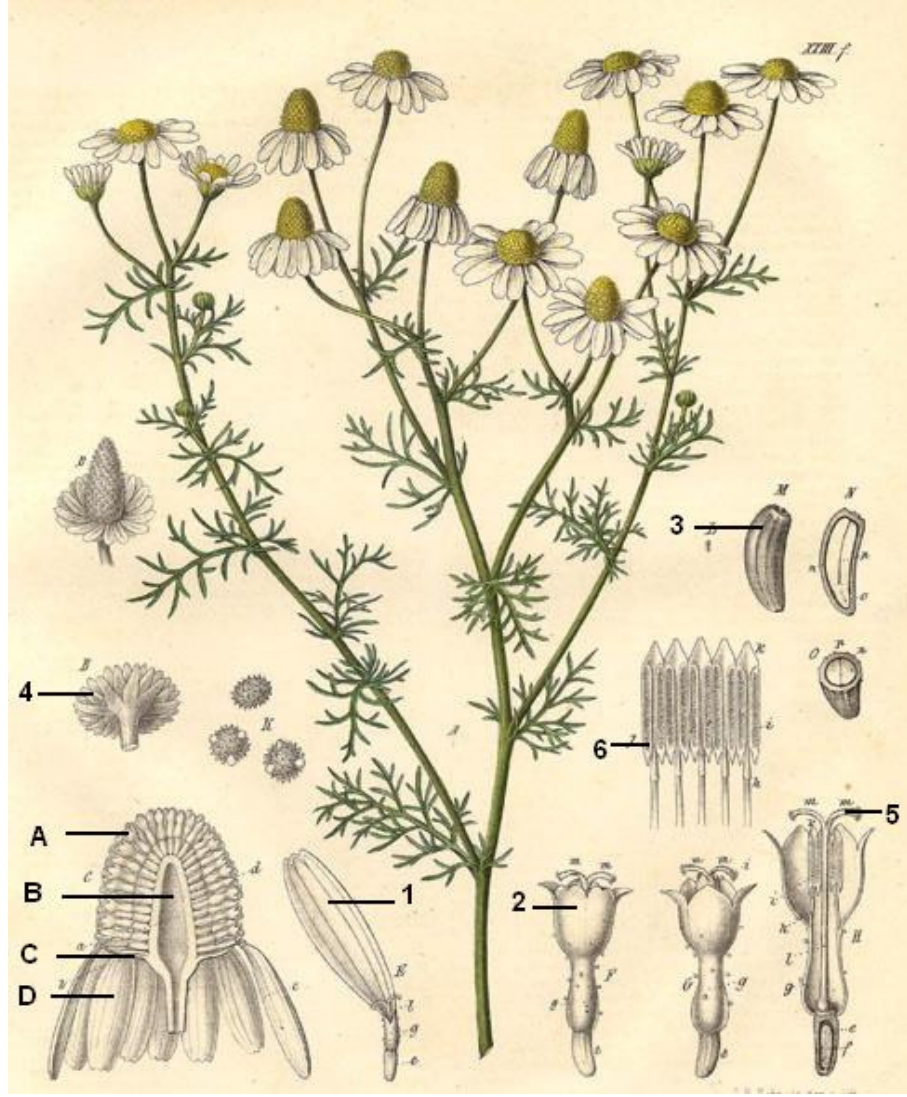
2.1.3.2. *Matricaria chamomilla* L. ¹¹

10–45 cm boyundadır, çıplak. Alt yaprakları 5–7 cm çıplak ve oblong şeklinde uzanır. Kapitulum genellikle tek, bazen subkorimbus. İnvolukrum ilk önce 5–6 mm daha sonra 8 mm'ye kadar çıkar. Brakteler oblanseolat, obtus veya akut. 2.5–3,5 mm uzunluğunda. Dilsî çiçekler 12–15 kadar her biri 4–8 mm, tüpsü çiçekler 1.25–1,5 mm uzunluğunda. Akenler kahverengi, 0.75 mm boyunda, yüzeyinde 5 kabartı mevcut. Reseptakulumun içi boştur.

2.1.3.2.1. *Matricaria chamomilla*'nın Varyetelerinin Ayrımı ^{11,24}

1. Akenlerin en azından bazıları korona taşır.
 2. Sadece dilsî çiçeklerin akenleri korona taşır... var. *chamomilla*
 2. Dilsî ve tüpsü çiçekler koronalı.....var. *pappulosa*
1. Akenler çıplak ve koronasız..... var. *recutita*

M. chamomilla'nın morfolojik yapısı Şekil 1'de verilmiştir.



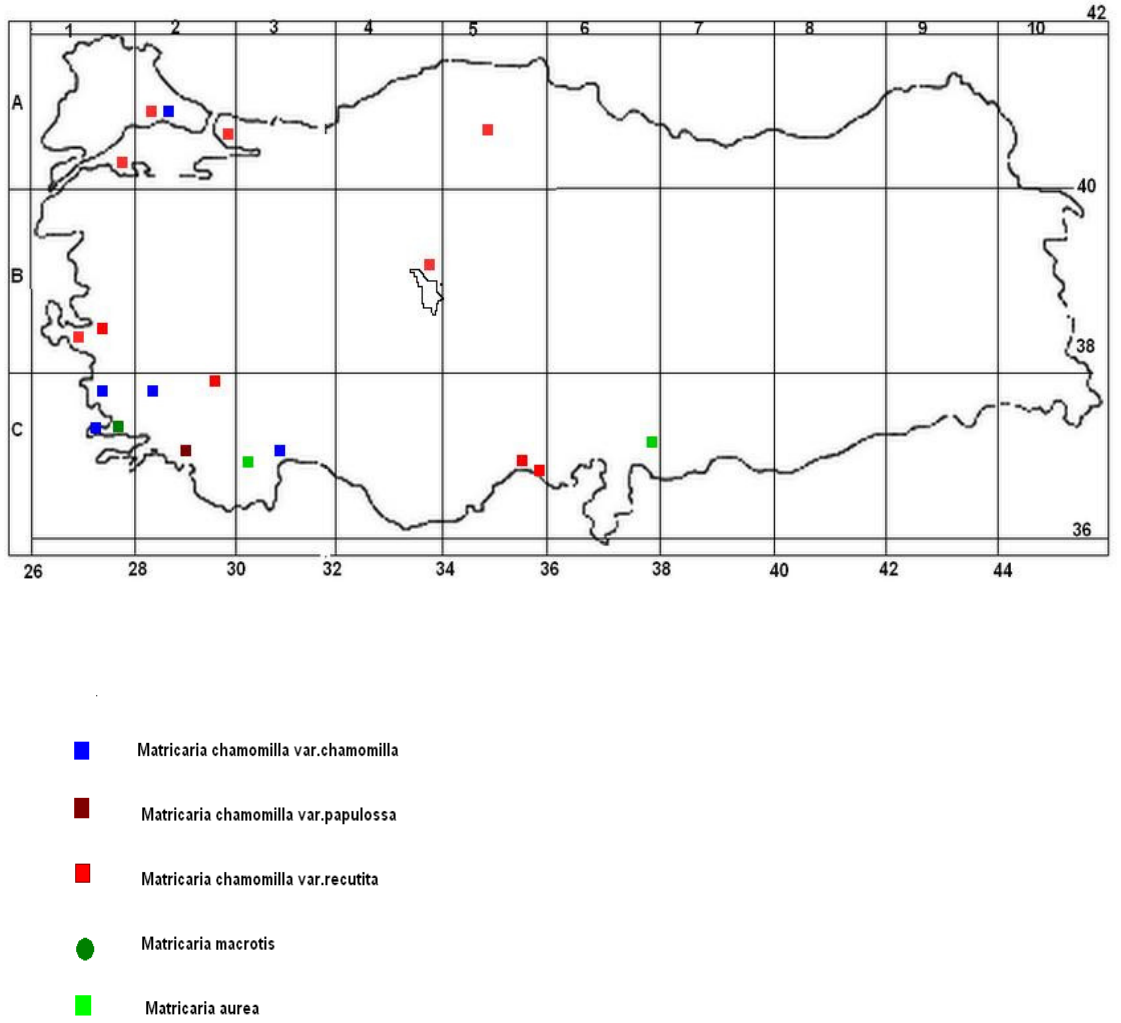
www.nwbotanicals.org

Şekil 1: *M. chamomilla*'nın morfolojik yapısı

- | | | | |
|---|---------------------|---|---------------------|
| A | : Tüpsü çiçek | 1 | : Dilsi çiçek |
| B | : Reseptakulum | 2 | : Tüpsü çiçek |
| C | : İnvolutrum brakte | 3 | : Aken |
| D | : Dilsi çiçek | 4 | : İnvolutrum brakte |
| | | 5 | : Stigma |
| | | 6 | : Stamen |

2.1.3.3. Türkiye'deki *Matricaria* Türlerinin Yayılışı ¹¹

Türkiye'de doğal olarak yetişen *Matricaria* türlerinin yayılışı şekil 2'dedir.



Şekil 2: *Matricaria* türlerinin Türkiye'deki yayılışı

2.1.3.3.1. *Matricaria chamomilla* ¹¹

2.1.3.3.1.1. *Matricaria chamomilla* var. *chamomilla*

A2(E) İstanbul: Cendere, 19 iv 1919, B.Post. C1 Muğla: Bodrum, Güllek 10 m, D. 40931. Aydın: Söke, Ege 407. C2 Aydın: Sultanhisar, 30 m, D.25592. C3 Antalya: Antalya'nın 5 km Kuzey Batısı, 50 m, It. Leyd. 1959: 295.

2.1.3.3.1.2. *Matricaria chamomilla* var. *papulosa*

C2 Muğla: Muğla'dan Fethiye'ye 90 km, 40m. Hub.-Mor. 16838.

2.1.3.3.1.3. *Matricaria chamomilla* var. *recutita*

A1(A) Balıkesir: Marmara Adası, A.Baytop (ISTE 13716). A2(E) İstanbul: Büyük Çekmece, Bauer, Fitz & Spitz, 2817. A2(A) Kocaeli: İzmit'in 40 km batısı, 20 m, Sorger 70–1–2. A5 Kastamonu: Tosya, Sint.1892: 3901. B1 İzmir: Salhane, 21 iv 1960, Zeybek. B4 Ankara: Tuz Gölü'nün Kuzey sahili 900 m, McNeill 316. C1 İzmir: Selçuk Belevi, Oflas 60. C2 Denizli: Pamukkale, c.Denizli'nin 10 km kuzeyi, 300 m Sorger 65–14–46. C5 İçel: Gözlükule, Tarsus, Deaver T81. Adana : Karataş,s.l., Buttler 12910.

2.1.3.3.2. *Matricaria macrotis*

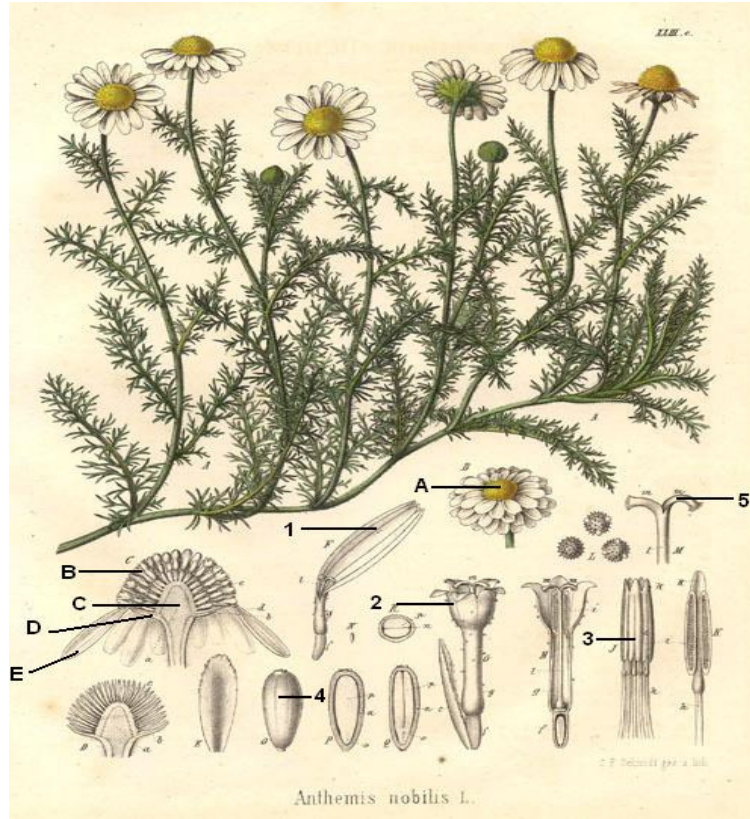
C1 Muğla: Bodrum, Muşgebi-Karatoprak yönü, 50–100 m, D. 40984.

2.1.3.3.3. *Matricaria aurea*

C3 Antalya: Mira, Forbes 388. C6 Gaziantep/Şanlıurfa: Birecik, Zeytin bahçe, Sint. 1888:342

2.1.4. *Anthemis nobilis* ¹¹

Çok yıllık bitkilerdir. Genel görünümü papatyaya benzer. Gövde prokumbent. Yapraklar alternat, bipinnat parçalı, tüylü veya çıplak. Kapitulum 8–20 mm çapında, tabanında çok sıralı braktelerden oluşan bir involukrum bulunur. Resaptakulum konimsi olup içi doludur. Dilsî çiçekler, beyaz veya soluk, lanseolat. Alt durumlu ovaryum (inferior ovaryum), filiform şeklinde ve stigma iki eşit parçalı. Tüpsü çiçekler 5 dişli, sarı. Stamen, 5, korollaya bağlı ve singenezik. Ginekeum dilsî çiçeklere benzer.



www.meemelink.com

A	: Kapitulum	1	: Dilsî çiçek
B	: Tüpsü çiçek	2	: Tüpsü çiçek
C	: Reseptakulum	3	: Stamen
D	: İnvolumbrum brakte	4	: Aken
E	: Dilsî çiçek	5	: Stigma

Şekil 3: *Anthemis nobilis*'in morfolojik yapısı

2.1.4.1. Türkiye'deki *Anthemis nobilis*'in Yayılışı

İstanbul'da Grisebach tarafından yayılımı olduğu bildirilmiştir.

2.1.5. *Anthemis cretica* ¹¹

Kısa rizomlu çok yıllık bitkilerdir. Gövde dekumbent, 10 - 30 cm boyunda. Yapraklar pinnatisekt genellikle 3 parçalı 5 cm civarındadır. Kapitulum radyat veya diskoit. İnvolukrum genellikle 0.70 -1.5 cm boyunda. Reseptakulum olgunlukta konik. Palea lanseolat, dilsî çiçekler 0.5 - 1.25 cm eliptik.

2.1.6. Türkiye'de Papatya Olarak Bilinen Bitkiler

E.Sezik ve arkadaşları'nın Türkiye'de halk ilacı olarak kullanılan bitkiler üzerinde yaptıkları çalışmalarda, halk arasında *Anthemis cretica*, *Pseudocotula wildemanniana*, *Chrysanthemum coronarium* ve *Tripleurospermum monticolum*'a sadece "papatya" adı verilirken, *Anthemis nobilis*'e "Alman papatyası" *A. cotula*'ya "patiska çiçeği" *A. austriaca*'ya "kelemlî", "Akbabatça", "Koyungözü papatya" adları da verildiğini, ayrıca; "mayıs papatyası, adi papatya, papatça, kelkız çiçeği, akbaba, akbabacca, akbabac, akbubeşce, babucca, akbubaç, bebisce, bobaçce, boğaz çiçeği, bubaçca, bubeççe, bubeşce, tıbbi papatya, beyaz papatya, sarıpapatya, kuzugözü papatya, akbaş otu" isimleri verildiğini tespit etmişlerdir ²⁴.

Bitkilerin Diğer Dillerdeki Adları

Matricaria chamomilla: (Mayıs papatyası, adi papatya); Kamille (Almanca), Camomille (Fransızca), Chamomile (İngilizce)

Anthemis nobilis: (Roman papatyası); Romische kamille (Almanca), Camomille romanie (Fransızca), Sweet chamomile, English chamomile (İngilizce)

Bitkilerin Sinonimleri ^{25,26}

Matricaria chamomilla L.; *Matricaria recutita* L., *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, *Chamomilla chamomilla* (L.) Rydb, *Matricaria suaveolens* L.

Anthemis nobilis L.; *Chamaemelum nobile*

2.1.7. Bitkilerden elde edilen droglar ⁷

Birçok farmakopede kayıtlı olan çok geniş kullanım yeri olan ve sık kullanılan 2 tane papatya çiçeği vardır: *Chamomillae romanae flos*, *Matricariae flos*.

2.1.7.1. *Matricariae flos* (Alman Papatya Çiçeği) ⁷

Matricaria recutita L. [*Chamomilla recutita*(L) Rauschert] bitkisinin kurutulmuş çiçek başlarıdır. Karakteristik kokusu vardır. İnvolukrum, 1–3 sıra imbrikat şeklindeki braktelerden oluşur. Reseptakulum elongate-koniktir. 12–20 kadar beyaz dilsî çiçekler ve birkaç düzine sarı merkezi tüpsü çiçeklerden oluşur.

BHP 1983, BHP 1990, BPC 1949, Martindale'nin 30. baskısında, Avusturya, Mısır; Avrupa, Fransa, Almanya, Macaristan, İtalya, Hollanda, Romanya, Rusya, İsviçre ve Yugoslavya farmakopelerinde yer alır.

2.1.7.2. *Chamomillae romanae flos* (Roman Papatya Çiçeği) ⁷

Chamaemelum nobile (L) All. *Anthemis nobilis* L. Bitkisinin kültürü yapılan iki varyetesinin kurutulmuş çiçek başlarıdır. Kuvvetli karakteristik kokusu vardır. Çiçek başları beyaz, sarımsı-gri renklidir; katı konik şeklindeki reseptakulum üzerine tek yarım küre şeklinde kapitulum oluşmuştur. Küçük palealar mevcuttur.

BHP 1983, BHP1990; BPC 1954; Martindale'nin 30. baskısında ayrıca Avusturya, Avrupa, Fransa, Almanya, İtalya, Hollanda ve İsviçre farmakopelerinde de yer alır.

2.2. FİTOKİMYASAL KISIM

Papatyanın bileşiminde başlıca kumarinler, flavonoidler, uçucu yağlar ve diğer maddeler bulunmaktadır. Bu bileşiklerin üzerinde birçok kimyasal ve biyokimyasal çalışmalar yapılmıştır. Bunların herbiri ayrı gruplar halinde değerlendirilecektir.

2.2.1. Kumarin Bileşikleri

Matricaria recutita'dan elde edilen droğun ana kumarin bileşiği herniarin (3-metoksi kumarin)'dir ^{27,28}. GMCA, herniarin kumarinin glikozidik prekürsörüdür. *Matricaria recutita*'da doğal bileşikler olarak tanımlanmıştır.(E)-izomeri daha baskındır ²⁹. Z-formu stabil değildir ve dolayısıyla E- konfigürasyonuna dönüşme eğilimindedir. Çift bağ yan zincirinin E-Z izomeri ışıktaki ortaya çıkar ki bunda glikoz yardımcıdır. Z-izomeri, spesifik bir enzim olan β -glikozidaz tarafından droğun kurutulması esnasında hidroliz edilir. Daha sonra kendiliğinden herniarine laktonize olur ^{28,30}. Antimikrobial, antifungal, zayıf antispazmodik ve belirgin anti-enflamatuar etkiler gösterir ³⁰

Bir kumarin bileşiği olan Umbelliferon (7-hidroksi kumarin), *Matricaria recutita*'nın bir stres metabolitidir ²⁹. Umbelliferonun biosentezi umbellik asit (2,4- dihidroksi-trans-sinamik asit)'ten başlayabilir veya herniarinin demetilasyonu yoluyla elde edilebilir. Bitkilerde bu demetilasyon sinamat 4-hidroksilaz tarafından katalizlenir ³¹.

Papatyada salisilik asit kumarin metabolitlerinin değişimini indükler. 18 haftalık papatya rozet yapraklarına salisilik asit uygulanmasıyla kumarin içeriğinin değiştiği görülmüştür. Salisilik asitin kültür ortamına eklenmesinden 24 saat sonra papatya yapraklarında biriktiği kanıtlanmıştır. Papatya yapraklarında GMCA azalmış, herniarin artmıştır. Umbelliferonun artması uygulamadan 72 saat sonra pik ile gözlenmiştir.

Kökte salisilik asit konsantrasyonunun artması ile umbelliferon üretimi artar ve 72 saat sonra en yüksek miktara ulaşır. Ayrıca CuCl_2 ilavesi ile 24 saat sonra maksimum düzeye ulaşır. CuCl_2 tarafından oluşturulan abiyotik stres gelişiminden 12 saat sonra yapraklarda umbelliferon gözlenmiştir. 48 saatte bu yükselme yaklaşık 10 katına çıkmış, aynı zamanda GMCA'da azalma herniarinde artış olmuştur. Bitki abiyotik strese ve patojene maruz kaldıktan kısa bir süre sonra çok hızlı bir şekilde fitoaleksinler sentezlenirler. Fitoaleksinler orta dereceli bazen de güçlü antimikrobiyal etkili kimyasal bileşiklerdir ³².

2.2.2. Flavonoitler

Flavonoitler fenilbenzopiran yapısında olup genellikle ozlarla konjuge olurlar. Tüm damarlı bitkilerde bulunurlar. Bitkiler aleminde yayılmış olan sarı pigmentlerdir. Flavonoitlerin birçok biyolojik aktiviteleri tespit edilmiştir. Bunlar arasında antienflamatuvar, antioksidan, antihepatotoksik, antiviral aktiviteleri iyi bilinenleridir ve yine damar koruyucu ve spazmolitik etkileri vardır ³³⁻³⁶.

Matricaria chamomilla çiçekleri üzerinde yapılan bir çalışmada apigenin (5.7.4'-trihidroksiflavon) ve glikozitleri başlıca flavonoitler olarak bulunmuştur. Ayrıca apigetrin, apiin, luteolin, kersetin, kersimeritrin ve rutin gibi 36 adet flavonoit tespit edilmiştir ^{16,36-39}.

Matricaria çiçekleri üzerinde HPLC, LC, MS yöntemleri ile yapılan bir çalışmada apigenin glikozitleri olan apigenin-7-O-glikozit teşhis edilmiştir ⁴⁰.

Matricaria bitkisinin kurutulmuş dilsı çiçekleri ile yapılan bir çalışmada apigenin glikozitlerinin % 7-9'unun apigenin-7- glikozit ve asetat karışımı olduğu ¹³ C-NMR yöntemiyle tespit edilmiştir ¹³.

A. Ahmed ve Abou'nun *Matricaria aurea*'nın toprak üstü kısımları üzerinde NMR yöntemi ile yapılan çalışmasında 3 yeni bisabolen türevi ve asetilen yapısında bir madde tespit edilmiştir ⁴¹.

1,2,3,6,7- pentahidroksi-bisabol-10(11)-en

1,2,3,6,7-pentahidroksi-1-asetoksi-bisabol-10(11)-en

1,2,3,6,7-pentahidroksi-2-asetoksi-bisabol-10(11)-en

-(E)-3,4-dihidroksi-2-(heksa-2,4-diyiniliden)-1,6-dioksaspiro-(4,5) dekan

Aynı çalışmada seskiterpenler, flavonoidler, kumarinler ve spiroeterlerin bulunduğu bildirilmiştir.

2.2.3. Uçucu Yağ

Papatya yağı, *Matricaria recutita*'nın taze veya kurutulmuş çiçeklerinden buhar distilasyonu yoluyla elde edilen mavi renkli uçucu yağdır. Uçucu yağı karakteristik, kuvvetli bir kokuya ve acı aromalı bir tada sahiptir. Distilasyon esnasında seskiterpen lakton olan matrisin uçucu yağta mavi rengi veren kamazulene dönüşür ^{16,42-44}.

Herniarin uçucu yağda bulunmazken ekstrede mevcuttur. Daha çok reseptakulumda bulunan spiroeterler uçucu yağda cis ve trans disikloeterler olarak bulunurlar ²⁶.

Tüm uçucu yağlarda olduğu gibi papatya uçucu yağının da bitkinin yaşına, botanik tipine, hasat zamanına ve çevresel koşullara bağlı olarak bileşiminde farklılıklar vardır ^{45,46}.

İki tip uçucu yağ vardır:

- Yüksek miktarda bisabolol oksitler taşıyan uçucu yağ
- Yüksek miktarda (-)- α -bisabolol taşıyan uçucu yağ

Uçucu yağın kimyasal yapısının büyük bir kısmını izopren molekülünden meydana gelen terpenler oluşturur. Uçucu yağında α -bisabolol, kamazulen, bisabolol oksit gibi 28 terpen teşhis edilmiştir ¹⁶ .

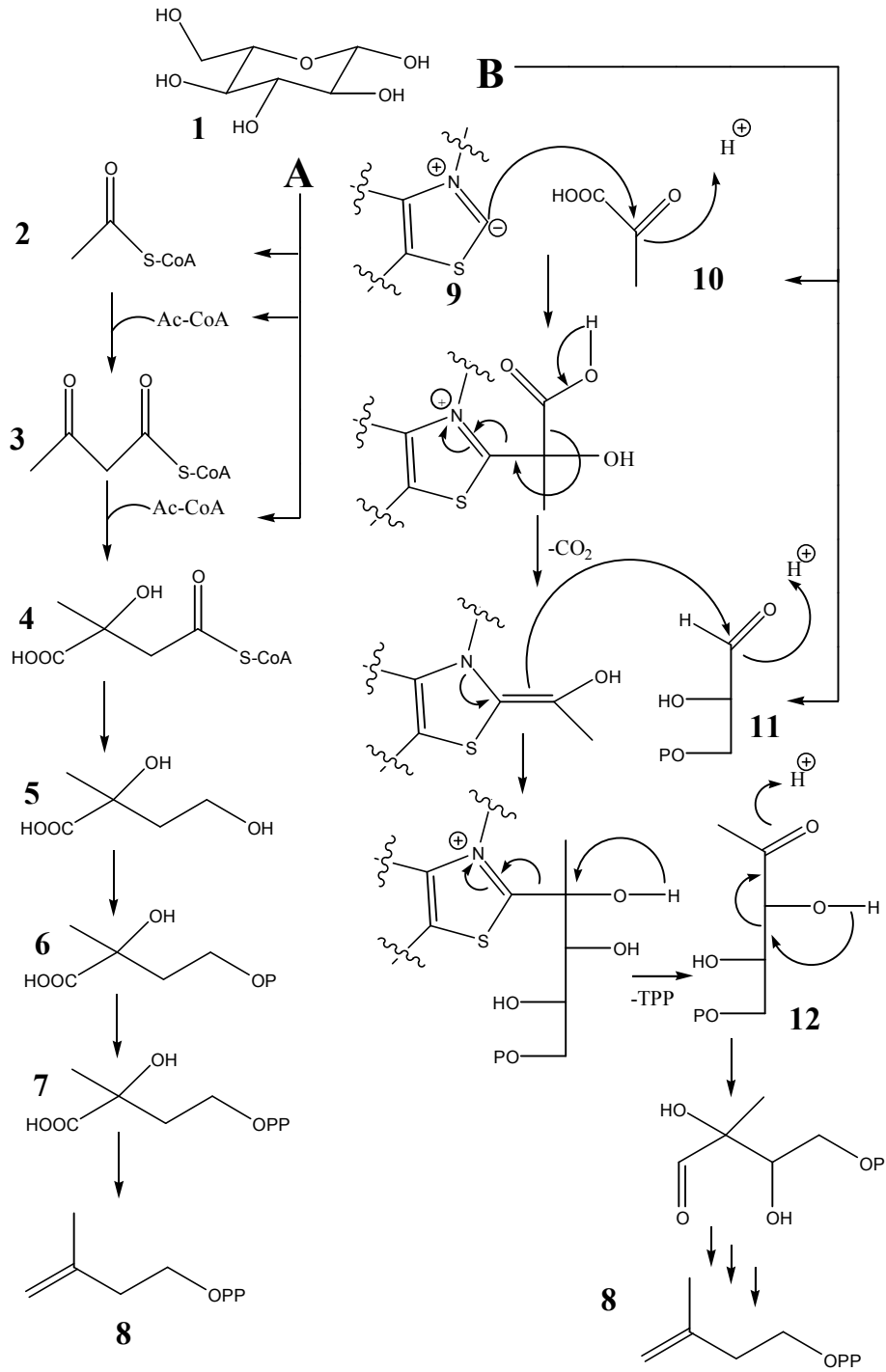
Cezayir’de toplanan *M. chamomilla*’nın üzerinde yapılmış çalışmada elde edilen sonuçlar Odes manolit seskiterpen ve bir glikozil monoterpenin varlığını göstermektedir. Bu bileşimler yabani yetişen bitkilerin kemotaksonomik kimyasal sınıflandırılması bakımından önem arz etmektedir. Çünkü bu tip laktonlar diğer *Matricaria* türlerinde şu ana kadar birlikte bulunmamıştır. Matricolon ve kamolol bileşimler yeni dihidroridentin ve hidroksiarboresil bileşimler ise bu cinsten ilk defa izole edilmiştir ¹⁵ .

Terpenler sekonder metabolitlerin en geniş grubunu teşkil eder. İzopren molekülünün prekürsörü olan İzopentenil difosfat (IPP)’in biyosentezi ise iki yoldan gerçekleşir.

1) Mevalonik asit yolu (A)

2) Trioz/Piruvat yolu (B)

Terpenlerin biyosentez yolu şekil 4’te verilmiştir.



Şekil 4: Terpenlerin biyosentez yolu

1. glikoz, 2. asetil-Coenzim A (CoA), 3. asetoasetil-CoA, 4. hidrosimetil glutaril-CoA, 5. mevalonik asit, 6. mevalonik asit fosfat, 7. mevalonik asit difosfat, 8. izopentenil difosfat, 9. tiamin difosfat, 10. piruvat, 11. gliseraldehit-3-fosfat, 12. 1-dezoksi-ksiluloz-5-fosfat.

Türkiye’de yetişen *Matricaria chamomilla* türlerinden elde edilen uçucu yağların rengi genellikle sarıdır ve kamazulen içermez ¹³.

Dünyada uçucu yağın taşıdığı kamazulen ve (-)- α -bisabolol miktarını artırmak için bitkinin kültürleri yapılmaktadır ⁴⁷. Ayrıca α -bisabolol elde etmek için çok yüksek oranda bu maddeyi taşıyan *Vanillosmopsis erythropappa*’nın uçucu yağından (%3) yararlanılmaktadır; fakat Jellinek’e göre papatyadan α -bisabolol eldesi *V.erythropappa*’ya göre daha ekonomiktir. Tüm uçucu yağlarda olduğu gibi papatya uçucu yağı da bitkinin yaşına, genotipine, hasat zamanına ve çevresel koşullara bağlı olarak bileşiminde farklılıklar gösterir. Herniarin uçucu yağda bulunmazken ekstrede mevcuttur. Daha çok reseptakulumda bulunan spiroeterler uçucu yağda cis ve trans disikloeterler olarak bulunurlar ²¹.

Kemotip

Bazı çalışmalarda papatya türlerinden elde edilen uçucu yağların taşıdıkları maddelere bağlı olarak kemotiplere ayrılabilceği belirtilmiştir ^{42,48}.

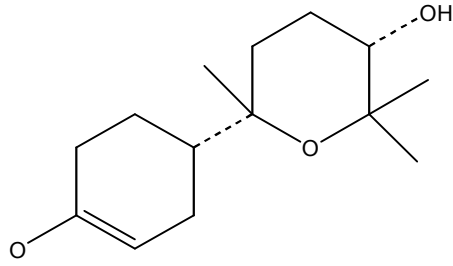
H. Schilcher tarafından değişik uçucu yağlarda yaptığı çalışmada 4 kemotip tespit etmiştir ⁴⁸. Kemotipin belirlenmesinde rol alan maddelerin formülleri Şekil 5’de verilmiştir.

Kemotip A : (-)- α -bisabololoksit A

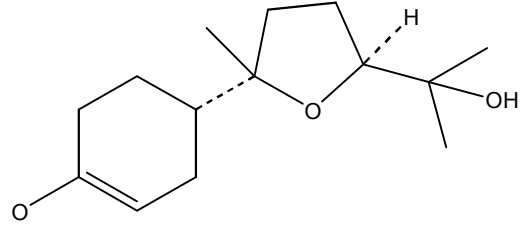
Kemotip B : (-)- α -bisabololoksit B

Kemotip C : (-)- α -bisabolol

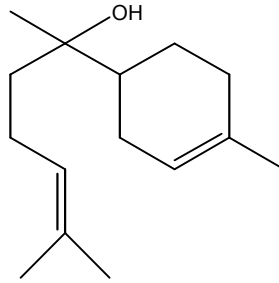
Kemotip D : (-)- α -bisabololoksit A: (-)- α -bisabololoksit B: (-)- α -bisabolol
(1:1:1)



bisabololoksit A



bisabololoksit B



(-)-alfa-bisabolol

Şekil 5: (-)- α -bisabololoksit A, (-)- α -bisabololoksit B, (-)- α -bisabolol

Değişik ülkelerde elde edilen uçucu yağların kimyasal yapısının incelendiği bir çalışmada Türkiye, Arnavutluk, Mısır, Güney ve Doğu Avrupa uçucu yağlarının Kemotip A'ya; Güney Amerika uçucu yağının Kemotip B'ye ve İspanyol uçucu yağının Kemotip C'ye ait olduğu bildirilmiştir ⁴².

T. Omoto ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kültür *Anthemis nobilis* uçucu yağı üzerinde birçok fitokimyasal çalışmalar derlenmiş, belirlenen 100'den fazla maddenin %65'ini anjelatlar %30'unu da izobutil anjelatın oluşturduğu belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada Fauconnier ve arkadaşları kültür ve doku kültürü ile elde edilen *Anthemis nobilis* uçucu yağının bileşenleri bakımından farklılıklar olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada doku kültürü uçucu yağında anjelat ve geranil izovalerat

bulunduğu, buna rağmen kùltür uçucu yağında daha fazla anjelat bulunurken geranil izovalerat bulunmadığı rapor edilmiştir ¹⁸.

M. Ganzera ve arkadaşları *Matricaria recutita* uçucu yağı üzerinde yaptıkları çalışmada bileşimin %75'inden fazlasının bisabolol oksit A ve B (%27,0), bisabolol B (%27,5), α -bisabolol (%6,6), farnesen (%4,5), kamazulen (%3,5), cis-spiroeter (%6,1), trans-spiroeter (%0,6) olduğunu belirtmişlerdir ³³.

G. Gül'ün GS-MS ile yaptığı çalışmada *Matricaria chamomilla* var. *recutita* uçucu yağında major maddeler olarak (-)- α -bisabololoksit A, (-)- α -bisabololoksit B, (-)- α -bisabolonoksit A, (E)- β -farnesen, dekanolik asit, spatunelol tespit etmiş ve bitkinin kemotip A grubuna dahil olduğunu belirtmiştir ²⁴.

Yapılan bir çalışmada *M. recutita* yağının kemotipleri üzerinde yapılan bir çalışmada 3 kemotip belirlenmiştir ²¹.

- α -bisabolol Kemotipi: α -bisabolol (%45), bisabolol oksit A (%10), bisabolol oksit B (%18)
- Bisabolol oksit A Kemotipi: bisabolol oksit A (%40), α -bisabolol (%10), bisabolol oksit B (%8)
- Bisabolol oksit B Kemotipi: bisabolol oksit B (%45), α -bisabolol (%9), bisabolol oksit B (%10)

M. recutita ve *A. nobilis* Bileşiklerinin Karşılaştırılması ^{21,24}

M. recutita ve *A. nobilis* uçucu yağ bileşiklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de diğer maddelerin karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Uçucu yağ içerisinde bulunan maddeler	<i>M. recutita</i>	<i>A. nobilis</i>
azulen	+	+
kamazulen	+	+
bisabolon	+	+
borneol	+	+
α -kubeben	+	+
farnesen	+	+
germakren	+	+
γ -terpinen	+	+
p-simen	+	+
α -pinen	+	+
izobutil butirat	-	+
izoamil anjelat	-	+
3- Metilpentil anjelat	-	+
α -terpinen	-	+
terpinolen	-	+
antemol	-	+
β -pinen	-	+
β -bisabolon	-	+
humulen	-	+
limonen	-	+
α -terpinen	-	+
anjelat	-	+
tiglat	-	+
α -bisabolol	+	-
α -bisabolol oksit	+	-
α -bisabolon oksit A	+	-
Δ -3 karen	+	-
α -murolen	+	-
spatulenol	+	-
tujon	+	-
geraniol	+	-
kamomillol	+	-
umbelliferon	+	-
Δ -kadinen	+	-

Tablo 1: *M. recutita* ve *A. nobilis* uçucu yağ bileşiklerinin karşılaştırılması

Diğer maddeler	<i>M. recutita</i>	<i>A. nobilis</i>
kafeik asit	+	+
poliasetilen	+	+
tanen	+	+
triakotan	+	+
apigenin	+	+
luteolin	+	+
rutin	+	+
matrikarin	+	-
matrisin	+	-
ksantoksilin	+	-
aksillarin	+	-
spinasetin	+	-
askorbik asit	+	-
kaprik ve kaprilik asetatlar	+	-
yağ asitleri	+	-

Tablo 2: *M. recutita* ve *A. nobilis* diğer bileşiklerinin karşılaştırılması

Alman papatya yağı daha yüksek kamazulen konsantrasyonuna bağlı olarak koyu mavi renge, roman papatya yağı ise çok açık maviden sarıya kayan bir renge sahiptir.

2.3. BİYOLOJİK AKTİVİTE

Papatya antik Roma'dan beri sedatif, antispazmodik ve antiromatizmal etkilerinden dolayı kullanılagelmiştir ⁵. Şimdi ise topikal olarak deri ve ağız enflamasyonlarında; dahilen gastrointestinal rahatsızlıklarda (spazm ve enflamasyon) kullanılmaktadır. Ayrıca, sedatif, hipnotik, analjezik ve immünostimülan etkileri de belirtilmektedir ¹⁹.

M. recutita ve *A. nobilis* Avrupa konseyi tarafından gıdalarda, alkollü ve alkolsüz içeceklerde doğal tatlandırıcı (kategori N2) amacıyla kullanılmak üzere listeye alınmıştır ^{3,19,49}.

Papatya yağında bulunan spiroeterler antispazmodik ve antienflamatuvar etkilere sahiptir ²¹.

M. recutita ve *A. nobilis* karminatif, antiemetik, antispazmodik, hafif sedatif, dismonere ortak etkileridir. Bunların dışında *M. recutita* hazımsızlık, deri hastalıkları, antienflamatuvar, yara iyileştiri, saç rengi açmada, antiülser, antiviral, antiseptik, hemoroid, mastitis, bacak ülseri, diyare gibi durumlarda, *A. nobilis* anoreksia da kullanılır ^{2, 13,19,49}.

Azulen antienflamatuvar özelliğinden dolayı kozmetik preparatlarında yer alır ¹⁴.

M. recutita ve diğer bitkilerin uçucu yağlarında bulunan (-)- α -bisabolol dermatolojik ve kozmetik preparatların bir bileşiği olarak traş sonrası formülasyonlarda, el ve vücut losyonlarında, koltuk altı deodoranlarda, dudak rujlarında, güneş bakım ürünleri ve spor ürünlerinde geniş ölçüde kullanılmaktadır.

Ayrıca antienflamatuvar, analjezik, antibiyotik ve gastroprotektif etkilerinin olduğu belirtilmektedir⁵⁰.

Papatya; geleneksel olarak ülser, egzema, yara iyileştirme, gut, yanıklar, diş ağrısı, çürükler, pamukçuk, siyatik, romatizmal ağrı, bel ağrısı, hemoroid, pişik, topuk çatlaması, uykusuzluk, hazımsızlık, diyare, kolit, su çiçeği, göz ve kulak enfeksiyonları, çocuklarda ateş düşürme, gaz giderme ve bayanlarda adet sancılarına karşı asırlar boyu kullanılmıştır^{36, 38, 51, 52}.

Günümüzde bilimsel olarak ise soğuk algınlığı, diyare, egzema, gastrointestinal şikâyetlerin giderilmesi, hemoroid, enflamasyon, osteoporoz, uykusuzluk, boğaz ağrısı ve kanserli hastaların yaşam kalitelerinin artırılmasında papatyanın etkili olduğu tespit edilmiştir³⁸.

Matricaria chamomilla L.var. *recutita*(L.) Grierson infüzyon halinde ise; öksürük, astım, bronşit, mide ağrısı, soğuk algınlığı, grip, böbrek taşı, boğaz ağrısı, ağız yarası, ağız kokusu ve vajinitte kullanılır⁵³.

E. Sezik ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda bitkinin deri hastalıkları tedavisinde ve dekoksasyon halinde karın ağrılarına karşı, ayrıca ekspektoran etkisinden dolayı da kullanıldığı rapor edilmiştir^{9,54}.

Matricaria'nın aktif maddeleri, bitkinin hasat zamanına bağlı olarak kalitatif ve kantitatif çeşitlilik göstermektedir¹. Tıbbi amaçla kullanılması için sonbaharda ekiminin yapılması ve çiçeklenme evresinde (Mayıs, Haziran) toplanması gerekmektedir¹⁷.

Matricaria, tentür ve ekstre gibi farmasötik formülasyonlarda ve bitkisel çaylarda kullanılmaktadır⁵⁵.

2.3.1 Karaciğer ve Sitokrom P450 Enzimleri Üzerine Etki

Sitokrom P450, 50'den fazla farklı proteinlerden oluşan bir gruptur. İlaçların ve diğer ksenobiotiklerin oksidatif metabolizmasını yürüten enzimlerdir. CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4 gibi birçok izoformları vardır ²⁷.

Seçilmiş 4 insan sitokrom P450 enzimleri (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4) üzerinde papatya yağının ve majör bileşenlerinin inhibitör etkisi araştırılmıştır. Kamazulen, cis-spiroeter ve trans-spiroeter CYP1A2 enziminin kuvvetli inhibitörleri olarak görülmüştür. Bu 3 bileşen CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 enzimlerini daha az inhibe ettiği belirtilmiştir ³³.

1997 yılında yapılan bir çalışmada Gayazulenin sıçanlarda, bazı sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesini inhibe ettiği, sitokrom P450 enziminin aktivitesini in-vivo olarak daha az inhibe etmesine rağmen in-vitro olarak daha etkin olduğu bildirilmiştir ⁵⁶.

Sitokrom P450 izoformları karaciğer karsinojenlerini ve parasetamol, d-pulegon gibi hepatotoksinleri aktive ettiği, Sitokrom P450'nin aktivitesini inhibe eden herhangi bir maddenin karaciğer dejenerasyonuna karşı hepatoprotektif olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada kamazulen'in sıçan karaciğerinde lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği saptanmıştır ²¹.

Lipit peroksidasyon sürecinde serbest radikaller oluşmakta ve bunlarda DNA ve proteine bağlanabilmektedirler. Bunun sonucunda ağır hücresel hasarlar ve ölüm meydana gelmektedir. Bu sürecin insanlarda da benzer şekilde devam etmekte olduğu ve kamazulen'in insanlarda da hepatoprotektif etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir ²¹.

Bir başka çalışmada azulenlerin subkutan değilde oral yolla alındığında karaciğerin rejenerasyonunu stimüle ettiği rapor edilmiştir ⁴⁹.

Gayazulen'in 250 mg/kg intraperitoneal (i.p.) olarak ve parasetamol'ün 600 mg/kg oral uygulandığı bir çalışmada, gayazulenin hepatik sitosolik protein, glutasyon-S-transferaz ve glutasyon reduktaz değerlerini normal düzeye getirdiği tespit edilmiş ve gayazulenin parasetamol zehirlenme tedavisinde kullanılabileceği tespit edilmiştir ²¹.

2.3.2. Mide Üzerine Etki

Kamillosan ve yarı sentetik azulen türevi Azulen SN (14-dimetil-7-izopropilazulensulfo-asidik sodyum) ile in-vitro yöntemle yapılan çalışmada antipektik aktiviteye sahip oldukları, her ikisine de pepsin ve albumin karışımı ilave edildiğinde metabolizmanın yavaşladığı, bunun sonucunda papatya çayının sıcak içildiğinde midevi etkisini açıklamada yardımcı olabileceği belirtilmiştir. Bir çalışmada α -bisabololun pepsinin proteolitik aktivitesi ni %50 oranında azalttığı tespit edilmiştir ^{57,58}.

Yapılan bir çalışmada sıçanlarda çeşitli yöntemlerle oluşturulan ülserlere karşı (-)- α -bisabololun etkisi araştırılmıştır ve sonuçlar aşağıda verilmiştir.

(-)- α -bisabolol oral yoldan 3 gün boyunca uygulandığında, doza bağımlı olarak indometazinin oluşturduğu ülserle karşı koruyucu etki gösterdiği, stresle oluşturulan ülser modelinde (-)- α -bisabolol'ün standart olarak kullanılan metiamid ile antiülser aktivitesinin çok yakın olduğu, asetik asitle oluşturulan ülser modelinde (-)- α -bisabolol'ün yaranın iyileşme süresini kısalttığı tespit edilmiştir ^{24,59}.

Torrado ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (-)- α –bisabolol 0.8-80 mg/ kg dozlarda oral uygulandığında, 200mg/kg doz aspirin ile oluşturulan mide lezyonlarına karşı doza bağlı gastroprotektif aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Etki mekanizmasının bisabolol oksitlerin serbest radikaller üzerindeki etkisinden dolayı olduğunu belirtmişlerdir ⁴⁹.

Kamillosan ve (-)- α –bisabolol ile sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, Stres ülseri, indometazin ülseri ve etanol ile indüklenmiş ülser modellerinde, iki maddenin de doza bağlı olarak mide ülserine karşı koruma sağladığı tespit edilmiştir ⁵⁹.

Wagner ve arkadaşları gayazulen'nin doza bağlı olarak prostaglandin sentezini inhibe ettiğini göstermişlerdir ⁶⁰.

2.3.3 Deri Penetrasyonu Üzerine Etki (16)

Kadir ve Barry tarafından antienflamatuvar etkili bir seskiterpen olan (-)- α –bisabolol'ün transdermal ilaç penetrasyonu üzerindeki etkisini araştırmak için insan deri örneklerinde in-vitro olarak yapılan çalışmada, Antikanser ilaç olan 5-fluorourasilin (-)- α –bisabolol ile beraber kullanıldığında maddenin penetrasyon oranının 17 kat daha fazla olduğu, egzema tedavisinde kullanılan triamsinolon asetonit'in ise (-)- α –bisabolol mevcudiyetinde 73 kat daha fazla deriden penetre olduğu tespit edilmiştir ⁶¹.

2.3.4. Antienflamatuvar Etki

Papatya antienflamatuvar etkiye sahip apigenin, azulen, kamazulen, (-)- α –bisabolol gibi bir çok bileşenleri içerdiğinden bu amaçla çok yaygın olarak kullanılmaktadır ^{35,41,47,49,50,62,63}.

Papatya yağı üzerinde yapılan çalışmada karragen ile oluşturulan ödem ve yün pellet granüloma testleri uygulanan sıçan ve kobaylarda (-)- α -bisabolol, gayazulen ve azulen'in antienflamatuvar etkilerinin standart maddelerden daha düşük olduğu tespit edilmiştir ⁶⁴.

V. Jakovlev ve arkadaşının kamazulen, matrisin, gayazulen ve (-)- α -bisabololün antienflamatuvar etkilerini araştırmak için yaptıkları karagenli ödem testi çalışmasında kamazulen ve gayazulene göre (-)- α -bisabolol ve matrisinin daha yüksek aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir ⁶⁵.

Aynı araştırmacılar havyan dokuları üzerinde in-vivo ve in-vitro olarak yapılan çalışmaların sonucunda (-)- α -bisabololün, (+)- α -bisabolol, bisabolol oksit A ve B, bisabolon oksit, (+/-)- α -bisabolol gibi izomerlerinden daha etkili bir antienflamatuvar madde olduğunu göstermişlerdir ⁶⁶.

Bir çalışmada kamazulen prekürsörü olan matrisinin kamazulenden daha etkili bir antienflamatuvar ajan olduğu rapor edilmiştir ⁴⁹.

H. Safayhi ve arkadaşlarının in-vitro yaptıkları bir çalışmada kamazulenin nötrofillerde lökotren B4'ün üretimini inhibe ettiğini, ayrıca araşidonik asidin kimyasal peroksidasyonunu bloke ettiğini de belirledikleri için kamazulenin antienflamatuvar ve analjezik etkisi olduğunu tespit etmişlerdir ⁶⁷.

Bir çalışmada cis-spiroeterinin dekstran ile oluşturulan ödeme karşı antienflamatuvar etkisi belirlenirken, serotonin, histamin veya bradikininin oluşturduğu ödeme karşı hiçbir aktivitesi olmadığı belirlenmiştir ⁴⁹.

2.3.5. Antimikrobiyal Etki

Yapılan bir çalışmada papatya yağının %0.05 h/h üzerindeki konsantrasyonlarda *staphylococcus aureus* ve *bacillus subtilis* organizmalara karşı bakterisit, *Candida albicans*'a karşı da fungusit aktivitesi olduğu bulunduğu, papatya yağının %0.025 h/h'in altındaki konsantrasyonlarda ve genellikle gram (-) organizmalara karşı da tüm konsantrasyonlarda etkisiz olduğunu, ayrıca gayazulenin antimikrobiyal aktivitesi kamazulenden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir ⁶⁸.

Kumarin bileşiklerinin de antibakteriyal aktivitesinin olduğu belgelenmiştir ⁴⁹.

2.3.6. Antispazmodik Etki

Yapılan bir çalışmada papatya yağı, apigenin ve α -bisabololün antispazmodik etkisi papaverinle karşılaştırılmıştır. Apigenin papaverinden 3 kat daha fazla etkiliyken papatya yağı daha az aktif, α -bisabololün ise papaverinle hemen hemen aynı etkiye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca cis-spiroeterin de düz kasları gevşetebileceği belgelenmiştir ⁴⁹.

Diğer bir çalışmada da umbelliferon ve kersetinin papaverinden daha az spazmodik etkili olduğu anlaşılmıştır ⁶⁹.

Yapılan bir çalışmada en-in-disikloeterin kobay ince bağırsağında düz kasın gerilmesini azaltmada papaverinden daha etkili olduğu gözlemlenmiştir ⁷⁰.

2.3.7. Antialerjik ve Antipruritik Etki

Chrysanthemum ve Asteraceae familyasına ait diğer bazı bitkilere karşı duyarlı olan birçok insanda papatyaya karşı da alerji görülmüştür. 1985 -1991 yılları arasında Almanya'da yapılan bir çalışmada Asteraceae familyasından elde edilen bileşimler ile kontakt dermatit arasındaki ilişki incelenmiştir. Papatyanın da dahil olduğu Asteraceae familyasına ait 12 türün alerjik reaksiyonları test edilmiştir. Bu çalışmaya göre 3851 kişiye bu bitkilerin ekstresini içeren patch uygulanmıştır. 118 hastada alerjik reaksiyonlar görülmüştür³⁸.

Bir vakada 67 yaşındaki bir kişinin papatya tohumunu kaynatıp, lapa şeklinde ağrıyan dizi üzerine uygulaması ve soğuyana kadar bekletmesinden 36 saat sonra uyguladığı bölgede yanık şeklinde çok yaygın kızarıklık görülmüştür. Dermatologlar kontakt dermatit teşhisi koymuştur. Botanik laboratuvar sonuçlarında papatya tohumunun *Matricaria chamomilla*'ya ait olduğu ortaya çıkar. Literatürde *Anthemis nobilis*'in kontakt dermatit ilişkisi sık geçmesine rağmen allerjen olarak bilinen seskiterpen lakton içermesinden dolayı nadir de olsa *Matricaria chamomilla*'ya da rastlanılmaktadır⁷¹.

Çalışmada astım ve/veya riniti olan 45 hasta üzerinde *A. vulgaris* ve *M. chamomilla*'nın konjonktival, oral, bronşiyal yollarla uygulamalarına dayanan alerji testi araştırmaları yapılmıştır. Konjoktival uygulama testinde standardize *A. vulgaris* polen ekstresi uygulandığında 32 kişide, standardize *M. chamomilla* polen ekstresi uygulandığında 18 kişide alerjik reaksiyon görülmüştür. Oral olarak papatya infüzyonu uygulandığında 17 hastada alerjik reaksiyon görülmüştür. *A. vulgaris* ve *M. chamomilla* bronşiyal uygulandığında ise sırası ile 24 ve 25 kişi alerjik reaksiyon

göstermiştir. Sonuçta *A. vulgaris* ve *M. chamomilla* arasında yüksek oranda çapraz reaksiyon olduğu kanıtlanmaktadır. *M. chamomilla* infüzyonun alımından sonra *A. vulgaris* oral alınımlı risk taşımaktadır ⁷².

Histamin deri mast hücrelerinde bulunan ve pruritojen bir madde olmasına rağmen atopik dermatitlerde major pruritojen olarak rol almadığı belirtilmiştir ⁷³.

M. chamomilla'nın antipruritik etkisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada fareler 11 gün süre ile %30'u *M. chamomilla* tozu olan diyetle beslenmişlerdir. Mast hücrelerinden seçici olarak histamin salgılanmasını sağlayan 48/80 bileşiğinin subkutan olarak ddy farelere uygulanması ile yapılan kaşıntı testi sonucunda *M. chamomilla* tozu içeren diyet grubu, kontrol grubuna göre kaşıntıyı %29.3 oranında inhibe ettiği tespit edilmiştir ⁷³.

Diğer bir çalışmada da ddy faresine subkutan olarak enjekte edilen 48/80 bileşiği ile yapılan testte papatya yağı ve papatya yağından elde edilen etil asetat ekstresinin doza bağımlı olarak kaşıntıyı azalttığı görülmüştür. Ayrıca konvansiyonel antihistaminikler olan Oksatamid(10mg/kg) ve feksofenadinin(10mg/kg) papatya ve etil asetat ekstresi beraber kullanılmalarında sinerjik etki görülmüştür ⁶².

Azulenin histamin salınımını inhibe ettiği düşünüldüğünden anti-alerjik etkisi olduğu da bildirilmiştir ⁴⁹.

2.3.8. Anti-tümoral Etki

Papatyanın aktif bileşenlerinden biri olan apigenin'in tümör gelişimini inhibe ettiği bilinmektedir ²⁹. Deri, prostat, göğüs ve rahim kanserlerine karşı prelinik çalışmalarda iyimser sonuçlar görülmüştür ^{38,39}.

Hollanda'da akciğer kanserli 878 erkek 1960'tan itibaren 25 yıl boyunca kanserin tüm sebep-sonuç ve ölüm oranı bakımından izlenmiştir. Meyve ve sebzeden yüksek oranda flavonoid alımının kanser riski ile ters orantılı olduğu görülmüştür. Ayrıca benzer bir çalışmada 9959 Finli erkeklerde 1967'den 1991'e kadar izlenmiş, flavonoidlerin akciğer kanserine karşı koruyucu etkisinin olduğu ispatlanmıştır ⁷⁴.

Bunun gibi birçok çalışmalar yapılmış ve sonuç olarak apigenin'in göğüs,kolon,akciğer,karaciğer,yumurtalık,prostat,deri ve tiroit kanserlerine karşı koruyucu etkisi kanıtlanmıştır ⁷⁴.

Anthemis nobilis'ten elde edilen uçucu yağ ile aromaterapik masajın kanserli hastalarda yaşam kaliteleri ve psikolojik durumları üzerine pozitif etki görülmüştür. Kore'de 16'sı deney grubu, 20'si kontrol grubu olan 36 yaşlı bayan üzerinde çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya göre papatya, lavanta, limon aromaterapi masajı sadece deney grubuna verilmiştir.

Bu aromaterapi masajı şu şekilde yapılmıştır: 1 hafta ara ile haftanın 3 günü 20'şer dk masaj yapılmış olup aynı işlem 3 kez tekrarlanmıştır. Bu 2 grup arasında kan basıncı ve nabızda önemli farklılıklar olmamakla birlikte anksiyetede önemli farklılıklar oluşmuştur. Bu sonuçlar anksiyete üzerinde aromaterapi masajının pozitif etkisini göstermesine rağmen daha objektif klinik ölçümler için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır ³⁸.

1950'lerden günümüze gelen araştırmalar yarı-sentetik azulenlerin deneysel olarak fare tümörlerine anti-tümoral aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. (Martin ve Schmidt,1957).Yapılan deneylerde yarı-sentetik azulen türevi olan dimetilizopropilazulenin farelerdeki karsinomların boyutlarını %50 oranında azalttığı bulunmuştur ²¹.

İnsan hücreleriyle yapılan in-vitro bir çalışma da nobilin, 1.10-epoksi nobilin ve 3 dehidronobilin anti-tümör etki gösterdiği rapor edilmiştir ⁴⁹.

(-)- α -bisabolol direkt hareket eden genotoksin, daunorubisin ve metilmetanosulfonat tarafından uyarılan kardeş-kromatit değişimlerini bloke ettiği görülmüş olduğundan antimutajenik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir ⁵⁰.

2.3.9 Mukoza Üzerine Etki

Oral mukozit 1980'lerin sonuna doğru kemoterapi-radyoterapi uyarımlı oral mukoza hücrelerinin enflamasyonunu tanımlamak üzere ortaya çıkan bir terimdir.

98 hasta üzerinde yapılan klinik çalışmalarda papatyanın radyoterapi ve kemoterapiye bağlı olarak gelişen mukozitlerde etkili olduğu görülmüştür ³⁹.

Romatoit artritli 76 yaşındaki bayan hastada aşırı dozda metotreksat kullanımına bağlı olarak gelişen oral mukozit 1 litre kaynamış su içerisinde 8 g kuru yabani papatyadan hazırlanan dekoksiyon ile günde 4 kez gargara yapılarak tedavi edilmiştir ²⁷.

2.3.10. Diğer Etkiler

Medina tarafından gerçekleştirilmiş olan çalışmada, ekuol ve amentoflavon gibi flavonoidlerin in-vitro deneylerde merkezi tip benzodiazepin reseptörlerine bağlanma kapasitesi tespit edilmiş, ancak in-vivo deneylerde aktivitenin gözlenmediği belirtilmiştir ³⁴.

Zanoli, P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sıçanlara apigenin ve krizinin 25 mg/kg dozda enjekte edildiğinde lokomotor aktivitenin gerilediği, ancak 1 mg/kg dozda uygulandıklarında krizinin kayda değer anksiyolitik etki göstermesine karşın apigeninde bu aktivitenin görülmediği rapor edilmiştir ³⁴.

Apigeninin i.p. olarak enjekte edilmiş sıçanlarda lokomotor aktiviteyi gerilettiği; fakat anksiyolitik, miyorelaksan ve antikonvülzan etkilerine sahip olmadığı görülmüştür ⁷⁵.

M. chamomilla'nın, ADHD (hiperaktivite ve dikkat bozukluğu) 'nin bazı semptomlarında antidepresan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Çalışmada 14-16 yaşlarında ADHD teşhisi konulmuş psikiyatrik hastalarda *M.chamomilla*'nın etkinliği araştırılmıştır. Örnek ölçümlerin çok küçük olması nedeniyle bir genelleme yapılamamıştır. Fakat sonuçlar *M. chamomilla*'nın ADHD'nin tedavisinde etkili olabileceğini göstermiştir ^{39,76}.

M. chamomilla'nın strese maruz bırakılmış hayvanların davranışları üzerindeki etkisini görmek için bir çalışma yapılmıştır: İsviçre ırkı fareler rastgele çiftlere ayrılmış. Çiftlerden birer hayvana Ehrlich tümörü aşılanmıştır. Diğerlerinden biri Chamomilla ile tedavi edilmiştir. Diğerine hiçbir tedavi uygulanmaz. 7 gün sonra denekler açık alanda gözlemlenmiş ve kan örnekleri alınmıştır.

Tümörlü fare ile yaşayan farede genel aktivitede azalma gözlemlenirken Chamomilla ile tedavi edilen diğer hayvan çok az etkilenir ve hematolojik değişiklikler gözlenmemiştir. Bu çalışma papatyanın kullanılabileceğini göstermektedir; stresli hayvanların davranış bozukluklarının tedavisinde önerilebilir ⁷⁷.

Sprague-Dawley sıçanlarda yapılan bir çalışmada, iskemik yaralanmaya bağlı oksidatif stres ve beyindeki sinirsel hasarlara karşı *M. recutita*'nın potansiyel tedavi edici etkisi gözlenmiştir ³⁶.

2.4. İLAÇ-DROG ETKİLEŞMELERİ

Papatya ile konvansiyonel ilaçlar arasında önemli etkileşimlerin olduğu öne sürülmektedir. Papatya kumarin içerdiğinden dolayı varfarin ile papatya arasında ilaç-bitki etkileşimi teorik olarak bulunduğu belirtilmektedir. Bir vakada varfarin kullanan kişi papatya çayı ve vücut losyonu kullandıktan sonra iç kanama geçirmiştir bu da varfarin ile kumarin bileşiklerinin sinerjik etkileşmesini göstermektedir ³⁹.

2.5. KULLANILIŞI

M.chamomilla'dan elde edilen *Matricariae flos* droğundan hazırlanan ekstre, infüzyon, tentür gibi değişik formülasyonlarda, drogdan elde edilen uçucu yağ ve bileşenleri bazı preparatlar halinde kullanım alanına sahiptirler ^{14,78}.

Anthemis nobilis'in genellikle toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağı şampuan, sabun ve parfümeri sanayinde kullanılmaktadır.

M.chamomilla'nın seyreltilmiş ekstreleri ağız yıkama suyu olarak astrenjan ve ağızda serinlik veren etkisinden dolayı günde 5-6 kez gargara halinde kullanılır. Hidrojen peroksitten daha etkili olmasına karşın beraber

kullanımları sinerjik etki oluşturur ⁴⁹.

M.chamomilla'nın ekstresi ve dekoksasyonu sakinleştirici ve akut mide ve barsak kolitlerinde kullanılmaktadır ^{49,78}.

Kamillosan (Camden) gibi hazır ürünler de aşağıda belirtilen amaçlar için kullanılmaktadır ⁷⁸.

Matricariae flos droęu ⁷⁸ ;

- Papatya sıvı ekstre 1 kısım-adaçayı sıvı ekstre 1 kısım hazırlanarak bir bardak suya 20-30 damla damlatılarak ağız yıkama suyu olarak kullanılmaktadır.
- Papatya 1 kısım-kekik 1 kısım, yabani kekik 1 kısım 50 g'a tamamlanarak ½ litre kaynamış suya 1 yemek kaşığı ilave edilerek hazırlanan preparat antitusif etkisinden dolayı buğu şeklinde kullanılmaktadır.
- Papatya çayının dismonerede spazmolitik amaçla kullanımı mevcuttur.
- 100 gr. vazeline ilave edilen 2 gr. Chamomilla sıvı ekstresi, vazelinin dermatit ve ekzemaya karşı etkinliğini artırmaktadır.
- Papatya suyu, rezene suyu 150 h/h olarak hazırlanan losyon konjonktivitte kullanılmaktadır.

- 2-3 litre kaynar suya bir avuç dolusu papatya atılarak hazırlanan buhar banyosu hemoroide karşı kullanılmaktadır.
- Alman Komisyon E 'ye göre oral infüzyon: 150 ml kaynamış su yaklaşık 3 g kuru papatya üzerine ilave edilir ve 5-10 dk üzeri örtülerek demlenmeye bırakılır³⁸.
- Papatya tentürü bir kısım papatya ve 5 kısım %45 etanol (a/h) ile hazırlanır ve çocuklarda yaz diyaresinde kullanılabilir. Ayrıca purgatiflerle birlikte krampları önlemede kullanılabilir³⁸.
 - Papatya yaygın olarak tek başına veya haşhaş kapsülü ile ezilerek birlikte lapa olarak;veya enflamasyon ağrılarında sıcak pansuman olarak kullanılır.

Önerilen karışım: 10 kısım papatya,5 haşhaş kapsülü ve 100 kısım distilasyon³⁸.

- Papatya torba içerisine gevşekce doldurularak kaynamış suda demlenmeye bırakılır sonra şişliklerde enflamasyon ağrılarında ve apselerde pansuman olarak kullanılır³⁸.

- 3 g papatya ½ kaynamış suda infüzyon edilip soğumaya bırakılır. Diş ağrısı, kulak ağrısı ve sinir ucu ağrılarında losyon olarak kullanılır³⁸.

- Anogenital enflamasyonlarda her 10 lt suya 50 g papatya ilave edilerek birsüre bekletilir. Bu su ile banyo yapılır; ancak sabun kullanılması tavsiye edilmez çünkü papatyanın deriye nüfuzunu engeller³⁸.

- 3 -10 g kuru papatya 100 ml kaynamış suya ilave edilir ve üzeri örtülerek 5 -10 dk demlenmeye bırakılır. İnfüzyon ağız ve boğazın mukoza zarı enflamasyonu için gargara olarak kullanılır veya 5 ml tentür 100 ml ılık suya ilave edilerek günde 3 kez gargara yapılır ³⁸ .

- 3 -10 g kuru papatya üzerine 100 ml kaynamış su ilave edilir ve üzeri örtülerek 5 – 10 dk demlenmeye bırakılır veya ½ kaynamış suya 15 ml papatya tentürü ilave edilerek günde 3 kez üst solunum enfeksiyonu için buğu yapılır ³⁸ .

- Çeşitli genital ve anüs tahrişlerine, menstrual kramplar ve abdominal problemleri düzenlemede bir leğen içerisinde 1 lt sıcak suya 1 avuç dolusu kuru papatya ilave edilir ve üzerine oturulur ³⁸ .

- 10 g kuru papatya 1.5 lt zeytinyağı veya badem yağı içerisinde karıştırılarak cam bir kavanoz içerisinde güneşte 2 hafta boyunca bekletilir. Bu yağ; maske, kompres, saç bakımı ve vücut masajında aromaterapik olarak anksiyete, uykusuzluk genel depresyon veya menopoza bağlı depresyonda etkindir ³⁸ .

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Bitkisel Materyal

Çalışmamızda materyal olarak tarafımızdan toplanan ve piyasadan satın alınan aktar örnekleri kullanılmıştır. Numuneler aşağıdaki şekilde kodlanmıştır.

- P1- Ankara Sakarya Caddesi, bir aktardan alınan açık numune
- P2- Nevşehir, bir aktardan alınan açık numune
- P3- Aksaray, bir aktardan alınan açık numune
- P4- Kayseri, bir aktardan alınan açık numune
- P5- Konya, bir aktardan alınan açık numune
- P6- Aksaray, bir aktardan alınan hazır paket numune
- P7- Nevşehir, bir aktardan alınan hazır paket numune
- P8- Ankara Sakarya Cad., bir aktardan alınan hazır paket numune
- P9- Konya, bir aktardan alınan hazır paket numune
- P10-Kayseri, bir aktardan alınan hazır paket numune

Numunelere ait resimler Resim 3–12 arasında verilmiştir.



Resim 3: P1- Ankara numunesi



Resim 4: P2- Nevşehir numunesi



Resim 5: P3- Aksaray numunesi



Resim 6: P4- Kayseri numunesi



Resim 7: P5- Konya numunesi



Resim 8: P6-Aksaray numunesi



Resim 9: P7- Nevşehir numunesi



Resim 10: P8- Ankara numunesi



Resim 11: P9- Konya numunesi



Resim 12: P10- Kayseri numunesi

3.2.YÖNTEM

3.2.1. Farmakope Analizleri

Avrupa Farmakopesi 6.0 (2008) referans alınarak numuneler incelendi.

3.2.1.1. Makroskobik Analiz

Numunelerin kapitulumları kumpas ile ölçüldü. Ayrıca tüpsü çiçeklerin kaç dişli olduğu braktelerin kaç sıra olduğu, beyaz dilsî çiçeklerin sayısı ve paleaların olup olmadığına bakılarak farmakopede belirtilen özellikler arandı.

3.2.1.2 Mikroskobik Analiz

Havanda toz edilmiş numunelerden toplu iğne ile alınan örnekler lam üzerine damlatılmış reaktif çözeltilerine konuldu, üzerlerine lamel kapatıldı ve hafifçe ısıtıldı. Reaktif olarak kloral hidrat ve Sartur çözeltileri kullanıldı. Hazırlanan preperatlar Olympus CHT mikroskobunda 400 kez büyütülerek incelendi. Bu mikroskoptan 8,1 Megapiksel dijital kamera ile görüntülendi.

3.2.1.3. Kurutmada Kayıp

Kurutmada kayıp gravimetrik olarak tayin edildi. Etüvde sabit ağırlığa getirilip darası alınmış kapalı cam bir tartı kabında 1 g civarında materyal tam olarak tartıldı. Kapağı açık olarak 105°C 'lik etüvde sabit ağırlığa gelinceye kadar bekletildi. Desikatörde soğutulduktan sonra tam olarak tartım yapıldı. Aşağıda formüle göre kurutmada kayıp % a/a olarak hesaplandı. Bu miktar Avrupa Farmakopesi 6.0 (2008)'e göre % 12'den fazla olmamalıdır.

$$\text{Kurutmada Kayıp} = \frac{(b-c) \times 100}{(b-a)}$$

a = Tartı kabının ağırlığı

b = Tartı kabı ile birlikte droğun ağırlığı

c = Tartı kabı ile birlikte kurutulmuş droğun ağırlığı

3.2.1.4. Kül Miktar Tayini

Sabit ağırlığa getirilip darası alınan bir krozedde 1 g civarında materyal tam olarak tartıldı. Önce bek alevinde kömürleştirildi. Sonra 600°C'lik fırında yakılarak külleştirildi. Sabit ağırlığa geldikten sonra desikatörde soğutularak tartıldı ve kül miktarı % a/a olarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı. Bu miktar Avrupa Farmakopesi 6.0 (2008)'e göre % 13'den fazla olmamalıdır.

$$\% \text{ Kül} = \frac{(b-a) \times 100}{(d-b)}$$

d = Tartılan drog miktarı kroze ile birlikte

a = Krozenin darası

b= Külle birlikte krozenin ağırlığı

3.2.1.5. Kırılan Drog Tayini

20 g civarındaki tam tartılan drog 710 numaralı elekten elendi. Elenen drog tartıldı. Avrupa Farmakopesi 6.0 (2008)'e göre elenen drog ağırlığı %25'ten fazla olmamalıdır.

3.2.1.6. Uçucu Yağ Eldesi

Bitkisel droglardaki uçucu yağların tayini için kullanılan iyice temizlenmiş cihaz distilasyon ile 1 saat boyunca kaynatıldı. 1000 ml'lik balonun içerisine 30 g materyal ilave edilir ve üzerine 300 ml distilasyon konulur. Dereceli tüpe 0,5 ml ksilen ilave edilir. Bek alevinde 2 saat boyunca kaynamaya bırakıldı. Bu işlem, yeteri miktar uçucu yağ elde edilene kadar 6 kez yapılmıştır. Daha sonra bek alevi kapatılarak 10 dk boyunca soğumaya bırakıldı ve uçucu yağ miktarı ölçüldü.

3.2.1.7. İnce Tabaka Kromatografisi(İTK) Çalışmaları

Avrupa Farmakopesi 6.0 (2008)'e göre yapılmıştır.

Test çözeltisi. 50 µl uçucu yağ. 1 ml ksilen içerisinde çözülerek hazırlanır

Referans çözelti. *Matricaria recutita* bitkisinden elde edilen 50µl uçucu yağ 1 ml ksilen içerisinde çözülerek hazırlanır.

Plak: Silica jel plak

Mobil faz: Etil asitat R, toluen R(5:95)

Uygulama: Bantlarda 10 µl

Sürüklenme: 10 cm

Tespit: Anisaldehit çözeltisi püskürtülür ve 100 -105 ° C'de ısıtılıp anında gün ışığında bakılır.

4.BULGULAR

4.1 Farmakope Analizleri

Deney sonuçları, Avrupa Farmakopesi 6.0 (2008) referansları ile karşılaştırılmıştır.

4.1.1 Makroskobik Analiz

Numunelere ait makroskobik bulgular aşağıdaki Tablo 3’de verilmiştir.

Numuneler	Kapitulum çapı	Dilsi çiçek sayısı	Involukrumdaki brakte	Palea durumu	Tüpsü çiçek durumu
P1	0.9 – 1.8cm	20 -22	3 sıra brakte	Palea var	5 dişli
P2	0.8 – 1.5 cm	20	3 sıra brakte	Palea var	5 dişli
P3	0.8 – 1.2 cm	20	3 sıra brakte	Palea var	5 dişli
P4	0.7 – 0.9 cm	20	3 sıra brakte	Palea var	5 dişli
P5	0.7 – 1.4 cm	20	3 sıra brakte	Palea var	5 dişli
P6	0.8 – 1.2 cm	20	3 sıra brakte	Palea var	5 dişli
P7	0.9 – 1.2 cm	20	3 sıra brakte	Palea var	5 dişli
P8	1.1 – 1.3 cm	20	3 sıra brakte	Palea var	5 dişli
P9	0.9 – 1.3 cm	20	3 sıra brakte	Palea var	5 dişli
P10	0.8 – 1.2 cm	20	3 sıra brakte	Palea var	5 dişli

Tablo 3: Numunelere ait makroskobik bulgular

4.1.2. Mikroskobik Analiz

Toz haline getirilmiş numuneler sarımsı beyaz renkli tozdur. Mikroskop altında Kloral hidrat ve Sartur reaktifi ile incelendiğinde; brakte de siklerenkimatik tabaka, brakte de odun boruları, dilsi korollanın dış epiderması, dilsi korollanın iç epiderması, korolla tabanında taş hücreleri, ovaryum epiderması, ovaryum tabanında taş hücreleri, tüpsü korollada iç epiderma ve papil, anterin apendiksi, anterde endotesyum, stigma, salgı tüyleri, polen taneleri, ovaryum çeperi, örtü tüyleri, filament epiderması ve druz görüldü. Bunlara ait bazı fotoğraflar, resim 13-24’de verilmiştir.



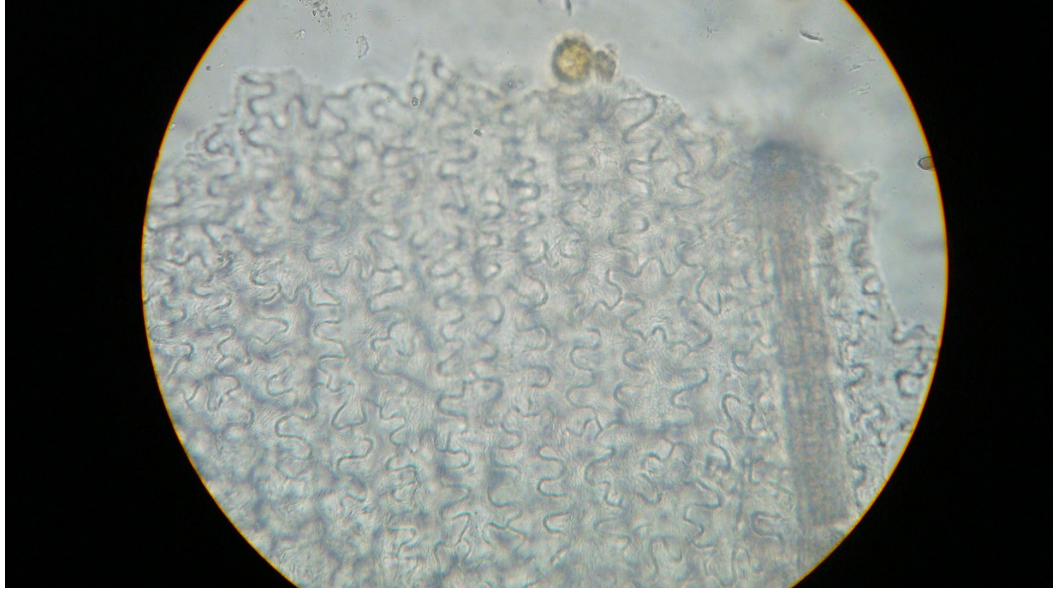
50 μ m

Resim 13: Filament epiderması

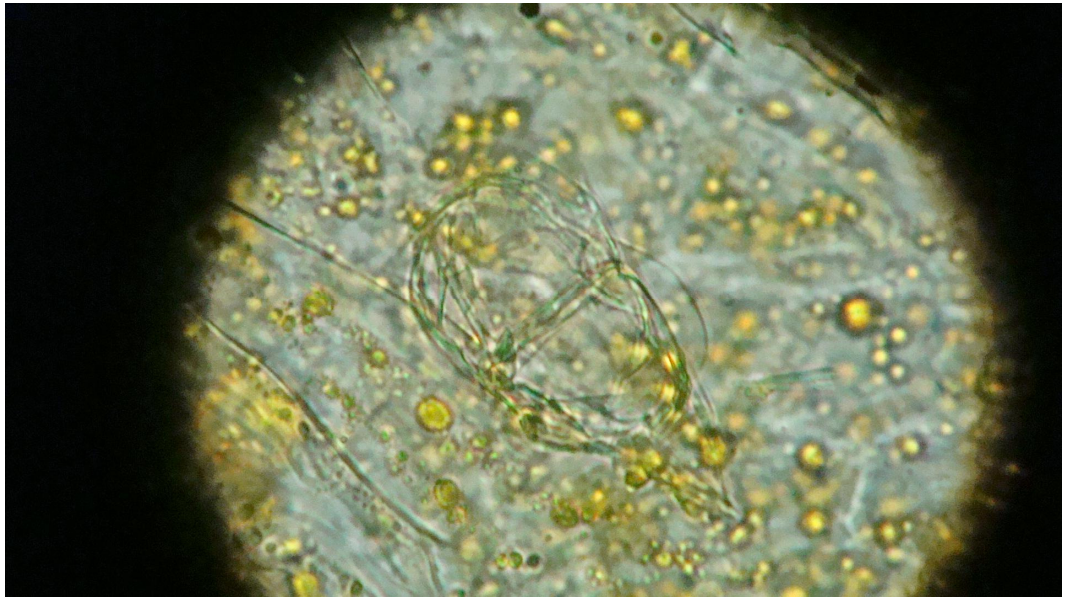


50 μ m

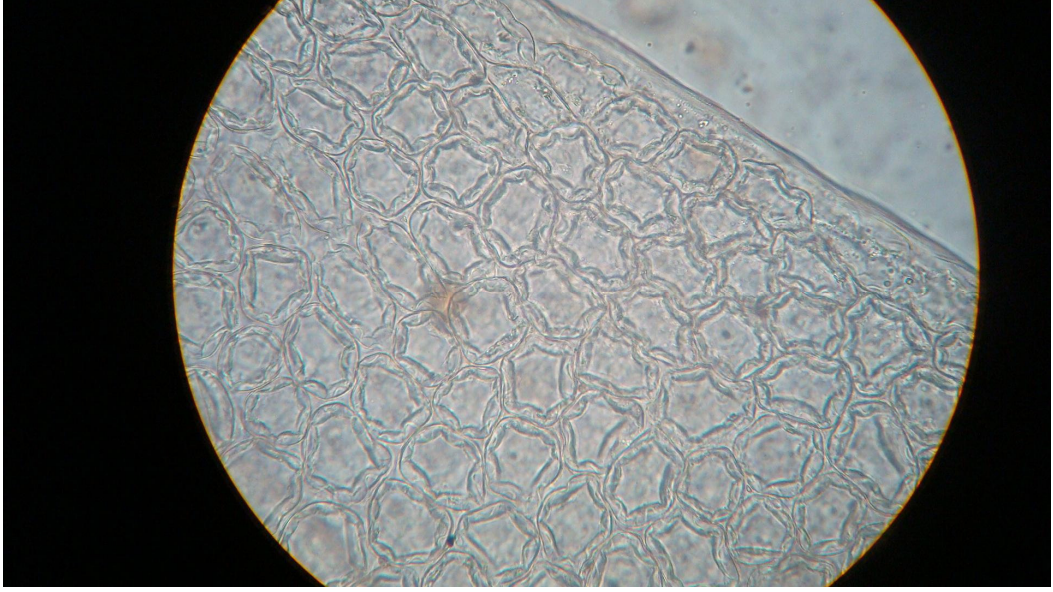
Resim 14: Anterin apendiksi ve Örtü tüyü



Resim 15: Dilsi korollanın dış epiderması



Resim 16: Salgı tüyü



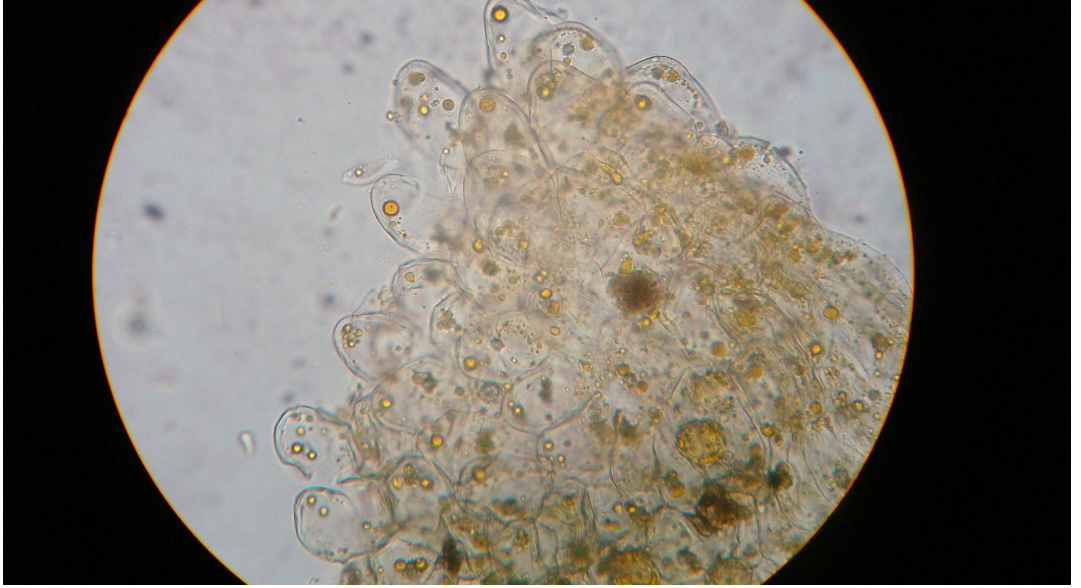
Resim 17: Dilsi korollanın iç epiderması



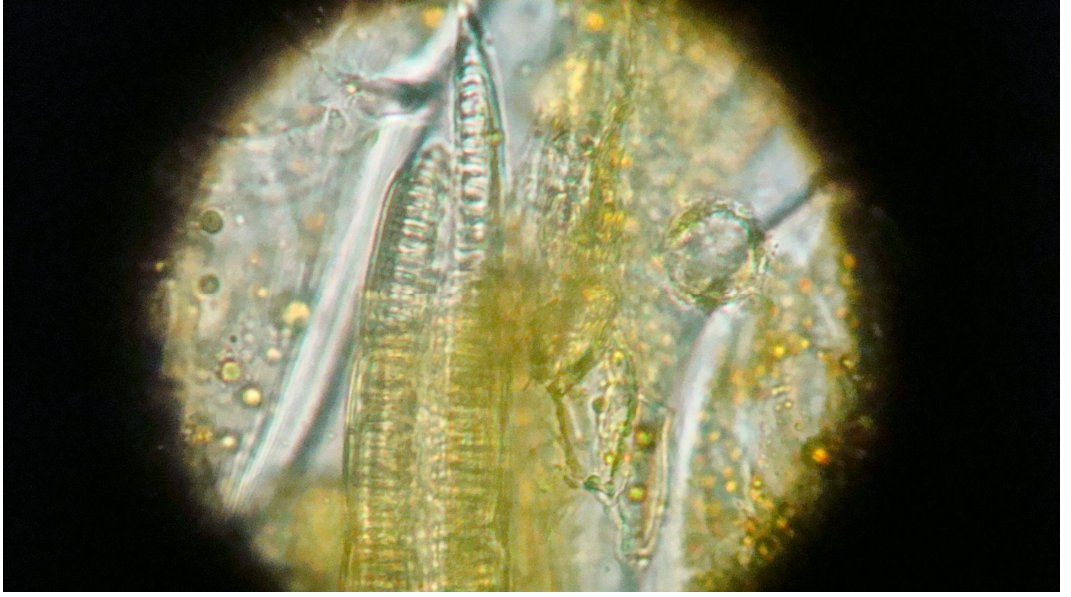
Resim 18: Örtü tüyü



Resim 19: Salgı tüyü



Resim 20: Papil



Resim 21: Brakte de odun boruları

50 μ m



Resim 22: Stigma

50 μ m



50 μ m

Resim 23: Ovaryum çeperi



50 μ m

Resim 24: Polen taneleri

4.1.3. Kurutmada Kayıp

Numunelere ait bulgular Tablo 4 ve 5’ te verilmiştir.

Numuneler	Tartı Kabı Darası (g)	Tartı Kabı + Bitki (g)	Etüvden Sonra Tartım (g)
P1	27.7791	28.8121	28.7465
P2	35.2209	36.3100	36.2298
P3	37.7105	38.6997	38.6215
P4	36.2043	37.2090	37.1708
P5	28.8696	29.8717	29.8120
P6	39.5265	40.6115	40.5434
P7	39.6885	40.7642	40.6911
P8	44.1959	45.2778	45.2160
P9	37.8919	38.9727	38.9001
P10	40.8865	41.9866	41.9116

Tablo 4: Numunelere ait bulgular

Numuneler	Kurutmada Kayıp Miktarı (%)
1	$P1 = 28.8121 - 28.7465 \times 100 / (28.8121 - 27.7791) = 6.350$
2	$P2 = 36.3100 - 36.2298 \times 100 / (36.3100 - 35.2209) = 7.364$
3	$P3 = 38.6997 - 38.6215 \times 100 / (38.6997 - 37.7105) = 7.905$
4	$P4 = 37.2090 - 37.1708 \times 100 / (37.2090 - 36.2043) = 3.802$
5	$P5 = 29.8717 - 29.8120 \times 100 / (29.8717 - 28.8696) = 5.957$
6	$P6 = 40.6115 - 40.5434 \times 100 / (40.6115 - 39.5265) = 6.276$
7	$P7 = 40.7642 - 40.6911 \times 100 / (40.7642 - 39.6885) = 6.794$
8	$P8 = 45.2778 - 45.2160 \times 100 / (45.2778 - 44.1959) = 5.712$
9	$P9 = 38.9727 - 38.9001 \times 100 / (38.9727 - 37.8919) = 6.717$
10	$P10 = 41.9866 - 41.9116 \times 100 / (41.9866 - 40.8865) = 6.818$

Tablo 5: Numunelerdeki Kurutmada Kayıp Miktarları

4.1.4. Total Kül Miktar Tayini

Numunelere ait bulgular Tablo 6-7’de verilmiştir.

Numuneler	Krozenin Darası (g) a	Kroze + Bitki (g) d	Kül +Kroze (g) b
P1	22.4118	23.4275	22.4812
P2	25.3419	26.4467	25.4162
P3	23.1010	24.1584	23.1744
P4	25.2320	26.2685	25.3010
P5	26.8756	27.8787	26.9462
P6	25.5941	26.7094	25.6569
P7	20.0187	21.0424	20.0850
P8	23.8855	24.9202	23.9538
P9	21.8529	22.8489	21.9100
P10	20.5525	21.5597	20.6080

Tablo 6: Numunelere ait bulgular

Numuneler	Total Kül Miktarı (%)
1	$P1 = (22.4812 - 22.4118) \times 100 / (23.4275 - 22.4812) = 7.333$
2	$P2 = (25.4162 - 25.3419) \times 100 / (26.4467 - 25.4162) = 7.210$
3	$P3 = (23.1744 - 23.1010) \times 100 / (24.1584 - 23.1744) = 7.459$
4	$P4 = (25.3010 - 25.2320) \times 100 / (26.2685 - 25.3010) = 7.131$
5	$P5 = (26.9462 - 26.8756) \times 100 / (27.8787 - 26.9462) = 7.571$
6	$P6 = (25.6569 - 25.5941) \times 100 / (26.7094 - 25.6569) = 5.966$
7	$P7 = (20.0850 - 20.0187) \times 100 / (21.0424 - 20.0850) = 6.925$
8	$P8 = (23.9538 - 23.8855) \times 100 / (24.9202 - 23.9538) = 7.067$
9	$P9 = (21.9100 - 21.8529) \times 100 / (22.8489 - 21.9100) = 6.081$
10	$P10 = (20.6080 - 20.5525) \times 100 / (21.5597 - 20.6080) = 5.831$

Tablo 7: Numunelerde Kül Miktarları

4.1.5. Kırılan Drog Miktar Tayini

Numunelere ait bulgular Tablo 8’de verilmiştir

Numuneler	Elenen Drog Miktarı (g)	Elenen Drog Miktarı(%)
P 1 20 g	0.2891	$0.2891 \times 5 = 1.4455$
P 2 20 g	0.1322	$0.1322 \times 5 = 0.661$
P 3 20 g	0.6032	$0.6032 \times 5 = 3.016$
P 4 20 g	1.8782	$1.8782 \times 5 = 9.391$
P 5 20 g	0.2698	$0.2698 \times 5 = 1.349$
P 6 20 g	0.3544	$0.3544 \times 5 = 1.772$
P 7 20 g	0.5665	$0.5665 \times 5 = 2.8325$
P 8 20 g	0.8112	$0.8112 \times 5 = 4.056$
P 9 20 g	1.0286	$1.0286 \times 5 = 5.143$
P10 20 g	0.6906	$0.6906 \times 5 = 3.453$

Tablo 8: Numunelerde Kırılan Drog Miktar Tayini

4.1.6. Uçucu Yağ Miktarı

Kurutulmuş numunelerden elde edilen uçucu yağ miktarları Tablo7’de verilmiştir.

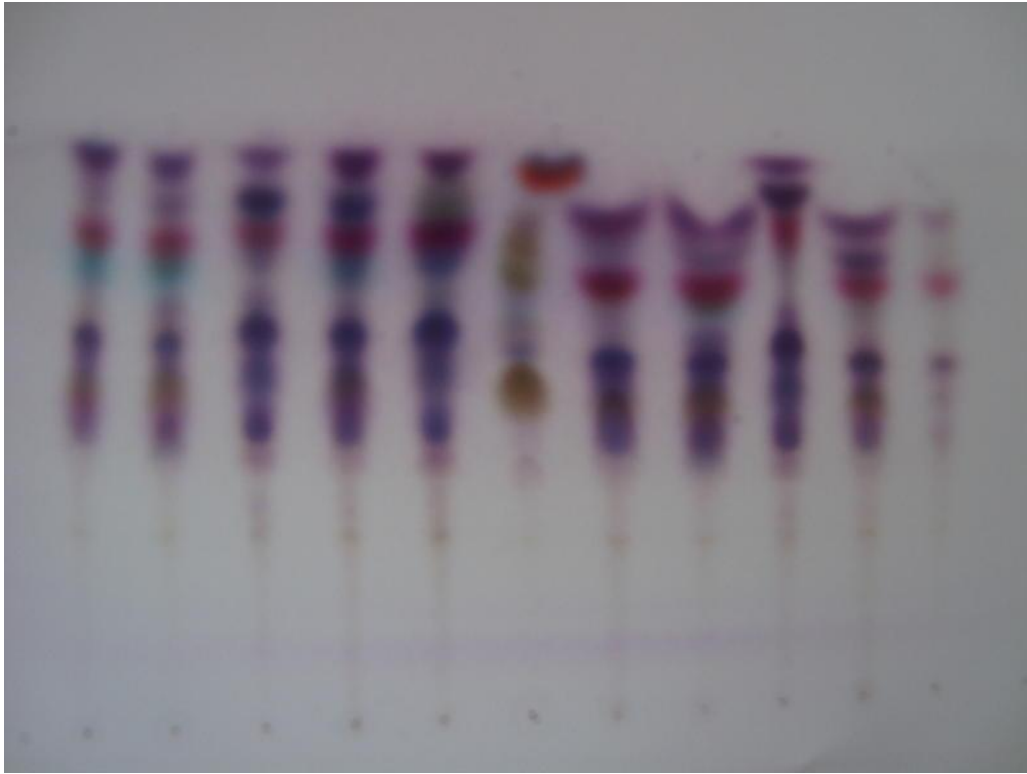
Numuneler	Elde Edilen Uçucu Yağ Miktarı	% Uçucu Yağ Miktarı
P 1 600 g	0.1 ml	$0.1 / 6 = \% 0.016$
P 2 600 g	0.09 ml	$0.09 / 6 = \% 0.015$
P 3 600 g	0.07 ml	$0.07 / 6 = \% 0.012$
P 4 600 g	0.13 ml	$0.13 / 6 = \% 0.022$
P 5 600 g	0.11 ml	$0.11 / 6 = \% 0.018$
P 6 600 g	0.18 ml	$0.18 / 6 = \% 0.03$
P 7 600 g	0.16 ml	$0.16 / 6 = \% 0.027$
P 8 600 g	0.15 ml	$0.15 / 6 = \% 0.025$
P 9 600 g	0.17 ml	$0.17 / 6 = \% 0.028$
P 10 600 g	0.12 ml	$0.12 / 6 = \% 0.02$

Tablo 9: Numunelere ait uçucu yağ miktarları

4.1.7. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Analiz

Avrupa Farmakopesi 6.0(2008)' göre uygulanan İTK sonucunda elde edilen lekeler revelatör ile renklendirilmiştir. Sonuçta aktarlardan alınan numunelerin hiçbirinde kamazulen tesbit edilmemiştir. Ayrıca Avrupa Farmakopesi 6.0(2008)'de belirtilen bornil asetat ve (-)- α -bisabolol de tesbit edilememiştir.

Numunelere ait kromatogram Şekil 6'da verilmiştir.



P1 P2 P3 P4 P5 S P6 P7 P8 P9 P10

P1-P10 Numunelerine ait uçucu yağdan elde edilen test çözeltileri
S M. recutita'nın uçucu yağından elde edilen standart çözelti

Şekil 6: İTK Kromatogramı

4.1.8. Bitkisel Droğun Cins Tayini

Numunelerde yapılan makroskobik ve mikroskobik analiz sonuçlarına göre, hiçbirinin Avrupa Farmakopesi 6.0(2008) drog olarak kabul edilen *M. chamomilla* ve *A. nobilis* olmadığı tesbit edilmiştir. Sonuçlar aşağıda verilmiştir. Buna göre P1,P2,P4,P6,P7,P9 kodlu numuneler *A. cretica* olarak tayin edilmiştir. P3,P5,P8 ve P10 kodlu numuneler ise kültür bitkileri olduğu için tayin edilememiştir

P 1 = *Anthemis cretica*

P 2 = *Anthemis cretica*

P 3 = Kültür bitkisi

P 4 = *Anthemis cretica*

P 5 = Kültür bitkisi

P 6 = *Anthemis cretica*

P 7 = *Anthemis cretica*

P 8 = Kültür bitkisi

P 9 = *Anthemis cretica*

P 10 = Kültür bitkisi

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Türkiye’de papatya olarak satılan bitkiler üzerinde yapılmış bir araştırma bulunmamaktadır.

M. Tanker *M. chamomilla* var *chamomilla* bitkisinden elde edilen uçucu yağın bazı maddelerini İnce Tabaka Kromatografisi ile tayin etmiştir¹⁰.

A.H. Meriçli, 13 *Matricaria chamomilla* numunesinde proazulen varlığına yönelik araştırmalar yapmıştır²³.

G. Gül, *M. chamomilla* var *recutita*’nın uçucu yağının kimyasal yapısını araştırmış ve kemotip açısından değerlendirmiştir.

Çalışmamızda *Matricaria* ve *Anthemis* türlerinin kimyasal bileşenleri, biyolojik aktiviteleri ve kullanılışları ile ilgili yapılan çalışmalar derlenmiş, ayrıca papatya olarak satılan bazı bitki numunelerinde farmakope analizleri yapılmıştır.

Numunelerin mikroskopik analizinde; brakte de sklerenkimatik tabaka, brakte de odun boruları, dils i korollanın dış epiderması, dils i korollanın iç epiderması, korolla tabanında taş hücreleri, ovaryum epiderması, ovaryum tabanında taş hücreleri, tüpsü korollada iç epiderma ve papil, anterin apendiksi, anterde endotesyum, stigma, salgı tüyleri, polen taneleri, ovaryum çeperi, örtü tüyleri, filament epiderması ve druz görüldü. Sonuç olarak numunelerin mikroskopik analizinin Avrupa Farmakopesi 6.0 (2008)’e uygun olduğu görülmüştür.

Numuneler üzerinde yapılan çalışmalarda kurutmada kayıp % 3.802– 7.905 arasında bulunduğu tespit edilmiştir. Bu sonuca göre numunelerin hepsi Avrupa Farmakopesi 6.0 (2008)'deki limitlere uygundur. Numuneler üzerinde yapılan çalışmalarda kül miktar tayini % 5.831-7.571 arasında bulunduğu tespit edilmiştir. Bu sonuca göre numunelerin hepsi Avrupa Farmakopesi 6.0 (2008)'deki limitlere uygundur.

Makroskopik çalışmada, numunelerin kapitulum çapları, beyaz dilsî çiçeklerin sayısı, braktelerin sırası, paleaların bulunup bulunmadığı ve tüpsü çiçeklerin kaç dişli olduğu incelendiğinde P1,P2,P4,P6,P7 ve P9 kodlu aktar numunelerinin palea taşıdığı için *Anthemis* cinsine ait olduğu(*A. cretica*), P3,P5,P8 ve P10 aktar numunelerinin ise kültür bitkilerinden elde edildiği tesbit edilmiştir.

Uçucu yağ elde edilmesi ve İTK analizinde, numunelerden Avrupa Farmakopesi 6.0(2008) yöntemine göre elde edilen uçucu yağ oranları % 0.0012-0.0030 arasında tesbit edilmiştir. Elde edilen uçucu yağların İTK ile analizi sonunda hiçbir numunede Avrupa Farmakopesi 6.0(2008)'de belirtilen guayazulen, kamazulen, (-)- α -bisabolol ve bornil asetat tesbit edilememiştir. Bulgular uçucu yağ miktarı ve uçucu yağ bileşimleri açısından değerlendirildiğinde aktar numunelerinin Avrupa Farmakopesi 6.0(2008)'e uygun olmadığını göstermektedir.

Kırılan drog miktar tayini çalışmasında, parçalanıp elekten geçen kırılan drog miktarları % 0.661-9.391 arasında hesaplanmıştır. Bu değerler Avrupa Farmakopesi 6.0(2008)'de belirtilen limitlere uygundur.

Sonuç olarak; numunelere ait mikroskopik analiz, kurutmada kayıp miktarı, total kül miktarı,kırılan drog miktarlarına ait bulgular Avrupa Farmakopesi 6.0(2008)'e uygun olmakla birlikte, uçucu yağ miktarı, uçucu

yağın bileşimi ve makroskobik olarak Avrupa Farmakopesi 6.0(2008)'e uygun olmadıkları belirlendiğinden dolayı hiçbir aktar numunesinin Avrupa Farmakopesi 6.0(2008)'e uygun olmadığı tespit edilmiştir.

6. ÖZET

Türkiye’de halk arasında *Matricaria*, *Anthemis*, *Tripleurospermum* ve *Chrysanthemum* türleri papatya olarak bilinmektedir.

Chamomillae romanae flos ve *Matriacariae flos*’dan hazırlanan ekstraktlar; dermatitte, alerjik isilikte, hemoroit, dismonere, oral mukoza hastalıklarında, gastrointestinal şikâyetlerde kullanılmaktadır. Ayrıca drogdan elde edilen uçucu yağın ağız ve diş eti hastalıklarında, sindirim sistemi rahatsızlıklarında ve kozmetolojide kullanımı mevcuttur.

Halk arasında da kolit, konvülsiyon, diyare, gut, hazımsızlık, uykusuzluk, bel ağrısı, siyatik ve diş ağrılarına karşı ayrıca sedatif olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada papatya olarak adlandırılan *M. chamomilla* ve *A. nobilis* türlerinin botanik ve kimyasal özellikleri, biyolojik aktivite ve kullanılışları ile ilgili bilgiler derlenmiştir.

Bütün numunelerde; mikroskopik incelemeler yapılmış, kurutmada kayıp % 3.802-7.905 arasında, kül miktar tayini %5.831-7.571 arasında, kırılan drog miktarları % 0.661-9.391 arasında bulunmuş olup sonuçlar Avrupa Farmakopesi 6.0 (2008)’ e uygundur. Uçucu yağ miktarları % 0.0012-0.0030 arasında olup uçucu yağ miktarlarının ve yapılan İTK’larında uçucu yağ bileşimlerinin Avrupa Farmakopesi 6.0(2008)’e uygun olmadığı; drogların elde edildiği bitkilerin tayini sonucunda da Avrupa Farmakopesi 6.0(2008)’de drog olarak kabul edilen *M. chamomilla* ve *A. nobilis* olmadıkları belirlenmiş olması nedeniyle numunelerin Avrupa Farmakopesi 6.0(2008)’ uygun olmadığı tesbit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Matricaria chamomilla*, *Anthemis nobilis*, Farmakope analizi

7. SUMMARY

In Turkey, *Matricaria*, *Anthemis*, *Tripleurospermum* and *Chrysanthemum* species are known chamomile by public.

Chamomillae romanae flos and *Matriacariae flos* extracts are used for dermatitis, allergy, hemorrhoids, dismonerea, oral mucositis and gastrointestinal diseases. Also, chamomile essential oil derived from *Matriacariae flos* is used in cosmetology and against oral mucositis, gingivitis and gastrointestinal diseases. Chamomile is used against colic, convulsion, diarrhoea, gout, insomnia, lumbago, sciatic, indigestion, toothache and as a sedative in folk medicine.

In this study, botanical and chemical characteristics; biological activities and usage of chamomile were gathered together.

Macroscopic, microscopic studies, thin-layer chromatography analysis were conducted at the all. Loss on drying % 3.802 – 7.905, total ash % 5.831 – 7.571, broken drug % 0.661-9.391, essential oil % 0.0012-0.0030 were found. The results of loss on drying, total ash, broken drug and microscopic analysis fit in European Pharmacopoeia 6.0 (2008), but the results of macroscopic and TLC analysis did not fit in European Pharmacopoeia 6.0(2008).

8. KAYNAKLAR

- 1- Sato A, Lima Sharon S, Affonso Vanessa R, Esquibel M.A, Lage Celso L.S. Micropropagation of *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert: A shock treatment model with growth regulators. Scientia Horticulturae, 2006; 109: 160-164.
- 2- Solouki M, Mehdikhani H, Zeinali H, Emamjomeh A.A. Study of genetic diversity in chamomile (*Matricaria chamomilla*) based on morphological traits and molecular markers. Scientia Horticulturae, 2008; 117: 281-287.
- 3- Nemtanu M. R, Kikuchi I.S, Pinto J.A.T, Mazilu E, Setnic S, Bucui M, Dului OG, Meltzer V, Pincu E. Electron beam irradiation of *Matricaria chamomilla* L. for microbial decontamination. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B, 2008; 266: 2520-2523.
- 4- Kotnik P, Skerget M, Knez Z. Supercritical fluid extraction of chamomile flower heads: Comparison with conventional extraction, kinetics and scale up. J.of Supercritical Fluids, 2007; 43: 192-198.
- 5- Medic-Saric M, Stanic G, Males Z, Saric S. Application of numerical methods to thin-layer chromatographic investigation of the main components of chamomile (*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert) essential oil. Journal of Chromatography A, 1997; 776: 335-360.
- 6- Tolouee M, Alinezhad S, Saberi R, Eslamifar A, Javad Zad S, Jaimand K, Taeb J Bagher Rezaee M, Kawachi M, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi- Abyaneh M. Effect of *Matricaria chamomilla* L.flower essential oil on the growth and ultrastructure of *Aspergillus niger* van Tieghem. International journal of Food Microbiology, 2010; 139: 127-133.

7- European Pharmacopoeia 6.0 (2008)

8- Baytop T. Türkçe Bitki Adları Sözlüğü, Türk Dil Kurumu Yayınları, Ankara (1994).

9- Tabata M, Hondo G, Sezik E, Yeşilada E. A report on traditional and medicinal plants in Turkey 1990, 1991. Kyoto University, Kyoto, Japonya 1993.

10- Tanker M, Tanker N, Sayron E. Türkiye'deki *Matricaria* L. türleri üzerinde araştırmalar. Doğa Bilim Dergisi, 1997; 2: 25-29.

11- Davis P.H. Flora of Turkey and The East Aegean Islands, s.5, Edinburgh: Edinburgh University Pres; 1975

12- Davis P.H. Grierson AJC. Notes from The Royal Botanical Garden, 1974; 33: 252-254.

13- Ewans W.C. Pharmacognosy 15th edition Wb Saunders Company Limited; 1996.

14- Guarrera M, Turbino L, Rebora. The anti-inflammatory activity of azulene. Letters Jeadv, 2001; 15: 486-496.

15- Zaiter L, Bouheroum M, Benayache S, Benayache F, Leon F, Brouard I, Quintana J, Estevez F, Bermejo J. Sesquiterpene lactones and other constituents from *Matricaria chamomilla* L. Biochemical Systematics and Ecology, 2007; 35: 533-538.

- 16-** Povh N.P, Marques Marcia O.M, Angela M, Meireles A. Supercritical CO₂ extraction of essential oil and oleoresin from chamomile (*Chamomilla recutita* [L.] Rauschert). Journal of Supercritical Fluids, 2001; 21: 245-256.
- 17-** Baghalian K, Haghiry A, Naghavi M.R, Mohammadi A. Effect of saline irrigation water on agronomical and phytochemical characters of chamomile (*Matricaria recutita* L.). Scientia Horticulturae, 2008; 16: 437-441.
- 18-** Omoto T, Asai I, Ishimaru K, Shimomura K. Geranyl isovalerate accumulation in adventitious root culture of *Anthemis nobilis*. Phytochemistry, 2001; 48(8): 1085–1087.
- 19-** Ebadi M. Pharmacodynamic Basis Of Herbal Medicine. 2002 By Crc Pres Llc.
- 20-** Niederhofer H. Observational study: *Matricaria chamomilla* may improve some symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. Child and Adolescent Psychiatry, Regional Hospital Bozen, Via Guncina 54/A, 39100 Bolzano, Italy
- 21-** Balazs T, Tisserand. *German chamomile*. International Journal of Aromatherapy, 1998; 9 (1): 15–22.
- 22-** Tanker M, Tanker N, Atasü E. Türkiye'deki *Matricaria* L. Türleri Üzerinde Araştırmalar. Doğa Bilim Dergisi, 1981; 5: 25-29.
- 23-** Meriçli A.H. The lipophilic compounds of a Turkish *Matricaria chamomilla* variety with on chamazulene in the volatile Oil. Int. J. Crude. Drug Res. 1990; 28: 145-147.

- 24-** Gül G. *Matricaria chamomilla* L. Recutita Grierson Üzerinde Farmakogonotik Araştırmalar, Yüksek Lisans Tezi. G.Ü.Ecz.Fak. Farmakognozi A.B.D. Ankara 1995.
- 25-** Wikipedia, URL [http:// en.wikipedia.org/wiki/Matricaria](http://en.wikipedia.org/wiki/Matricaria), Erişim 08.02.2010
- 26-** Wikipedia, URL [http:// en.wikipedia.org/wiki/Anthemis](http://en.wikipedia.org/wiki/Anthemis), Erişim 08.02.2010
- 27-** Mazokopakis E.E, Vrentzos G.E, Papadakis J.A, Babalis D.E, Ganotakis E.S. Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis. *Phytomedicine*, 2005; 12 (1-2): 27
- 28-** Repcak M, Eliasova A, Ruscancinova A. Production of herniarin by diploid and tetraploid *Chamomilla recutita*. *Pharmazie*, 1998; 53 (4): 278-279.
- 29-** Repcak M, Krausova T. Phenolic glucosides in the course of ligulate flower development in diploid and tetraploid *Matricaria chamomilla*. *Food Chemistry*, 2009; 116: 19-22.
- 30-** Repcak M, Pastirova A, Imrich S, Shehlikova V, Martonfi P. Short communication the variability of (Z)-GMCA and apigenin glucosides in diploid and tetraploid *Chamomilla recutita*. *Plant Breeding*, 2001; 120: 188-190.

- 31-** Pastirova A, Repcak M, Eliaova A. Salicylic acid induces changes of coumarin metabolites in *Matricaria chamomilla* L. Plant Science, 2004; 167 (4): 819-824.
- 32-** Repcak M, Imrich J, Franekova M. Umbelliferone, a stress metabolite of *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert. Journal of Plant Physiology, 2001; 58 (8): 1085-1087.
- 33-** Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effect of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome p450 enzymes. Life Sciences, 2006; 78(8): 856-861.
- 34-** Zanolini P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. Fitoterapia, 2000; 71(1): 117-123.
- 35-** Chudnicka A, Matysik G. Research of enzymatic activities of fresh juice and water infusions from dry herbs. Journal of Ethnopharmacology, 2005; 99(2): 281-286.
- 36-** Chandrashekhar V.M, Ranpariya V.L, Ganapaty S, Parashar A, Muchandi A.A. Neuroprotective activity of *Matricaria recutita* Linn against global model of ischemia in rats. Journal of Ethnopharmacology, 2010; 127: 645-651.
- 37-** Redaelli C, Formentini L, Santaniello E. Apigenin 7-glucoside diacetates in ligulate flowers of *Matricaria chamomilla*. Phytochemistry, 1982; 21(7): 1828-1830.
- 38-** Srivastava J.K, Gupta S. Health promoting benefits of chamomile in the elderly population. Department of Urology and Nutrition, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA, 1998

- 39-** Lourdes R.F, Jorge R.E, Burchiel S.W, Dea H.R, Torres E. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2008; 227: 125-135.
- 40-** Svehlikova V, Bennet Richard N, Mellon Fred A, Needs Paul W, Piacente S, Kroon Paul A, Bao Yonging. Isolation, identification and stability of acylated derivatives of apigenin 7-O-glucoside from chamomile (*Chamomilla recutita* L.Rauschert). *Phytochemistry*, 2004; 65(16): 2323-2332.
- 41-** Ahmed AA, Abou MA. Highly oxygenated bisabolenes and an acetylene from *Matricaria aurea*. *Phytochemistry*, 1999; 51(4): 551-554.
- 42-** Schulz H, Quilitzsch R, Kruger H. Rapid evaluation and quantitative analysis of thyme, origano and chamomile essential oils Atr-Ir and Nir spectroscopy. *Journal of Molecular Structure*, 2003; 661-662: 299-306.
- 43-** Meriçli AH, Çubukçu B, Mat A, Sarıyar G, Sütülpınar N, Meriçli F. *Fitoterapi Yardımcı Ders Kitabı. İ.Ü.Ecz.Fak. Farmakognozi. A.B.D. İstanbul; 2002.*
- 44-** Wagner C, Friedt W, Marquard RA, Ordon F. Molecular analyses on the genetic diversity and inheritance of (-)- α -bisobolol and chamazulene content in tetraploid chamomile (*Chamomilla recutita* (L.) Rausch.). *Plant Science*, 2005; 169: 917-927.
- 45-** Adam Klaus-Peter, Thiel R, Zapp J. Incorporation of 1-(1-¹³ C) deoxy-xylulose in chamomile sesquiterpenes. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1999; 369(1): 127-132.

- 46-** Adam Klaus-Peter, Zapp J. Biosynthesis of the isoprene units of chamomile sesquiterpenes. *Phytochemistry*, 1998; 48(6): 953-959.
- 47-** Szke E, Maday E, Tyihakern, Kuzovkina IN, Lemberkovics E. New terpenoids in cultivated and wild chamomile (In vivo and in vitro). *Journal of Chromatography*, 2004 B; 800(1-2): 231-238.
- 48-** Schilcher H. Nevere erkenntnisse bei der qualitätsbeurteilung von kamilleibluten. *Plant.Med*,1973; 23: 132-144.
- 49-** Newall CA, Anderson LA, Phillipson SD. *Herbal Medicines A Guide For Health-Care Professionals*. The Pharmaceulical Press London (1996).
- 50-** Gomes MRC, Daniela MMD, Oliveira A, Francisco J.R. Evaluation of mutagenic and antimutagenic activities of-bisabolol in the salmonella. *Microsome Mutation Research Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 2005; 585(1-2): 105-112.
- 51-** Jaric S, Popovic Z, Marina MJ, Djurdjevic L, Mijatovic M, Karadzic B, Mitrovic M, Pavlovic P. An ethnobotanical study on the usage of wild medicinal herbs from Kopaonik Mountain (Central Serbia). *Journal of Ethnopharmacology*, 2007; 111: 160-175.
- 52-** Hernandez-Ceruelos A, Madrigal-Bujaidar E, Cruz C. Inhibitory effect of chamomile essential oil on the sister chromatid exchanges induced by daunorubicin and methyl methanesulfonate in mouse bone marrow. *Toxicology Letters*, 2002; 135: 103-110.

- 53-** Kültür Ş. Medicinal plants used in Kırklareli province (Turkey). Journal of Ethnopharmacology, 2007; 111: 341-364.
- 54-** Tabata M, Honda G, Sezik E. A report on traditional medicine and medicinal plants in Turkey 1990,1991. Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Japonya 1986.
- 55-** Bottcher H, Ingeborg G, Franke R, Warnstorff K. Physiological postharvest responses of *Matricaria* (*Matricaria recutita* L.) flowers. Postharvest Biology and Technology, 2001; 22(1): 39-51.
- 56-** Hanzlik R.P, Bhatia P. Metabolism of azulene in rats. Xenobiotica, 1981; 11: 779-783.
- 57-** Thieme K, Et. Al. Biochemische Untersuchungen won Kamillen-inhaltsstoffen. I.Antipeptische Wirkung von Kamillenextrakt und 1,4 dimethyl-7-isopropyl azulensulfonsaurem Natrium.[Biochemical studies on chamomile constituents. I.Antipeptic activity of chamomile extract and sodium 1,4 dimethyl-7-isopropyl azulen sulfonate]. Arzneimittel Forschung, 1972; 22: 1086-1087.
- 58-** Isaac O, Thieme K. Biochemische Untersuchungen von Kamilleninhaltsstoffen. III. In-vitro versuche über die antipeptische Wirkung des (-)- α -Bisabolols. [Biochemical investigations of chamomile components. III. In vitro studies on the antipeptic activity of (-)- α -bisabolol]. Arzneimittel Forschung / Drug Research, 1975; 25: 1352-135.
- 59-** Szenleyi I, Isaac O, Thiemer K. Experimental studies of the ulcerprotective effect of chamomile. Plant. Med, 1979; 35: 218-227

- 60-** Wagner H, Wierer M, Bauer R. In vitro Hemmung der Prostaglandin Biosynthese durch ethrische Öle und phenolische Verbindungen. [In vitro inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds] Plant.Med, 1986; 46:184-187.
- 61-** Kadir R, Barry B. α -Bisabolol, a possible safe penetration enhancer for dermal and transdermal therapeutics. International Journal of Pharmacology, 1991; 70: 87-94.
- 62-** Kobayashi Y, Takanashi R, Ogino F. Antipruritic effect of the single oral administration of german chamomile flower extract and its combined effect with antiallergic agents in ddy mice. Journal of Ethnopharmacology, 2005; 101(1-3): 308-312.
- 63-** Amirghofran Z, Azadbakht M, Karimi M.H. Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants. Journal of Ethnopharmacology, 2000; 72: 167-172.
- 64-** Yakovlev V. Anti-inflamotary activity of (-)- α -bisabolol: An essential components of chamomile oil. Arzneim. Forsch. 1969; 19: 651-666.
- 65-** Akovlev V, Isaac O. Pharmacological studies on constituents of chamomile VI. studies on the antiphlogistic effects of chamazulene and matricine. Plant. Med. 1983; 49: 67-73.
- 66-** Jakovlev V, Isaac O, Thiemer K, Kunde R. New investigations on the antiphlogistic effects of (-)- α -bisabolol and oxides. Plant. Med.1979; 35: 125-40.

- 67-** Safayhi H. Chamazulene: an antioxidant-type inhibitor of leukotriene B4 formation. *Plant. Med.*1994; 60: 410-413.
- 68-** Aggag M.E, Yousef R.T. Study of antimicrobial activity of chamomile oil. *Plant. Med.*1972; 22: 140-144.
- 69-** Achterrath-Tuckermann U. Pharmakologische Untersuchungen von Kamillen-Inhaltsstoffen. V. Untersuchungen über die spasmolytische Wirkung von Kamillen-Inhaltsstoffen und von Kamillosan am isolierten Meerschweinchen-ileum. [Pharmacological investigation with compounds of chamomile. V. Investigation of the spasmolytic action of compounds of chamomile and Kamillosan on the isolated guinea pig ileum] *Plant. Med.* 1980; 39: 38-50.
- 70-** Breinlich J, Scharnagel K. Pharmacological properties of the enantiomeric cycloethers from *Matricaria chamomilla*: Anti-inflammatory, antianaphylactic, spasmolytic and bacteriostatic activity. *Arzneim Forsch* 1968; 18: 429-431.
- 71-** Duymaz A, Karabekmez FE, Keskin M, Tosun Z. Is it a chemical burn or an irritant contact dermatitis? *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 2009; 62: 663-664.
- 72-** Moriin F, Robaina J.C.G, Fernandez-Caldast E, Machin I.S, Trevino M, Bonnet C, Blas C. Clinical cross-reactivity between *Artemisia vulgaris* (Mugwort) and *Matricaria chamomilla* (Chamomile). *J. Allergy Clin Immunol*, January 2000; 144

- 73-** Kobayashi Y, Nakano Y, Inayama K, Sakai A, Kamiya T. Dietary intake of the flower extracts of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) inhibited compound 48/80-induced itch-scratch responses in mice. *Phytomedicine*, 2003; 10(8): 657-664.
- 74-** Patel D. Shukla S. Gupta S. Apigenin and cancer chemoprevention. *International of Oncology*, 2007; 30: 233-246
- 75-** Avallone R, Zanolli P, Puia H, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochemical Pharmacology*, 2000; 59(11): 1387-1394.
- 76-** Niederhofer H. Observational study: *Matricaria chamomilla* may improve some symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Phytomedicine*, 2009; 16: 284-286.
- 77-** Pinto SA, Bohland E, Coelho CP, Furquim MS, Bonamin LV. An animal model for the study of chamomilla in stress and depression: pilot study. *Homeopathy*, 2008; 97: 141-144.
- 78-** Weiss R.F. : Herbal Medicine. Gothenberg, Sweden: Beaconsfield Publishers. Ltd, 1985

9. TEŞEKKÜR

Tez konumu belirleyen, yöneten ve yardımlarını eksik etmeyen Sayın Hocam Prof. Dr. Şenay KÜSMENOĞLU'na; tezimin bitirilmesinde büyük emekleri olan ve tükenmeyen sabırlarıyla bu konuda bana desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Osman ÜSTÜN ve değerli eşi Füsun Hanım'a en içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Sayın Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Turhan Baykal'a, standart uçucu yağı sağlamama yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Ekrem SEZİK'e ve teknik konuda emeği geçen yeğenim Alparslan COŞGUN'a teşekkürlerimi borç bilirim.

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Deniz

Soyadı : Çalışkan

Doğum Yeri Ve Tarihi: Ortaköy, 1976

**Eğitimi: Bozkır Köyü İlkokulu (1982-1987)
H.F.E. Kırşehir Anadolu Lisesi (1987-1995)
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (1996-2000)**

Yabancı Dil: İngilizce