

Bitkisel Drog Monografı Hazırlanması:

***Lavandula stoechas* L.**

Yüksek Lisans Tezi

Zeynep ORALOĞLU

Eskişehir 2018

BİTKİSEL DROG MONOGRAFI HAZIRLANMASI: *Lavandula stoechas* L.

Zeynep ORALOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakognozi Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Gökalg İŞCAN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Temmuz 2018

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Zeynep Oraloğlu'nun "Bitkisel Drog Monografı Hazırlanması: *Lavandula stoechas* L." başlıklı tezi 03.07.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakognozi Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvanı

Adı Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı)

: Doç.Dr. Gökarp İŞCAN

Üye

: Prof. Dr. Betül DEMİRCİ

Üye

: Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN



Enstitü Müdürü

FINAL APPROVAL FOR THESIS

This thesis titled Preparation a Herbal Drog Monograph: *Lavandula stoechas L.* has been prepared and submitted by Zeynep Oraloğlu in partial fulfillment of the requirements in “Anadolu University Directive on Graduate Education and Examination” for the Degree of Master of Science in Pharmacognosy Department has been examined and approved on 03.07.2018.

Committee Members

Signature

Member (Supervisor) : Assoc. Prof. Dr Gökulp İŞCAN

Member : Prof. Dr. Betül DEMİRCİ

Member : Prof. Dr. Ceyda Sibel KILIÇ

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN

Director Graduate School



ÖZET

BİTKİSEL DROG MONOGRAFI HAZIRLANMASI: *LAVANDULA STOECHAS* L.

Zeynep ORALOĞLU

Farmakognozi Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temmuz 2018

Danışman: Doç. Dr. Gökalp İŞCAN

Lavandula sp., Lamiaceae familyasından ekonomik ve tıbbi açıdan büyük önem taşıyan uçucu yağ bitkilerinin yer aldığı önemli bir cinstir. Neredeyse tamamı Akdeniz kökenli olan bu cinsin 39 türü mevcut olup, Türkiye’de doğal yayılış gösteren *Lavandula stoechas* L. subsp. *stoechas* (Karabaş otu) ve *Lavandula pedunculata* (Mill.) Cav. subsp. *cariensis* (Boiss.) Upson & S. Andrews (Karan) olmak üzere iki türü mevcuttur. Karabaş otu, Gargan Keşışotu Karan çiçeği, Lavanta çiçeği, Karahan gibi isimlerle bilinen bu iki tür genellikle birbirinin yerine halk arasında tıbbi amaçlarla yüzyıllardır kullanılmaktadır. Genellikle infüzyon (%2-5) halinde veya distilasyonla elde edilen uçucu yağı, ağrı kesici, antiseptik, yara iyi edici, yatıştırıcı balgam söktürücü, idrar yolları iltihaplarını giderici, egzama yaralarını iyi edici, sinir ve kalp kuvvetlendirici gibi etkileri nedeniyle geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Çalışmamızda, ülkemiz için önem taşıyan bu iki türün farklı bölgelerden toplanan örnekleri Avrupa Farmakopesinde yer alan kalite parametreleri bakımından incelenerek, bir bitkisel drog monografi oluşturulmuştur. Diğer yandan, gıda otoriteleri tarafından akut ve kronik toksisitesi rapor edilen ve kullanımı ve dozu sınırlandırılan kâfurun bu türlerin bileşiminde yer almasından yola çıkılarak, uçucu yağında ve hazırlanan infüzyonlarında kantitatif olarak miktarı tayin edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Karabaş otu, *Lavandula stoechas*, *Lavandula pedunculata*, Kâfur, Monograf, Avrupa Farmakopesi, Toksisite.

ABSTRACT

PREPARATION A HERBAL DROG MONOGRAPH: *LAVANDULA STOECHAS L.*

Zeynep ORALOĞLU

Department of Pharmacognosy

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, July 2018

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Gökalg İŞCAN

Lavandula ssp., is an important genus belonging to Lamiaceae family, which contains essential oil plants that have a great economic and medical importance. There are 39 species of this genus almost all of Mediterranean origin. Two species of *Lavandula* - *Lavandula stoechas* subsp. *stoechas* (karabaş) and *L. pedunculata* subsp. *cariensis* (Karan) naturally grow in Turkey. These two species, known as Karabaş otu, Gargan Keşışotu Karan çiçeği, Lavanta çiçeği, Karahan are generally used for centuries in folk medicine for medical purposes interchangeably. Their prepared infusion (2-5%) and hydrodistilled essential oil are widely used for their analgesic, antiseptic, wound healing, sedative, expectorant activities and anti-inflammatory for urinary tract, in egzama, and also have nerve and heart enhancer properties. In the present work, according to quality parameters required for a herbal drug monograph in the European Pharmacopoeia, a herbal drug monograph was prepared by examining the samples of different plant samples collected from different regions of the Turkey. The main compound of these species was reported to be camphor and restricted by food authorities because of its chronic and acute toxicity. Therefore, qualitative and quantitative amount of camphor was determined in both volatile oils and also in prepared infusions.

Key Words: Karabaş otu, *Lavandula stoechas*, *Lavandula pedunculata*, Camphor, Monograph, European Pharmacopoeia, Toxicity.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince büyük bir sabır ve anlayışla bana yol gösteren, değerli bilgilerini benimle paylaşan, her zaman desteğini hissettiğim, kıymetli danışman hocam Doç. Dr. Gökalp İŞCAN'a

Tez çalışmam konusunda bilgi ve tecrübesiyle değerli önerilerinden yararlandığım Prof. Dr. Betül Demirci'ye,

Kantitatif analiz çalışmalarımda destek veren Doç. Dr. Erol ŞENER ve Kim. Emre ODUNCU'ya,

Yüksek lisans öğreniminde beraber yol aldığım ve desteklerini esirgemeyen Ecz. Neşe ÇETİN ve Ecz. Hande ARIKAN'a,

Hayatımın her anında bana desteklerini esirgemeyen, bu hayattaki en büyük şansım olan Anneme, Babama, Ablama ve Abime teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Zeynep ORALOĞLU

STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES

I hereby truthfully declare that this thesis is an original work prepared by me; that I have behaved in accordance with the scientific ethical principles and rules throughout the stages of preparation, data collection, analysis and presentation of my work; that I have cited the sources of all the data and information that could be obtained within the scope of this study, and included these sources in the references section; and that this study has been scanned for plagiarism with “scientific plagiarism detection program” used by Anadolu University, and that “it does not have any plagiarism” whatsoever. I also declare that, if a case contrary to my declaration is detected in my work at any time, I hereby express my consent to all the ethical and legal consequences that are involved.

Zeynep ORALOĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	ii
FINAL APPROVAL FOR THESIS	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vii
STATEMENT OF COMPLIANCE WITH ETHICAL PRINCIPLES AND RULES	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
GÖRSELLER DİZİNİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	4
2.1. Lamiaceae Familyasının Genel Özellikleri	4
2.2. <i>Lavandula</i> L.	5
2.3. <i>Lavandula stoechas</i> L. ve <i>L. pedunculata</i> Mill.	6
2.4. Karabaş Otunun Halk Arasında Kullanımı	9
2.5. <i>Lavandula stoechas</i> ve <i>L. pedunculata</i> Uçucu Yağları ve Biyolojik Etki Çalışmaları	11
2.6. Kâfur ve Fenkon	20
2.7. Farmakope ve Monograf Kavramı	21
2.8. Farmakopelerin tarihçesi	21
2.8.1. <i>Türk Farmakope Tarihçesi</i>	22

2.8.2. Avrupa Farmakopesi	23
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER	25
3.1. Bitkisel Materyal	25
3.2. Kullanılan Kimyasallar ve Standart Maddeler	27
3.3. Kimyasal Reaktifler	27
3.4. Kullanılan Cihaz ve Apareyler	28
3.5. Deneysel Çalışmalar ve Yöntemler	28
3.5.1. Mikroskopik İnceleme	28
3.5.2. Su Miktar Tayini	28
3.5.3. Yabancı Madde Miktar Tayini	29
3.5.4. Uçucu Yağ Miktar Tayini	29
3.5.5. Bütün Kül	30
3.5.6. Asitte Erimeyen Kül	30
3.5.7. İnce Tabaka Kromatografisi	31
3.5.8. Gaz Kromatografisi (GK) ve Gaz Kromatografisi/ Kütle Spektrometrisi (GK/KS) ile Uçucu Yağın Kimyasal Bileşiminin Belirlenmesi	32
3.5.8.1. GK analiz koşulları.....	32
3.5.8.2. GK/KS analiz koşulları.....	32
3.5.9. Uçucu Yağın Kantitatif Analizi	33
3.5.10. Hazırlanan İnfüzyonlarda Kâfur ve Fenkon Miktar Tayini.....	34
4. BULGULAR VE YORUMLAR	36
4.1. Mikroskopik İnceleme.....	36
4.2. Volumetrik Su Miktar Tayini.....	40
4.3. Yabancı Madde Miktar Tayini.....	40
4.4. Uçucu Yağ Miktar Tayini.....	40

4.5. Kül Miktar Tayini.....	41
4.6. İnce Tabaka Kromatografisi.....	41
4.7. Uçucu Yağ Kompozisyonu.....	43
4.8. Uçucu Yağda Fenkon ve Kâfur Miktar Tayini.....	44
4.9. Hazırlanan İnfüzyonlarda Kâfur ve Fenkon Miktar Tayini.....	46
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	47
KAYNAKÇA.....	52
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Kâfur ve fenkon molekül şekli.....	20
Şekil 3.1. Avrupa Farmakopesi'nde tanımlanan volumetrik su miktar tayini apareyi...	29
Şekil 3.2. Clevenger apareyi.....	30
Şekil 3.3. Kâfur ve fenkon için kalibrasyon eğrileri.....	34
Şekil 4.1. Kaliks ve korollaya ait farklı tiplerde örtü tüyleri.....	37
Şekil 4.2. Salgı tüyleri, stoma, polen tanesi, iletim demetleri.....	38
Şekil 4.3. Kalikste druzlar, korolla epiderması, papiloz hücreler endotesyuma ait parçalar.....	39
Şekil 4.4. Toz drogtan hekzan ile hazırlanan test çözeltisi İTK kromatogramı.....	42
Şekil 4.5. Uçucu yağ ile hazırlanan test çözeltisi İTK kromatogramı.....	43
Şekil 4.6. <i>L. stoechas</i> (N01) ve <i>L. pedunculata</i> (N10) uçucu yağlarına ait örnek AİD kromatogramları	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 2.1. <i>Lavandula</i> L. cinsine ait seksiyonlar ve hibritler.....	5
Tablo 2.2. <i>Lavandula stoechas</i> ve <i>Lavandula pedunculata</i> türleri ile yapılan bazı uçucu yağ çalışmaları.....	18
Tablo 3.1. Deneylerde kullanılan bitkisel materyaller.....	25
Tablo 3.2. Deneylerde kullanılan çözücü/kimyasal madde ve saflıkları.....	27
Tablo 3.3. Deneyler kullanılan cihaz/aparey ve markaları.....	28
Tablo 3.4. İTK’da denenilen çözücü sistemleri.....	32
Tablo 4.1. 10 farklı numuneye ait % su miktarları, yabancı madde miktarı, toplam kül ve asitte erimeyen kül miktarı.....	40
Tablo 4.2. Numunelere ait uçucu yağların kompozisyonu ve miktar tayini sonuçları....	45
Tablo 4.3. <i>Lavandula stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i> ve <i>Lavandula pedunculata</i> subsp cariensis’den hazırlanan infüzyonlardaki kâfur ve fenkon miktarı.....	46

GÖRSELLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Görsel 2.1. <i>Lavandula stoechas</i>	7
Görsel 2.2. <i>Lavandula pedunculata</i>	8
Görsel 2.3. <i>L. stoechas</i> (soldaki) ve <i>L. pedunculata</i> (sağdaki) kuru örnekler.....	8
Görsel 3.1. Yerel marketlerden ve üreticilerden temin edilen bitkisel materyaller	26

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AB	: Avrupa Birliği
AİD	: Alev İyonlaşma Dedektörü
AP	: Askorbat Peroksidaz
ATCC	: American Type Culture Collection (Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu)
CAT	: Katalaz
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Labaratuvar Standartları Enstitüsü)
DPPH	: 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
EFSA	: European Food Safety Authority (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi)
FEMA	: The Flavor and Extract Manufacturers Association
GK/AİD	: Gaz Kromatografisi / Alev İyonlaşma Dedektörü
GK/KS	: Gaz Kromatografisi / Kütle Spektrometrisi
GK	: Gaz Kromatografisi
GRAS	: Generally Recognized as Safe (Genellikle Güvenli Olarak Kabul Edilen)
HD	: Hidrodistilasyon (Su distilasyonu)
HPTLC	: High Performance Thin-Layer Chromatography (Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi)
IBD	: Inflammatory Bowel Disease (İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı)
ILP	: Inhibition of Lipid Peroxidation (Lipit Peroksidasyonunun İnhibisyonu)
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
LD ₅₀	: %50 Öldürücü Doz
MA	: Molekül Ağırlığı
MBC	: Minimal Bakterisidal Konsantrasyon
MIDAS	: Migraine Disability Assesment Scale (Migren Disabilite Değerlendirme Ölçeği)
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MLK	: Minimum Letal Konsantrasyonları
Ph. Eur.	: Avrupa Farmakopesi
Rf	: Tutunma Faktörü
SbCWE	: Subkritik su ekstraksiyonu
TAK	: Total Antioksidan Kapasite
TFDA	: Tayvan Gıda ve İlaç Dairesi

TLC- DPPH	: İnce Tabaka Kromatografisi-1, 1- difenil-2-pikrilhidrazil
TNBS	: Trinitrobenzen sulfonikası
USE	: Ultrasonik ışınlama
UV	: Ultraviyole
Std.	: Standart
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
Ø	: İç çap

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eski zamanlardan beri insanlar, başta besin olmak üzere korunma, ısınma ve savunma aracı olarak bitkilerden yararlanmışlardır. Bunlara ek olarak hastalık durumunda da aklına ilk gelen ve yarar beklediği nesne bitki olmuştur (Tanker vd., 2007).

Bitkilerin tedavi amacıyla kullanımı insanlık tarihi kadar eskidir. Birçok uygarlığın tıbbi bitkileri hakkındaki bilgiler, yaşadıkları devrin kitabelerinden ve arkeolojik materyallerden öğrenilmiştir (Kaya, 2010; Saltan İşcan, 2016). Mezopotamya’da arkeologların 5000 yıllık distilasyon cihazı bulmaları ise konunun önemini göstermektedir. Milattan önce 1550 yıllarında yazılan ve 1872 yılında Ebers tarafından keşfedilen papirüslerde 450 hastalık ile bitkisel ve hayvansal kaynaklı ilaçların adları ve tarifleri yer almaktadır. Çinliler, milattan 3000 yıl önce bitkisel, hayvansal ve madensel kaynaklı birçok ilaç kullanmışlardır (Evans, 2002; Saltan İşcan, 2016; Heinrich vd., 2017).

Son yıllarda tüm dünyada önem kazanan doğal yaşam, daha uzun ve sağlıklı yaşama isteği ve yaşlanmayı geciktirme arzusuna paralel bir biçimde tıbbi bitkisel ürünlerin ve onlardan hazırlanan tıbbi çaylar, gıda destekleri ve bitkisel ilaçların kullanımında büyük bir artış yaşanmıştır (Çolak, 2012). Gelişmiş ülkeler özellikle tedavide bitkisel kaynaklara yönelmiş durumdadırlar. Tedavide kullanılan ilaçların önemli bir kısmını doğal kaynaklı ilaçlar oluşturmaktadır. Sentetik ilaçların zararlı etkilerinin daha yüksek olabileceği algısı, günümüzde özellikle doğal ürün kullanımına olan ilgiyi daha da arttırmıştır. Doğal olduğu için halk arasında tamamen zararsız olduğu veya sentetik ürünlere göre zararlarının daha düşük olduğu düşüncesi yaygındır. Ancak, bitkisel ürünlerin yoğun miktarda, bilinçsiz ve bu konuda eğitimsiz kişilerin tavsiyeleriyle kullanımlarının ciddi sağlık sorunları yaratabileceği, önemli derecede mortalite ve morbiditeye neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, bitkilerdeki toksik, farmakolojik olarak aktif veya bağımlılık yapma potansiyelleri olan bileşiklerin iyi değerlendirilmesi gerekir. Ayrıca, bitkilerin genetik varyasyon gösterdiği, aynı bitkinin alt-türleri arasında aktif madde, toksisite ve farmakolojik etki açısından farklılıklar olabileceği göz ardı edilmemelidir (Evans, 2002; Sabuncuoğlu vd., 2017). Günümüzde insan sağlığında kullanılacak bitkilerin dünya çapında standardını sağlamak üzere resmi otorite kurulması zorunlu hale gelmiştir (Saltan İşcan, 2016). Ülkelerde geçerli kabul edilen farmakopeler yasa statüsündedir ve hukuki değerleri

vardır. Farmakopelerde ilaç yapımında kullanılan birçok etkin ve yardımcı madde yanında bitkisel ürünlere ait monograflar yer almaktadır. Ülkemiz Avrupa Farmakope Komisyonunun bir üyesidir ve son zamanlarda Avrupa Farmakopesi (Ph. Eur.) çıkardığı her yeni baskısında artan miktarda bitkisel drog monograflarına yer vermektedir.

Ülkemiz, elverişli konumu sayesinde zengin bir floraya sahiptir. Bitki çeşitliliği bakımından dünyanın en zengin ülkelerinden biridir. Son yapılan çalışmalarla birlikte Türkiye Florasında 12.476 takson kayıt altına alınmıştır (Özaydın vd., 2006; Deveci, 2012; Uskutoğlu vd., 2017;). Bunlardan yaklaşık 500 kadarı halk arasında tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır (Kendir vd., 2010).

Tez çalışmamızın konusu olan tıbbi öneme sahip *Lavandula stoechas* L. ve *L. pedunculata* (Mill.) Cav. türleri *Lavandula* cinsine ait olup, Lamiaceae familyasının önemli bir üyesidir (İnan vd., 2013). Davis'in Türkiye Florası ve Doğu Ege Adaları isimli eserinde, *Lavandula stoechas* L.'ın -*stoechas* ve -*cariensis* isimli iki alt türü kayıtlıdır (Mill, 1982). Güncel çalışmalarda bu iki alttür, *Lavandula pedunculata* (Mill.) Cav. subsp. *cariensis* (Boiss.) Upson & S. Andrews ve *Lavandula stoechas* L. subsp. *stoechas* olarak kayıtlara geçmiştir. Gerçek Lavanta veya İngiliz lavantası olarak bilinen *L. angustifolia* Mill., (sinonimleri *L. officinalis* L., *L. vera* DC) ülkemizde doğal olarak yetişmez ancak Ege ve Akdeniz bölgelerinde yaygın şekilde kültüre alınmaktadır (İnan vd., 2013; Kara ve Baydar, 2013).

Lavandula stoechas Türkiye'de başlıca Ege Adaları, Çanakkale, İstanbul, Hereke-İzmit arası, Kocaeli, Balıkesir, İzmir, Datça- Marmaris arası, Muğla, Tekirovası-Antalya, Anamur-Emirşah arası, İçel, Samandağı-Hatay'da olmak üzere geniş bir yayılım göstermektedir (Mill, 1982). Türkiye bitki örtüsü zenginliği ile orantılı olarak, her yıl binlerce ton bitki yaprağı, çiçeği, meyvesi ve kökleri doğadan toplanıp ya bölgesel olarak kullanılmakta veya yurt dışına ihraç edilmektedir (Balaban, 1999). Ülkemizde doğal olarak yayılım gösteren bitkilerden olan *L. stoechas* subsp. *stoechas* ve *L. pedunculata* subsp. *cariensis* bitkileri de bu anlamda ticari olarak önem arz etmektedir.

Lavanta türleri ile ilgili olarak, Avrupa Farmakopesi 9.0'da sadece *L. angustifolia* Mill. (sin. *Lavandula officinalis* Chaix)'nın kurutulmuş çiçeklerinden oluşan *Lavandulae flos* (Lavanta çiçeği) (Ph. Eur., 2017a), çiçekli kısımlarından elde edilen uçucu yağı *Lavandulae aetherolum* (Lavanta uçucu yağı) (Ph. Eur., 2017b) ve *L. latifolia* Medik.'dan elde edilen uçucu yağ monografları kayıtlıdır (Ph. Eur., 2017c).

Çalışmamızda ülkemiz için önemli olup, farmakopelerde monografi bulunmayan *L. stoechas* subsp. *stoechas* (Karabaş otu) ve *L. pedunculata* subsp. *cariensis*'in doğal ve kültür formlarından örnekler temin edilerek Avrupa Farmakopesi standardında bir monograf hazırlanması amaçlanmıştır. Bu amaçla farmakopede belirtilen bitkisel droglara uygulanan tüm kalite kontrol parametreleri esas alınarak çalışılmıştır. Bu bitkilerin halk arasında çay olarak tüketilmesi yanında, distilasyonla elde edilen uçucu yağlarının da ekonomik öneme sahip olduğu yapılan piyasa araştırmasında görülmüştür. Birbiri yerine aynı amaçlarla kullanılan bu iki türün uçucu yağlarının ana bileşenleri belirlenmiştir. Her iki türde de ana bileşen olarak belirlenen kâfur ve fenkonun miktarı kalitatif ve kantitatif olarak oraya konmuştur. Kâfurun bilinen kronik toksisitesi ile ilgili Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA)'nın raporları dikkate alınarak halk arasında yaygın olarak birbiri yerine kullanılan bu iki türden hazırlanan infüzyonlarda kronik toksisiteye sebep olabilecek kâfur miktarı da ayrıca ortaya konmuştur.

2. KAYNAK BİLGİSİ

Bu bölümde *L. stoechas* ve *L. pedunculata* türleri ile ilgili botanik özellikler, bitkinin kimyasal bileşimi, halk arasında kullanımı ve güncel farmakolojik çalışmalar özetlenmektedir. Botanik bilgiler Türkiye Florası (Mill, 1982) temel alınarak, diğer bölümler ise çeşitli veri tabanlarında kaynak taraması ile derlenmiştir.

2.1. Lamiaceae Familyasının Genel Özellikleri

Bu familya bitkileri başlıca Akdeniz havzasında yaygındır. Otsu bitki veya çalı formundadır, salgı tüyleri taşır ve uçucu yağ içerir. Familya için karakteristik özelliklerin başlıcaları, gövde 4 köşeli, yapraklar çoğu zaman basit, bazen parçalı ve dekusat dizilişlidir; çiçekler her nodusta vertisillastrum durumundadır; zigomorf ve bilabiattır; uçucu yağ, sapı tek, başı 8 hücreli ve pul şeklindeki Labiateae tipi salgı tüylerindedir. Hermafrodit olan çiçeklerde kaliks 5 loblu kalıcı, bazen bilabiat; korolla bilabiat, üst dudak bazen eksiktir. Stamen 4 tane, çoğu zaman didinamdır; bazen 2 stamen bulunur. Ovaryum 2 karpelden meydana gelmiş 4 gözlü ve üst durumludur, her gözde 1 ovül bulunur; stilus ginobaziktir. Meyve 4 nukstan meydana gelen bir şizokarptır (Tanker vd., 2007; Baytop, 1996).

Lamiaceae familyasının dünyada yaklaşık 245 cins ve 7886 türü olduğu bilinmektedir. Bu familya üyeleri Akdeniz ülkeleri başta olmak üzere Avustralya, Güney Batı Asya ve Güney Amerika'da çok sık yayılış göstermektedir. Türkiye Lamiaceae familyasının önemli gen merkezlerinden bir tanesidir. Bu familyanın ülkemizde 46 cinsten yaklaşık 648 türü temsil edilmektedir. Ülkemizdeki endemizm oranı yaklaşık % 44,5 olan bu familya, içerdiği takson sayısı bakımından Türkiye'nin en zengin üçüncü familyası konumunda bulunmaktadır. Lamiaceae familyası üyelerinin çoğu uçucu yağlar, aromatik yağlar ve benzeri sekonder metabolitler bakımından zengin olması sebebiyle tıp, eczacılık, gıda, kozmetik ve parfümeri gibi alanlarda çok fazla öneme sahiptir. Diğer taraftan, bu familya üyelerinin ülkemizdeki etnobotanik kullanımı da oldukça yaygındır (Koyuncu vd., 2010; Güner vd., 2012).

2.2. *Lavandula* L.

Lavandula L. cinsi, 100'den fazla lavanta çeşidi ile çoğu Akdeniz orijinli yaklaşık 39 türden oluşmaktadır (Kara ve Baydar, 2013; Carrasco vd., 2015). *Lavandula* türlerinde kaliks tüp şeklinde, korolla tüp şeklinde ve tepede 5 lopludur. Üst dudak 2 loplu, düz ve dik durumludur. Stamen 4 tane, filamentler kısadır (Tanker, 2007; Baytop, 1996).

Lavandula türleri 6 seksiyona ayrılmıştır. Seksiyonal sınıflandırmanın özeti Tablo 2.1'de verilmiştir (Upson, 2002; Chaytor, 2011).

Tablo 2.1. *Lavandula* L. cinsine ait seksiyonlar ve hibritler

1.Seksiyon <i>Lavandula</i> (=seksiyeon <i>Spica</i> Ging.) 1. <i>L. angustifolia</i> Mill. subsp. <i>angustifolia</i> 2. <i>L. lanata</i> Boiss 3. <i>L. latifolia</i> Medik. Hibritler <i>L. x intermedia</i> Emeric. ex. Loisel. <i>L. lanata</i> Boiss.x <i>L. angustifolia</i> Mill.	4. Seksiyon <i>Pterostoechas</i> Ging. 7. <i>L. multifida</i> L. 8. <i>L. canariensis</i> Mill 9. <i>L. pinnata</i> L. f. 10. <i>L. buchii</i> Webb & Berthel. var. <i>Buchii</i> . var. <i>gracile</i> M.C. León var. <i>tolpidifolia</i> (Svent.) M.C. León 11. <i>L. minutolii</i> Bolle var. <i>Minutolii</i> var. <i>tenuipinna</i> Svent. 12. <i>L. maroccana</i> Murb 13. <i>L. tenuisecta</i> Coss. ex. Ball 14. <i>L. maroccana</i> Murb. 15. <i>L. mairei</i> Humbert var. <i>Mairei</i> var. <i>antiatlantica</i> Maire 16. <i>L. antineae</i> Maire 17. <i>L. coronopifolia</i> Poir. 18. <i>L. pubescens</i> Decne. 19. <i>L. citriodora</i> A.G. Miller Hibritler <i>L. x christiana</i> Gattef. & Maire <i>L. x murbeckiana</i> Emb. & Maire <i>L. canariensis</i> Mill.x <i>L. buchii</i> Webb & Berthol. var. <i>Buchii</i>
2. Seksiyon <i>Dentatae</i> Suarez-Cerv. & Seoane-Camba 4. <i>L. dentata</i> L. var. <i>dentata</i> forma <i>rosea</i> Maire forma <i>albiflora</i> Maire <i>L. dentata</i> L. var. <i>candicans</i> Batt.	
3. Seksiyon <i>Stoechas</i> Ging. 5. <i>L. stoechas</i> L. subsp. <i>stoechas</i> forma <i>leucantha</i> Ging. forma <i>rosea</i> Maire subsp. <i>pedunculata</i> (Mill.) Samp. ex Rozeira subsp. <i>sampaiana</i> Rozeira subsp. <i>lusitanica</i> (Chaytor) Rozeira subsp. <i>luisieri</i> (Rozeira) Rozeira subsp. <i>atlantica</i> Braun-Blanq. subsp. <i>maderensis</i> (Benth.) Rozeira subsp. <i>cariensis</i> (Boiss.) Rozeira 6. <i>L. viridis</i> L'Hér. Hibritler <i>L. stoechas</i> L.x <i>L. viridis</i> L'Hér.	5. Seksiyon <i>Subnuda</i> Chaytor 20. <i>L. subnuda</i> Benth 21. <i>L. macra</i> Baker 22. <i>L. dhofarensis</i> A.G. Miller subsp. <i>dhofarensis</i> subsp. <i>ayunensis</i> A.G. Miller 23. <i>L. setifera</i> T. Anderson 24. <i>L. nimmoi</i> Benth. 25. <i>L. galgalloensis</i> A.G. Miller 26. <i>L. aristibracteata</i> A.G. Miller 27. <i>L. somaliensis</i> Chaytor
	6. Seksiyon <i>Chaetostachys</i> Benth. 28. <i>L. gibsonii</i> Grah. 29. <i>L. bipinnata</i> (Roth) Kuntze
	Sınıflandırılmayan taksonlar 30. <i>L. hasikensis</i> A.G. Miller 31. <i>L. atriplicifolia</i> Benth. 32. <i>L. erythrae</i> (Chiov.) Cufud. Türiçi hibritler <i>L. x allardii</i> Hy <i>L. x heterophylla</i> Poir. <i>L. dentata</i> L.x <i>L. lanata</i> Boiss.

Diğer birçok türün yanında özellikle günümüzde Lavanta, *L. angustifolia* (*L. officinalis*)'nın kurutulmuş çiçekleridir. İngiliz lavantası ismiyle bilinen *L. intermedia* ve lavandin adıyla bilinen bu türün hibritleri, Fransız lavantası *L. dentata* ve başak lavanta *L. latifolia*'nın ticari değeri çok yüksek olup, parfüm ve kozmetikte uzun zaman önce uygulama alanı bulmuşlardır (Kara ve Baydar, 2013; Başer, 2007). Türkiye'de, başlıca iki tür olan *L. stoechas* ve *L. pedunculata* doğal olarak yayılış göstermekte iken *L. officinalis* ve bunların alt türleri ve melez formları yaygın bir şekilde yetiştirilir (Tanker vd., 1977; İnan vd., 2013).

Lavanta türleri, yiyecek endüstrisi, parfümeri ve ilaç hazırlamada kullanılan yüksek endüstriyel ve ticari değere sahip aromatik bitkilerdir. Lavanta türleri parfümeri, koku, ilaç, yiyecek ve aroma endüstrisinde yüksek ekonomik ilgiye sahip aromatik bitkilerdir. Uçucu yağları, uluslararası standartlar ile sıkı bir şekilde kontrol altındadır ve son birkaç yıl boyunca doğal olarak yetişen türler yanında ekonomik öneme sahip çeşitli hibritlerin de üretimi ve uçucu yağ eldesi üzerinde yoğun çalışmalar sürmektedir (Zuzarte vd., 2010).

Lavandula türleri esas olarak parfümeri, kozmetik, gıda işleme ve günümüzde "aromaterapi" ürünlerinde kullanılan linalol ve linalil asetat bileşiklerince zengin uçucu yağları için yetiştirilir. Kurutulmuş çiçekler, uyku ve rahatlama için, eski zamanlardan beri kullanılmıştır. Çok sayıda lavanta bitkisi de bahçe için süs bitkisi olarak satılmaktadır; Bunlar *L. latifolia*, *L. pinnata*, *L. lanata*, *L. dentata* ve bunların çok sayıdaki kültürlerini içermektedir. *Lavandula* türleri değişken antimikrobiyal etkiye sahiptir; Kâfur içeren Başak Lavanta en güçlü olanıdır; bazı türler orta derecede antifungal etkiye sahipken, antioksidan aktivitede çok değişkenlik gösterir. Bazı türler akarisidal bir etkiye sahiptir ve insektisidal özelliklere sahiptir. *Lavandula* yağı düşük toksisiteye sahiptir: seyreltilmemiş saf halde uçucu yağ doğrudan yanıklar üzerinde uygulanabilir. Esas olarak *L. x intermedia* ve *L. angustifolia*'dan elde edilen uçucu yağlar, parfümeri ve koku endüstrisinde ekonomik öneme sahiptir, bazıları aromaterapide yaygın olarak kullanılır ve antiseptik ve antifungal özelliklere sahip oldukları bilinmektedir (Lis-Balchin, 2002).

2.3. *Lavandula stoechas* L. ve *L. pedunculata* Mill.

Ülkemizde doğal olarak yetişen ve halk arasında karabaş otu, gargan otu ya da keşiş otu olarak bilinen *Lavandula stoechas* subsp. *stoechas* (Görsel 2.1), Lamiaceae

(Ballıbabagiller) familyasına ait aromatik bir bitkidir. Yüzyıllardır Anadolu halk hekimliğinde antiseptik ve yara iyi edici gibi etkileri başta olmak üzere farklı rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Ayrar, 1997; Öztürk vd., 2005). Glikozit, saponinler ve uçucu yağ taşımaktadır (Baytop, 1999).



Görsel 2.1. *Lavandula stoechas* (<http-1>)

L. stoechas Akdeniz ülkelerinde ve memleketimizde alçak makide sık rastlanılan, çiçek durumunun tepesinde mor renkli verimsiz brakteler taşıyan bir çalıdır. İzmir’de karabaş, kekik, tuzla kekiği adlarıyla satılır (Baytop, 1996).

L. pedunculata subsp. *cariensis* (Görsel 2.2) daha ziyade Güney Batı Anadolu’nun kurak tepelerinde yetişen bir türdür. *L. stoechas*’a çok benzer. Ancak çiçek durumu uzun saplıdır (Baytop, 1996). *Lavandula stoechas*, halk arasında aynı amaçlarla ve genellikle birbirinin yerine kullanılan *L. pedunculata*’dan kısa çiçek sapı ile ayrılır. 45 cm veya daha uzun olabilen, tüylü, çalı formunda bir bitkidir. Bitkinin üst yaprakları, eliptik ile dar eliptik arası, mızrak şeklinde, lanseolat 14-40x1-5 mm

büyükliğinde, biraz aşağıya doğru kıvrılmış durumda; koltuklarında ve gövde tabanında fazlasıyla aşağıya doğru kıvrılmış, huni şeklinde çok sayıda küçük yaprak bulunur. Spikası pedunküllü, 1,5-4,5 cm büyüklüğünde, oblong oval arası şekilli, yoğun, aralıksızdır. Fertil brakteleri 4-7x2-8 mm büyüklüğünde, rombik-kordat şekilli ve tüylüdür. Üstteki brakteleri mor veya beyaz, 7-30x 2-8 mm obovat veya dar oblong, tam veya biraz loblu, saplı eklenti 0,5x1-2 mm büyüklüğündedir. Korolla siyahımsı mor 5-8.5 mm uzunluğundadır. Mart ve Haziran ayları arasında çiçeklenme gösterir. Bu tür 45-50 cm yükseklikte, tüylü, kuvvetli kokulu, çalı görünüşünde ve çok yıllık bir bitkidir. Yapraklar dar uzun, kenarları biraz alta doğru kıvrık. Çiçekler siyahımsı mor renkli, dalların ucunda silindirik durumlarda toplanmıştır. Batı Anadolu'nun maki bölgelerinde yaygın bir türdür (Baytop, 1999).



Görsel 2.2. *Lavandula pedunculata* (<http-2>)

L. stoechas'ın eski kayıtlarda; çiçek durumu sapının boyuna göre birbirinden ayrılan -*stoechas* ve -*cariensis* isimli iki alt türe ayrılır (Mill, 1982). (Görsel 2.3)

subsp. *stoechas*- Çiçek durumunun sapı 0,5-2,5 cm, spikadan daha kısa, üst brakteleri 7-17x3-8 mm, obovat. Kaliks apendajları tam.

subsp. *cariensis*- Çiçek durumunun sapı 5-20 cm, spikadan daha uzun. Üst brakteleri (7)13-30 x2-5(-6) mm, dar oblong. Kaliks apendajları sık undulat ve loplu.



Görsel 2.3. *Lavandula stoechas* (soldaki) ve *L. pedunculata* (sağdaki) kuru örnekler

L. stoechas subsp. *cariensis* alttürü çeşitli kayıtlarda *L. cariensis* Boiss., *L. stoechas* subsp. *pedunculata* (Mill.) Samp. ex Rozeira, *Lavandula stoechas* var. *pedunculata* (Mill.) Lundmark, *Stoechas pedunculata* Mill olarak da bilinmektedir (http-3). Ülkemizde doğal olarak yetişen *L. stoechas* türünün bir alt türü olarak kabul edilen *L. stoechas* subsp. *cariensis*, son olarak 2004 yılında Upson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre *L. pedunculata* subsp. *cariensis* olarak ayrı bir tür şeklinde sınıflandırılmıştır (Upson vd., 2004, Güner vd., 2012).

2.4. Karabaş Otunun Halk Arasında Kullanımı

Eski yıllardan beri çok önem verilen bir bitki olan *L. stoechas* (Karabaş otu) türünün Türkiye’de halk arasında yaygın kullanımı bulunmaktadır. Bu bitki halk arasında çeşitli isimlerle bilinmektedir. Karabaş otu, Gargan (Muğla), Keşişotu Karabaş, Çoban bağirtan, Kafa süpüren, Karan çiçeği, Lavanta çiçeği, Karahan gibi isimleri mevcuttur (Baytop, 1999). Hatay yöresinde halk arasında ‘Sıttıhotuz’ olarak da isimlendirilir (Ayanoglu vd., 2000). Bu bitki Muzla kekiği, (Kültür vd., 2018), Yalancı Lavanta Çiçeği olarak da bilinmektedir (Baytop, 1997). *L. pedunculata* ise diğer türle aynı amaçlarla kullanılmakla birlikte, yine aynı isim yanında Karan, Garan, Ana baba kokusu adları da yaygındır (Ertuğ, 2002).

L. stoechas’ın kurutulmuş çiçek durumları ve toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağları da halk arasında kullanılmaktadır. Karabaş lavanta çiçeği (*Lavandula romanae* flos); ağrı kesici, antiseptik, yara iyi edici, yatıştırıcı, balgam

söktürücü, idrar yolları iltihaplarını giderici, egzama yaralarını iyi edici, sinir ve kalp kuvvetlendirici gibi etkileri nedeniyle geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Etkileri taşıdığı uçucu yağdan ileri gelmektedir. Zararsız ve etkili bir drogdur. Genellikle infüzyon (%2-5) halinde haricen ve dâhilen kullanılmaktadır. Osmanlı imparatorluğu döneminde de önemli bir drog idi. Keşiş dağında bulunan Karabaşotu'nun, kolera hastalığı tedavisinde kullanılması ve eczanelerde sattırılması ile ilgili, 1848 tarihli bir padişah fermanı vardır (Baytop, 1999).

Karabaş uçucu yağı (*Lavandula romanae aetheroleum*) bitkinin toprak üstü kısımlarından veya çiçeklerinden su distilasyonu ile elde edilir. Kâfur kokulu, yakıcı lezzetli ve açık sarı renkli bir sıvıdır. Kâfur, fenkon, borneol, terpineol, 1,8-sineol gibi bileşikler taşımaktadır (Baytop, 1999). *L. stoechas* uçucu yağının taşıdığı kâfur, fenkon ve 1,8-sineolden dolayı eczacılıkta kullanıma olanağı vardır (Tanker vd., 1977). Haricen ve dâhilen antiseptik olarak kullanılır. Yara iyi edici olarak haricen kullanılır. İyi bir antiseptiktir (Baytop, 1999). *Lavandula stoechas*'ın yaprak ve çiçeklerinden elde edilen uçucu yağın kokusu hoş olmadığından, parfümeri sanayiinden ziyade eczacılıkta ağrı kesici, antiseptik, yara iyi edici, yatıştırıcı, balgam söktürücü, idrar yolları iltihaplarını giderici, egzama yaralarını iyi edici, sinir ve kalp kuvvetlendirici gibi etkilerinden yararlanılmaktadır.

Hatay yöresinde halk arasında 'Sittihotuz' olarak isimlendirilen bu lavanta türünün çiçekleri kurutularak kışın nezle olunduğunda yakılarak tütsü gibi kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, şeker hastaları tarafından bitki çayı olarak da tüketilmektedir. Ayrıca idrar arttırıcı ve romatizmal ağrıları dindirici özelliklere de sahiptir. Kaşıntı giderici olarak çiçekleri dıştan kullanılmaktadır (Ayanoğlu vd., 2000). Yapraklarından elde edilen uçucu yağ, baş ağrısı, yoksunluk sendromu, yanık yaralanmaları ve balgam söktürücü olarak kullanılır. Bunlar dışında kozmetik sektöründe de (Baytop, 1999) ve süs bitkisi olarak da kullanılmaktadır. Karabaş otunun yapraklarının ve çiçeklerinin infüzyon şeklinde hazırlanmış çayı dahilen mide ülseri tedavisinde de kullanılmaktadır (Kültür vd., 2018). Karabaş otunun analjezik olarak kullanımı da bildirilmiştir (Özaydın vd., 2006). Yaprak ve çiçeklerinden elde edilen ekstresi ağrı kesici, antimikrobiyal, sakinleştirici, idrar yolları iltihaplarını giderici, kalp kuvvetlendirici ve damar sertliğinde damar tıkanıklığı giderici olarak kullanılmaktadır (Baytop,1997). *L. stoechas* çiçek ve yaprakları, toprak üstü kısımları Anadolu'da halk arasında sinüzit tedavisinde kullanılan bitkilerdendir (Sarı vd., 2010).

Edremit (Balıkesir)'de karabaş otunun çiçekli dalları infüzyon şeklinde karın ağrısı, baş ağrısı, kolesterol, antihipertansif ve damar tıkanıklıklarında kullanıldığı bildirilmiştir (Polat ve Satıl, 2012).

L. pedunculata (*L. stoechas* subsp. *cariensis*) bitkisinin kurutulmuş çiçekli dallarından hazırlanan çayı öksürük ve bronşit için nefes açıcı olarak, kum sancısında; çiçekleri ve bitkinin uç kısımları çay olarak ülserde kullanılmaktadır. Mide ağrısına karşı, kaynar suya karan, mercanköşk ve nane atılarak demleme yapılarak kullanıldığı bildirilmektedir (Ertuğ, 2002).

2.5. *Lavandula stoechas* ve *L. pedunculata* Uçucu Yağları ve Biyolojik Etki Çalışmaları

Uçucu yağ çalışmaları dışında az sayıdaki fitokimyasal çalışmalarda bitkinin toprak üstü kısımlarının glikozit ve saponinler (Baytop, 1999), oleanolik asit, ursolik asit, vergatik asit, β -sitosterol, α -amirin, α -amirin asetat, lupeol, eritrodiol, flavonoidler luteolin, akasetin ve viteksin, longipin gibi bileşenlerin olduğu ortaya konmuştur (Ulubelen vd., 1989). Ancak *L. stoechas* türü taşıdığı uçucu yağ ve bileşenleri bakımından önem taşımakta olup ve çalışmalar bu konuda yoğunlaşmaktadır (Tablo 2.2).

Bir çalışmada, uçucu bileşenlerin eldesinde kullanılan su distilasyonu (HD), subkritik su ekstraksiyonu (SbCWE) ve ultrasonik ışınlama (USE) altında organik çözücü ekstraksiyonu *Lavandula stoechas* bitkisinin çiçeklerinden uçucu yağ eldesi için kıyaslanmıştır. SbCWE ektresinin GK/KS analizinde diğer yöntemlere göre tespit edilen bileşen sayısı daha fazla olarak belirlenmiştir. Her üç ekstrede ana bileşikler fenkon, kâfur, mirtenil asetat, mirtenol ve 1,8-sineol olarak belirlenmekle birlikte yöntemlere göre relatif yüzdelerin değiştiği bildirilmiştir (Giray vd., 2008).

Yapılan bir çalışmada, Anadolu halk tıbbında sinüzit tedavisinde kullanılan *L. stoechas* subsp. *stoechas* ve *Mentha spicata* subsp. *spicata* bitkilerinin distilasyonla elde edilen uçucu yağlarının bileşenleri, gaz kromatografisi / alev iyonizasyon dedektörü (GK/AİD), gaz kromatografisi / kütle spektrometresi (GK/KS) ve ince tabaka kromatografisi (İTK) ile belirlenmiştir. *L. stoechas* uçucu yağının ana bileşeni %46,7 oranında kâfur olarak belirlenmiştir. Uçucu yağların ve ana bileşenlerinin antibakteriyel aktivitesi, yaygın olarak seçilen sinüzit patojenleri *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*

catarrhalis ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı *in vitro* agar difüzyon, mikrodilüsyon ve buhar difüzyon yöntemleri kullanılarak test edilmiştir. Orta derecede bir antibakteriyel (MİK 310-1250 µg/mL) aktivitesi olduğu sonucuna varılmıştır. Uçucu yağları ve bileşenlerini sinüzit terapisinde güvenli bir şekilde kullanmak ve etkinliklerini desteklemek için *in vivo* deneylerin daha ayrıntılı olarak açıklanması gerekliliği ileri sürülmüştür (Karaca vd., 2018).

Diğer bir çalışmada Ayvalık-Cunda adasından toplanmış *L. stoechas* subsp. *stoechas* bitkisinin yapraklarından elde edilen uçucu yağda 42 farklı bileşen bulunduğu bildirilmiştir. Elde edilen uçucu yağda; ilginç şekilde pulegon (%40,4), mentol (%18,1), menton (%12,6)'un ana bileşen olduğu tespit edilmiştir. Bu yağın antibakterial etkilerinin yanında, çalışmada denenen kanser hücre hatlarında dikkate değer sitotoksikite gösterdiği bildirilmiştir (Gören vd., 2002).

Ergün ve arkadaşlarının (2018) yaptığı çalışmada *L. stoechas* bitkisinin metanol ekstreleri antibakteriyel ve antioksidan aktivite açısından taranmış, en yüksek radikal süpürücü etki (%62) *L. stoechas*'ın çiçek ekstresinde saptanmıştır. *L. stoechas* yaprak ve çiçeklerinin ekstreleri ise subklinik mastitisin etkeni *Staphylococcus* türlerine karşı antibakteriyel etkilere sahip olduğu belirtilmiştir. Katalaz (CAT) ve askorbat peroksidaz (AP) enzim aktivitelerinin *L. stoechas*'ın çiçeklerinde yapraklara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Ergün vd., 2018).

Fas kökenli *L. stoechas* uçucu yağının kimyasal bileşimi ve antileşmanyal, antibakteriyel ve antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Uçucu yağın kompozisyonu fenkon (%31,8), kâfur (%29,6), terpineol (%13,1), menton (%9) ve ökaliptol (%5,9) olarak belirlenmiştir. Antibakteriyel aktivite, antioksidan aktivite (DPPH serbest radikal süpürme yeteneği ve demir redüklemeye gücü) ve antiparazitik etki çalışılmış, elde edilen sonuçlarda uçucu yağın önemli antileşmanyal, antibakteriyel ve antioksidan aktivitelere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Bouyahya vd., 2017).

Lavandula stoechas uçucu yağının fototoksikitesi ve antimikrobiyal aktivitesi üzerine yapılan çalışmada distilasyonla elde edilen uçucu yağların kompozisyonu kâfur (%36,7), α -tuyen (%21,4), 1,8-sineol (%12) olarak belirlenmiştir. Uçucu yağın Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) ve Minimal Bakterisidal Konsantrasyonları (MBC) belirlenmiştir. *Escherichia coli* (ATCC 25293), *Klebsiella pneumoniae* (10031), *Salmonella thyphimurium*, *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212)'e karşı fototoksikitesi disk

difüzyon yöntemi kullanılarak araştırılmış ve *L. stoechas*'ın uçucu yağları, bakterilere karşı önemli ölçüde fototoksik aktiviteye (LED ışığı ile) sahip olduğu ve bu bitkinin uçucu yağlarının antimikrobiyal fotodinamik tedavide fotosensitizan ajan olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Erdoğan Eliuz vd., 2017).

Bir diğer aktivite çalışmasında aralarında *L. stoechas*'ın da bulunduğu 12 türe ait uçucu yağın antibakteriyel özellikleri, gıda kaynaklı patojen mikroorganizmalara karşı (*Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Yersinia enterocolitica*) çalışılmış, özellikle *Staphylococcus aureus*'a karşı inhibitör etkili olduğu tespit edilmiştir (Kara, 2016).

Post-lezyon inflamatuvar yanıtı ile kütanöz yaraların iyileşmesinde kullanılması için yapılan bir çalışmada; kolajen hidrolizatlar, anti-inflamatuvar model ilaç olarak niflumik asit ve 2 tür uçucu yağ; *L. officinalis* ve *L. stoechas* uçucu yağının baz olarak ilaç taşıyıcı sistemlerinin tasarlanması ve karakterize edilmesi amaçlanmıştır. Kinetik parametrelerin farklı konsantrasyonlardan ve uçucu yağ türlerinden etkilendiği bulunmuştur. Kollajen hidrolizatlarına ve sinerjik ilaç birlikteliğine dayanan bu terapötik ürünler, yara iyileştirme tedavisinde potansiyel biyomedikal uygulamaya sahip olabileceği sonucuna varılmıştır (Ghica vd., 2016).

Rafie ve arkadaşları (2016) tarafından *L. stoechas* toprak üstü kısımlarına ait uçucu yağın migren için profilaktik tedavi olarak etkinliği araştırılmıştır. 3 aylık bir çalışma sonucu hastalar migren etkisinin başlangıçta ve çalışmanın sonunda Migren Disabilite Değerlendirme Puanları (MIDAS) anketi kullanılarak değerlendirilmiştir. Olgu grubunda üç aylık lavanta tedavisinden sonra MIDAS skoru azaltılmıştır. MIDAS skorundaki azalma, taban çizgisi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur. Tedavi sırasında katılımcılar herhangi bir şikâyet veya yan etki bildirmemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları, üç aylık deneme süresince karabaşotu yağı terapisi ile katılımcılarda migren ataklarının sıklığının ve şiddetinin azaldığını bildirmektedir (Rafie vd., 2016).

Bir çalışmada İspanya'nın güney doğusunda yetiştirilen bitkilerden elde edilen *L. stoechas*'dan elde edilen uçucu yağların GK-KS analizinde ana bileşenler fenkon (%33-37), kâfur (%16-24), ökaliptol (%17-18) olarak belirlenmiştir. Bu karakterizasyon enantioselektif gaz kromatografisi ile tamamlanmıştır. Limonen, fenkon veya kâfur ana dekstrorotator (+) bileşenler, kamfen, linalol veya (*E*)- β -karyofilen ise levorotator (-) bileşenler olarak belirlenmiştir. Antioksidan aktivite de yapılan çalışmada muhtemelen

linalol ve timol nedeniyle, pozitif olarak değerlendirilmiştir. Timol, fenkon ve kâfurdan kaynaklanan olası bir anti-inflamatuar aktivite belirlenmiştir. Bu nedenle, *L. stoechas* uçucu yağlarının çeşitli cilt hastalıkları için doğal kozmetik ve doğal farmasötik bileşenler olarak potansiyel kullanımını desteklemekte olduğu düşüncesi ileri sürülmüştür (Carrasco vd., 2015).

Bir diğer çalışmada, Tunus'tan toplanan *L. stoechas*'ın uçucu yağının fitokimyasal profili ve sıçanlarda alloxan'ın indüklediği diyabet ve oksidatif strese karşı koruyucu etkileri çalışılmıştır. Bitkinin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ örneklerinin GK-KS analizi ile tespit edilen başlıca bileşikleri: Fenkon (%29,3), α -pinen (% 23,2), kâfur (%16), kamfen (%7,8)'dir. Sıçanlara subakut intraperitoneal olarak *L. stoechas* uçucu yağlarının (50 mg/kg) enjeksiyonundan sonra antidiyabetik ve antioksidan aktiviteler 15 gün boyunca değerlendirilmiştir. *L. stoechas*'ın uçucu yağlarının, kan glikozunun artışına karşı önemli ölçüde koruduğunu ve alloxan tedavisi ile indüklenen antioksidan enzim aktivitelerini azalttığı bulunmuştur. Subakut uçucu yağlar tedavisi, antioksidan enzim aktivitelerinde artışa ek olarak lipoperoksidasyonun azalmasına da neden olmuştur. Bu bulgulara dayanılarak, *L. stoechas*'ın uçucu yağları, diyabet ve alloxan tedavisinin neden olduğu oksidatif strese karşı korumada önerilmiştir. Bu etkilerin kısmen güçlü antioksidan özelliklerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür (Sebai vd., 2013).

Türkiye'de yetişen *L. stoechas* subsp. *stoechas*'ın kurutulmuş yaprakları ve çiçeklerinden su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağların kimyasal bileşimleri GK-AİD ve GK-KS analizleri ile ayrı ayrı tanımlanmıştır. Ana bileşenler yapraklarda, α -fenkon (%42), 1,8-sineol (%15,6), kâfur (%12,1) ve viridiflorol (%4,1) olarak belirlenmiştir. Çiçeklerde α -fenkon (%39,2), mirtenil asetat (%9,5), α -pinen (%6,1), kâfur (%5,9) ve 1,8- sineol (%3,8) olarak belirlenmiştir. Genel olarak, total yağın %90 ve %94'ünü temsil eden yaprak ve çiçek uçucu yağlarında sırasıyla 55 ve 66 bileşen tespit edilmiştir. Ek olarak, uçucu yağlar, sıvı mikrodilüsyon yoluyla antibakteriyel ve antikandidal aktiviteleri için değerlendirilmiştir. Çiçek uçucu yağının, test edilen patojenik mikroorganizmalara karşı yaprak yağından nispeten daha aktif olduğu bulunmuştur. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'un, çiçek yağına daha duyarlı olduğu bulunmuştur (MİK = 31,2 μ g/mL). TLC-DPPH radikali analizi ile serbest radikal süpürücü aktiviteleri için değerlendirilen yağlar 2 mg/mL konsantrasyonda inaktif olarak tespit edilmiştir (Kırmızıbekmez vd., 2009).

Bu çalışmada Lavanta uçucu yağları ile modifiye edilmiş kolajen hidrolizat baz alınarak yeni doğal bileşiklerin geliştirilmesi amaçlanmıştır. *L. officinalis* ve *L. stoechas* subsp. *stoechas*'ın toprak üstü kısımlarının uçucu yağları GK-KS ile analiz edilmiştir. *L. stoechas*'ın ana bileşenleri, fenkon (%45,5), 1,8-sineol (%19,5) ve kâfur (%17,2), *L. officinalis*'in ana bileşenleri linalol (%28) linalil asetat (%44) ve kâfur (%5,9) olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışma sonucu, *L. stoechas* uçucu yağının, alkol ve esterler açısından zengin olan *L. officinalis* ile karşılaştırıldığında daha yüksek keton içeriklerine bağlı olarak kolajen üzerine daha güçlü bağlanmıştır. Elde edilen yeni bileşikler, hem kolajen hem de uçucu yağların terapötik özelliklerini koruyarak, katma değerli ürünler oldukları için tıbbi, farmasötik ve kozmetik alanlarında temel doğal bileşenler olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (İnan vd., 2013).

Bir diğer çalışmada, insan (İnflamatuvar bağırsak hastalığı) IBD'sinin histolojik ve biyokimyasal özelliklerine ve ekstra-intestinal semptomlara benzeyen iki inflamatuvarlı deney modelinde (trinitrobenzensulfonik asit (TNBS) kaynaklı sıçan koliti ve farelerde karagen kaynaklı pençe ödemi) *L. dentata* ve *L. stoechas*'ın toprak üstü kısımlarının hidroalkolik ekstraktlarının etkileri değerlendirilmiştir. *L. dentata* ve *L. stoechas* ekstraktları, *in vitro* olarak sitokinler ve nitrik oksit gibi inflamasyonun farklı araçlarını baskılayan immünomodülatör özellikler göstermiştir. Ayrıca, azalmış miyeloperoksidaz aktivitesi ve toplam glutatyon içeriğinin artmasıyla birlikte, TNBS'nin indüklediği kolitte anti-inflamatuvar etkinlik de göstermiştir, bu da nötrofil infiltrasyonunun azalması ve oksidatif durumun iyileşmesini göstermekte olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, her iki ekstre, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin ekspresyonunu modüle etmiş ve değiştirilmiş epitelyal bariyer fonksiyonunu iyileştirmiştir. Pençenin kalınlığında belirgin bir azalma gözlemlendiğinden, farelerde karagen kaynaklı pençe ödeminde anti-inflamatuvar etkiler göstermişlerdir. *L. dentata* ve *L. stoechas* ekstraktları bağırsakta anti-inflamatuvar etki göstererek, gastrointestinal bozukluklarda bitkisel ilaçlar olarak potansiyel kullanımlarını doğrulamıştır. Ek olarak, anti-inflamatuvar etkileri, başka yerlerde de gözlemlenmiştir, bu da IBD'nin ekstra-intestinal semptomlarının tedavisi için olası bir kullanım olduğunu düşündürdüğü sonucuna varılmıştır (Algeieri vd., 2016).

İzmir civarında doğal olarak yetişen *L. stoechas* subsp. *stoechas*'ın toprak üstü kısımları distillenerek uçucu yağı elde edilmiş ve %1,1 oranında uçucu yağ içerdiği tespit edilmiştir. Yapılan GK-KS analizinde ana bileşen %43,47 ile kâfur olarak

saptanmıştır. Elde edilen uçucu yağın total antioksidan kapasitesi (TAK), spektrofotometrik fosfomolibden yöntemi ile 13.316 ± 1.891 Ort +S.H. mmol. α - tokoferol asetata ekivalan düzeyde belirlenmiştir. Uçucu yağın antibakteriyel, antifungal etki çalışmaları disk difüzyon yöntemiyle yapılmış ve *Proteus vulgaris*'e (ATCC 6897) standart antibiyotiklerden daha kuvvetli antibakteriyel, *Candida albicans* ATCC 10239 fungusuna karşı Nistanin'e yakın düzeyde antifungal etki gösterdiği saptanmıştır (Öztürk vd., 2005).

Güney Sardinya'da yetişen *L. stoechas* subsp. *stoechas* sapları/yaprakları ve çiçeklerinden distilasyonla elde edilen uçucu yağlar alev iyonizasyon detektörü ve iyon yakalayıcı kütle spektrometresi ile birleştirilmiş gaz kromatografisi ile analiz edilmiştir. Ana bileşen, sap/yapraklarda %54, çiçeklerde %66 oranında fenkon; sap ve yapraklarda %13, çiçeklerde %27 oranında kâfur tespit edilmiştir. Çiçek uçucu yağ verimleri (kuru ağırlık başına hacim) çiçeklenme aşamasının başlangıcından sonuna kadar azalırken, sap/yaprak uçucu yağ verimleri yıl boyunca sabit kalmıştır. Uçucu yağlar, *Rhizoctonia solani* ve *Fusarium oxysporum*'un inaktivasyonu üzerinde etkili ve *Aspergillus flavus*'a karşı daha az etkili olduğu tespit edilmiştir. Test edilen tekli bileşikler arasında, fenkon, limonen ve mirtenal, *R. solani* büyümesinin inhibisyonu üzerinde daha etkili olduğu görülmüştür (Angioni vd., 2006).

İran'ın kuzeyinde (Golestan eyaleti) *L. stoechas*'ın kurutulmuş çiçekleri, antifungal, antibakteriyel gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle parfümeri, kozmetik, gıda işleme ve geleneksel tıpta kullanılmıştır. Ayrıca *L. stoechas*'ın uçucu yağları COL-2 (insan kolon kanseri) üzerinde etkili sitotoksik aktivite göstermiştir. *L. stoechas*'ın toprak üstü bölümlerindeki toplam uçucu yağ fraksiyonun %98,6'sını oluşturan otuz yedi bileşen tanımlanmıştır. %88'ini oksijenli monoterpenler oluşturmaktadır. Ana bileşenleri: Kâfur (%61), 1,8 sineol (%10), fenkon (%4), linalol (%3), borneol (%3) olarak belirlenmiştir (Hafez Ghoran vd., 2015).

İzmir çevresinden toplanan *L. stoechas* bitkisinden elde edilen uçucu yağın fiziksel ve kimyasal özellikleri ile bileşimi saptanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre *L. stoechas* bitkisinin uçucu yağ verimi, çiçeklerde %0,9, yapraklarda %0,6 olarak bulunmuştur. Gaz kromatografisi yöntemiyle yapılan analiz sonucunda uçucu yağda monoterpen hidrokarbonlardan α -pinen, kamfen, β -pinen ve limonen, oksijenli bileşiklerden kâfur, fenkon, sineol, borneol, linalol ve linalil asetat bulunmuştur. Uçucu yağın kromatogramında yapılan planimetrik ölçüm sonuçlarına göre, bileşiminde %23,3

kâfur, %10,9 fenkon, %4,1 sineol, %1,5 linalol ve linalil asetat olduğu saptanmıştır. *L. stoechas* uçucu yağının az miktarda linalol ve linalil asetat, önemli miktarda kâfur (%23,3) ve fenkon (%10,9) taşıması yönünden *L. cariensis* (%30 kâfur, %18 fenkon, %5,3 sineol ve %2 linalol ve linalil asetat) uçucu yağı ile benzerlik göstermekte olduğu belirtilmiştir (Tanker vd., 1977).

Portekiz kökenli *L. stoechas* subsp. *luisieri* ve *L. pedunculata* ekstreleri ve uçucu yağlarının antioksidan (DPPH radikal süpürücü, lipit peroksidasyonunun (ILP) inhibisyonu ve DNA koruma analizleri) ve antimikotik aktiviteleri, *in vitro* analizlerle değerlendirilmiştir. Toplam fenolik ve flavonoit içeriği de belirlenmiştir. DPPH ve ILP analizleri ile örneklerin flavonoit içerikleri arasında güçlü bir korelasyon gözlenmiştir. Antimikotik aktivite, *Basidiomycota* ve *Ascomycota*'ya ait on iki fungusa karşı gerçekleştirilmiş. *L. stoechas* subsp. *luisieri* en geniş aktivite spektrumunu sergilemiş olup *L. pedunculata* ekstreleri beş mantara karşı aktif olarak belirlenmiş. Antioksidan ve antimikotik aktiviteye sahip olduğu belirlenen *L. stoechas* subsp. *luisieri* ve *L. pedunculata* yeni bir doğal antioksidan ve antimikotik ajan olarak kullanılabileceği, antiaging ürünleri olarak dermokozmetik formülasyonlarının bileşimi veya biyoaktif kimyasal bileşiklerin izolasyonu için hammadde olarak doğrudan kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Baptista vd., 2015).

Bir diğer çalışmada Aydın-Koçarlı yöresinde yetişen *L. stoechas* subsp. *cariensis*'in antioksidan özellikleri ile makro ve mikro besin elementleri incelenmiş, bitkilerin toprak özellikleri de değerlendirilmiştir. Bitkinin su ve metanol ekstreleri elde edilmiş, ayrıca hidrodistilasyon ile toplam uçucu yağ miktarı belirlenmiştir. *Lavandula stoechas* subsp. *cariensis* örneklerinin metanol ekstreleri su ekstrelerinden daha yüksek verimler göstermiştir. Su ekstreleri metanol ekstrelerinden daha yüksek DPPH aktivitesi sergilemiştir (Uygun vd., 2017).

Portekiz'de hasat edilen *L. pedunculata*'nın kimyasal bileşimi ve antifungal aktivitesi araştırılmıştır. Uçucu yağların GK/KS analizi sonucu ana bileşenler farklı örneklerde 1,8-sineol (%2,4–55,5), fenkon (%1,3–59,7) ve kâfur (%3,6–48) değişen oranlarda belirlenmiştir. Uçucu yağların ana bileşenlerinin MİK ve Minimum Letal Konsantrasyonları (MLK) kandidosis, dermatofitosis, ve aspergillozise karşı belirlenmiş en güçlü aktivite dermatit suşlarına karşı bulunmuştur (Zuzarte, 2009).

Yapılan bir çalışmada Portekiz'den temin edilen *L. pedunculata*'nın *in vitro* yayılımı için güvenli bir protokol geliştirmek ve endüstriyel uygulama ile uçucu yağ

üretimi için bu bitkilerin potansiyeli değerlendirilmiştir. *In vitro* bitkilerin uçucu yağları ve trikomları tarla bitkileriyle karşılaştırılmış ve aynı bulunmuştur. *In vitro* kültürlerinde uçucu yağ üretimi için kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Bu bitkinin mikroyayılımının bu türlerin hızlı çoğalması için güvenli bir yöntem olduğu belirlenmiştir. Bu bitkinin endüstriyel amaçlı büyük ölçekli üretimini elde etmek için en uygun kemotipi seçilebilmektedir. Bunun da doğal kaynaklı bitkilerin korunması için çok önemli olduğu belirtilmiştir (Zuzarte, 2010).

Bilecik ilinin geleneksel ilaçları üzerine yapılan bir çalışmada *L. stoechas* subsp. *cariensis* topraküstü kısımlarından petrol eteri ve etanol ekstraktları hazırlanmış ve antimikrobiyal aktiviteleri 7 bakteri ve bir mantar suşuna karşı (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü) CLSI'ya göre dilüsyon tekniği kullanılarak *in vitro* olarak test edilmiştir. *L. stoechas* subsp. *cariensis* etanol ekstraktlarının *Staphylococcus aureus*'a karşı 19,52 µg/mL MİK değeri ile en kuvvetli aktiviteyi gösterdiğini belirtmektedir (Ünsal vd., 2010).

Tablo 2.2. *Lavandula stoechas* ve *Lavandula pedunculata* türleri ile yapılan bazı uçucu yağ çalışmaları

Ana bileşen-%	Kullanılan kısım	Tür	Ülke	Kaynak
Kâfur (%46,7)	Toprak Üstü Kısımları	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	Türkiye	Karaca vd., 2018
Pulegon (%40,4) Mentol (%18,1) Menton (%12,6)	Yaprakları	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	Türkiye	Gören vd., 2002
Fenkon (%31,8) Kâfur (%29,6) Terpineol (%13,1) Menton (%9) 1,8 sineol (%5,9)	Çiçekli Dal Uçları	<i>L. stoechas</i>	Fas	Bouyahya vd., 2017
Kâfur (%36,7) α -tuyen (%21,4) 1,8-Sineol (%12)	Toprak Üstü Kısımları	<i>L. stoechas</i>	Türkiye	Erdoğan Eliuz vd., 2017
Fenkon (%33-37) Kâfur (%16-24) Ökalyptol (%17-18)	Toprak Üstü Kısımları	<i>L. stoechas</i>	İspanya	Carrasco vd., 2015
Fenkon (%29,3) α -pinen (%23,2) Kâfur (%16) Kamfen (%7,8)	Toprak üstü kısımları	<i>L. stoechas</i>	Tunus	Sebai vd., 2013

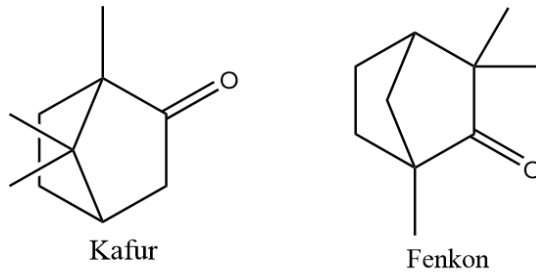
Tablo 2.2 (Devamı). *Lavandula stoechas* ve *Lavandula pedunculata* türleri ile yapılan bazı uçucu yağ çalışmaları

Fenkon (%41,9) 1,8-Sineol (%15,6) Kâfur (%12,1) Viridiflorol (%4,1)	Yapraklar	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	Türkiye	Kırmızıbekmez vd., 2009.
Fenkon (%39,2) Mirtenil asetat (%9,5) α -Pinen (%6,1) Kâfur (%5,9) 1,8- Sineol (%3,8)	Çiçekler			
Fenkon (%45,5) 1,8-Sineol (%19,5) Kâfur (%17,3)	Çiçekli toprak Üstü Kısımları	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	Türkiye	İnan vd., 2013
Kâfur (%43,5) Fenkon (%25) Bornil asetat (%6,1) Kamfen (%3,7) <i>p</i> -Simen (%1,3) 1,8-Sineol (%9,7) Borneol (%1,7)	Toprak Üstü Kısımları	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	Türkiye	Öztürk vd., 2005
Fenkon (%54,6) Kâfur (%13,1)	Sap/Yaprak	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	İtalya	Angioni vd., 2006
Fenkon (%66,2) Kâfur (%27,1)	Çiçek			
Kâfur (%61,3) 1,8-Sineol (%10,1) Fenkon (%4,2) Linalol (%3,8) Borneol (%3,2)	Çiçekli Toprak Üstü Kısımları	<i>L. stoechas</i>	İran	Hafez Ghoran vd., 2015
Kâfur (%23,3) Fenkon (%10,9) 1,8-Sineol (%4,1)	Çiçekli dal uçları	<i>L. stoechas</i>	Türkiye	Tanker vd., 1977
Fenkon (%31,6) Kâfur (%22,4) <i>p</i> -Simen (%6,5) Lavandulil asetat (%3)	Toprak üstü kısımları (Çiçekler ve Yapraklar)	<i>L. stoechas</i>	Cezayir	Dob vd., 2006
Fenkon (%42) 1,8-Sineol (%17,6) Kâfur (%18,1)	Çiçeklenme Döneminde Toprak Üstü Kısımları	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	Türkiye	Ghica vd., 2016
Fenkon (%39,9) Kâfur (%24,2)	Çiçek	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	Yunanist an	Tzakou vd., 2009
Fenkon (%21) Kâfur (%26,3)	Yaprak			
Kâfur (%51,8)	Çiçek	<i>L. cariensis</i> Boiss	Yunanist an	Tzakou vd., 2009
Kâfur (%48,8)	Yaprak			
Kâfur (%58,8) Fenkon (%33) α -Pinen (%3,5)	Çiçekler	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>cariensis</i>	Türkiye	Akgün vd., 2001
Fenkon (%62-70) 1,8-Sineol (%6-28) <i>cis</i> -Verbenol (%5), Kâfur (%1-5) Limonen (%4)	Çiçekli Toprak üstü kısımları	<i>L. pedunculata</i> Mill Cav.	Portekiz	Feijao vd., 2011
1,8-Sineol (%2,4-55,5) Fenkon (%1,3-59,7) Kâfur (%3,6-48,0)	Toprak Üstü Kısımları	<i>L. pedunculata</i> (Miller) Cav.	Portekiz	Zuzarte, 2009

2.6. Kâfur ve Fenkon

Kâfur, (MA, 152.237 g/mol) bitkilerde, özellikle de *Cinnamomum camphora*'da yaygın olarak bulunan bisiklik monoterpen ketonudur. Turpentinden kimyasal olarak üretilir. Cilt antipruritiği ve antienfektif bir ajan olarak topikal olarak kullanılır (http-4). Kâfur tıbbi amaçlı, dini ritüellerde ve gıdalarda dolaylı olarak yüzyıllardan beri kullanılan beyaz veya şeffaf, mumsu bir maddedir. Uzun zamandır böcek ilacı olarak kullanılmamaktadır. Kâfur %1–10 oranında içeren ticari birçok ürün, haricen rubefiyen, hafif bir analjezik, bir antipruritik olarak kullanılmaktadır. Karakteristik bir kokuya ve keskin aromalı bir tada sahiptir. Vertigo, huzursuzluk, deliryum, halüsinasyonlar, titreme ve konvülziyonlar doğrudan merkezi sinir sistemi ile ilişkilidir ve kâfurun akut toksisitenin semptomlarıdır (Rivera vd., 2014).

Fenkon (MA; 152.237 g/mol), bisiklik monoterpendir. (+)-Fenkon rezene, biberiye ve yıldız anasonunda bulunan acımsı ve kâfurumsu tattan sorumlu bileşiktir. Bu durum (+)-fenkon'u gıda ürünlerinin tüketiminde potansiyel bir biyobelirteç yapar (http-5). Fenkon FEMA (The Flavor and Extract Manufacturers Association) tarafından "Genellikle güvenli olarak kabul edilen" (GRAS) olarak kabul edilmiştir. Avrupa Konseyi direktiflerinde halk sağlığına zarar vermeden gıda maddelerine eklenebilecek yapay tatlandırıcı maddeler listesinde 5 ppm'lik bir seviyede yer almıştır. Akut toksisitesi sıçanlarda akut oral LD₅₀, 6,16 g/kg ve tavşanlarda akut dermal LD₅₀ değeri 5 g/kg'ın üzerindedir. Fenkon 1930'lardan beri kullanımındadır ve ABD'de bazı kozmetiklerde (sabun, deterjan, krem, parfüm, losyon) kullanılmaktadır (Opdyke, 1976).



Şekil 2.1. Kâfur ve Fenkon molekül şekli

Benzer yapıda moleküller olmalarına rağmen fenkonun bilinen bir kronik toksisitesi yoktur. EFSA raporlarında belirtilen kâfur'un ise 60 kg'lık bir birey için

günde 250 µg/kg (=15 mg/gün) dozu aşmadığında herhangi bir kronik toksisite oluşmayacağı yönündedir.

Yetişkinler ve çocuklar üzerindeki bildirilen akut toksisite verileri, çoğunlukla kâfur içeren ilaçların kazara yutulmasından kaynaklanmakta olduğu belirtilmiştir. Muhtemel letal oral bolus dozunun 50 ila 500 mg/kg aralığında olduğu bildirilmiştir. 2 mg / kg 'nin altındaki dozlardan sonra akut toksisite bildirilmemiştir (EFSA, 2008).

(+)-Kâfur için izin verilen maksimum seviyeler şu anda AB mevzuatında tam olarak belirlenmemiştir ve şu anda piyasada bulunan yiyecek ve içeceklerde gerçek üst kullanım limitleri ve Avrupa'nın genelinde (+)-kâfur ile tatlandırılmış gıda maddeleri tüketimi konusundaki belirsizlikler sürmektedir. Bu nedenle EFSA'nın tavsiyesiyle, kâfur alımının herhangi bir yaş grubunda günlük dozun 2 mg/kg'ı aşmaması önerilmektedir (EFSA, 2008).

2.7. Farmakope ve Monograf Kavramı

Farmakope; antik Yunan dilinde ilaç yapmak anlamına gelen “pharmakopoiia” sözcüğünden türetilmiştir. “Pharmakopoiia” sözcüğü ise; ilaç anlamına gelen “pharmakon” ile yapmak anlamı taşıyan “poi” ve –mek mastarına karşılık gelen “-ia” son ekinin birleşmesinden oluşmaktadır. Türk Dil Kurumu İlaç ve Eczacılık Terimleri sözlüğüne göre; “İlaç üretiminde kullanılan etken ve yardımcı maddelerin nitel ve nicel çözümleme yöntemlerinin yer aldığı yasal ve bilimsel olarak uyulması gereken ulusal ve uluslararası kuralları ve yöntemleri içeren resmî kitap” anlamını taşıdığı ve Fransızca “pharmacopoeia” kelimesinden geldiği kabul edilmektedir (Karacaoğlu vd., 2017).

Monograf: Kimyasal/biyolojik etken ve yardımcı maddeler, bitkisel droglar ve bitkisel preparatlar ile bitmiş ürünlerin tanımını, içeriğini, özelliklerini (görünüm, çözünürlük, ergime ve kaynama noktası gibi) tanıma–teşhis analizlerini, miktar tayinini, ambalajlama ve saklama koşullarını, safsızlıklarını tanımlayan Farmakope bölümüdür. (http-6)

2.8. Farmakopelerin Tarihçesi

Dünya farmakopelerinin tarihsel gelişimi incelendiğinde; ilk olarak tıp ve botanik metinlerinin yer aldığı görülmektedir. Söz konusu metinler değerlendirildiğinde ise; “Pliny’nin Farmakopesi” ile Dioscorides tarafından Yunanca olarak yazılan “Materia Medica” ön plana çıkmaktadır. Yaklaşık 800 bölümde farklı türlere ait 600 bitki, 35

hayvan ve 90 minerale ilişkin monografların yer aldığı Materia Medica, halen Avrupa ve Akdeniz’de kullanılan bitkisel ilaçlara yön vermekte olup; modern farmakopelerin öncüsü olarak kabul edilmektedir. Modern anlamda farmakope; bir ülke veya bölgede kullanılan ilaçlar için standartlar ve kalite özelliklerinin yer aldığı, ulusal veya bölgesel bir otorite tarafından hazırlanan, yasal olarak bağlayıcı bir kaynaktır (Karacaoğlu vd., 2017).

Farmakopeler ulusal, bölgesel ve uluslararası olmak üzere genel olarak 3 grupta incelenebilir (WHO, 2013).

Türk, Brezilya, İngiliz, Çin, Hint, Japon, Meksika, İspanyol, Amerika Birleşik Devletleri’ne ait farmakopeler Ulusal Farmakopeler’e örnek gösterilebilir. Avrupa Konseyi’ne üye devletlerin ilgili otoritelerince ve temsilcilerle hazırlanan Avrupa Farmakopesi ise Bölgesel Farmakope’dir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayımlanan farmakope de, Uluslararası Farmakope’ye örnek teşkil etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü’nün 2012 verilerine göre; 140 bağımsız ülkenin, Afrika, Avrupa ve Uluslararası Farmakopeler de dâhil olmak üzere 49 farmakope bulunmaktadır (Karacaoğlu vd., 2017).

WHO tarafından yayımlanan Uluslararası Farmakope (Pharmacopoeia International) ise; ulusal ve bölgesel farmakopelerle karşılaştırıldığında, uluslararası standartları sağlamak amacıyla tavsiye niteliğinde, üye devletlerin benimsemesi sonucu seçilen farmasötik ürünler, yardımcı maddeler ve dozaj şekilleri için potansiyel kalite spesifikasyonlarının küresel tekdüzeliği elde edilmesine yardımcı olmak için, gerektiğinde daha az teknik açıdan zorlayıcı alternatifler de dâhil olmak üzere, uluslararası standartlar sağlama amacı ile bir öneri olarak yayınlanmıştır (WHO, 2013).

2.8.1. Türk Farmakope Tarihçesi

Türkiye Cumhuriyeti’nde Farmakope çalışmaları T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ekonomik Değerlendirmeler ve Laboratuvar Hizmetleri Başkan Yardımcılığı, Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi, Farmakope Birimi sorumluluğunda sürdürülmektedir. Türkiye Cumhuriyeti’nin 29 Ekim 1923’te kurulmasından üç yıl sonra 17 Mart 1926 tarihinde Resmi Gazetede yayımlanarak yürürlüğe giren 767 sayılı Türk Kodeksi Hakkında Kanun ve 663 sayılı Kanun Hükmünde Kararname kapsamında hazırlanan Kodeks ve Farmakopeler incelendiğinde;

- Türk Kodeksi 1930, - Türk Kodeksi 1940, - Türk Kodeksi 1948, - Türk Kodeksi 1954, -Türk Farmakopesi 1974, -Türk Farmakopesi-I, Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu 2004 ve - Türk Farmakopesi-II, Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu 2016 yılında yayımlanmıştır (Özkan vd., 2017).

2015 Yılı Temmuz ayında Kurum Yönetimi tarafından alınan karar neticesinde Türk Farmakopesi'nin hazırlanması için ilk çalışmalar başlanmıştır. Ülke olarak Avrupa Farmakopesi üyesi olmamız sebebiyle 1993 yılından beri resmi farmakope olarak Avrupa Farmakopesi kullanılmaktadır. “Ülkemizde kullanılan tüm beşeri ürünlere hizmet sunması esas olmak üzere bilinen farmakopelerin hepsinden yararlanmak suretiyle harmonize bir farmakope oluşturulması fikrinden yola çıkılarak, Türk Farmakopesinin hazırlanması için çalışmaların başlatılmasına karar verildiği” bildirilmiştir (Koç, 2016).

2.8.2. Avrupa Farmakopesi

Ph. Eur. 1994 yılından beri ülkemizin de tam üyesi olduğu, merkezi Fransa'nın Strazburg şehrinde olan Avrupa Farmakope Komisyonu'nun en önemli yayınıdır. Eczacılık ve ilaç sektörü için yasa niteliği taşıyan bu kitap devamlı güncellenmekte olup, ülkemizin de resmi farmakopesi olarak kabul edilmektedir. Farmakopenin resmi dilleri İngilizce ve Fransızca olup Almanca ve İspanyolca on-line baskıları da mevcuttur. 2004 yılında Türk Farmakope Komisyonu tarafından “Türk Farmakopesi-Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu” adıyla genel yöntemleri içeren bir baskısı Sağlık Bakanlığı tarafından bastırılmış olup Türk Eczacılar birliği tarafından dağıtılmaktadır (Başer, 2008). Türk Farmakopesi-II, Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu tekrar 2016 yılında yayımlanmıştır (Özkan vd., 2017).

Avrupa Farmakopesinin amacı, ilaçların ve bileşenlerinin kalitesi için tanınmış ortak standartların sağlanması yoluyla halk sağlığını teşvik etmektir. Bu standartlar, ilaçların hastalar tarafından güvenli bir şekilde kullanılması için bir temel olarak uygun olacaktır. Ayrıca, varlıkları, Avrupa'da ve ötesinde tıbbi ürünlerin serbest dolaşımını kolaylaştırır. Avrupa Farmakopesi uluslararası olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Uluslararası ticarete küreselleşme ve genişleme, ilaçlara yönelik küresel kalite standartlarını geliştirmeye artan bir ihtiyaç olarak ortaya çıktıkça, Komisyon tüm dünyadaki Farmakopenin tüm kullanıcıları ile yakın bir şekilde çalışmaktadır ([http-7](http://7)).

38 Üye Devletler ve Avrupa Birliği (AB), Avrupa Farmakopesinin Düzenlenmesi Komisyonuna taraftır. 7 Avrupa ülkesi, 21 Avrupa dışı ülke, Sağlık ve Refah Bakanlığı ve WHO Tayvan Gıda ve İlaç Dairesi (TFDA) gözlemcilerdir ([http-8](#)). Ph. Eur., Avrupa ve ötesinde yüksek kaliteli ilaçların verilmesine katkıda bulunan farmakolojik standartlar için Avrupa'nın yasal ve bilimsel ölçütüdür. Ph Eur. 38 Avrupa ülkesinde geçerlidir ve dünya çapında 100'den fazla ülkede kullanılmaktadır. 9. Baskı 2016 ortalarında piyasaya sürülmüş, 2017 de uygulamaya konmuştur. 121 yeni ve 1.403 gözden geçirilmiş metinle, 9. baskısına ait içeriğin %50'sinden fazlası, 8. baskıya kıyasla yeni. (9.0, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 9.5) İngilizce veya Fransızca olarak mevcuttur. 9. Baskı, 3 başlangıç cildinden (9.0) oluşur ve 8 kümülatif olmayan eklerle tamamlanır (9.1 ila 9.8). 9. Baskı (Ek 9.5 dahil) 2376 monograf (dozaj formları dahil), 361 genel metin (genel monograf ve analiz yöntemleri dahil) ve yaklaşık 2690 reaktif tanımını içermektedir. ([http-9](#)).

Avrupa farmakopesi hazırlanmasında görev alan 20 uzman ve 37 aktif çalışma grubunda 700'ün üzerinde üye yer almaktadır. Gruplar oluşturulurken seçilen uzmanların üçte biri üye ülkelerin sağlıkla ilgili yetkili kurum ve kuruluşlarından, üçte biri ilaç endüstrisinden ve kalanı üniversite ve hastanelerden olacak şekilde belirlenmektedir. Çalışmalar, üye ülkeler dışında yaklaşık 60 gözlemci ülkenin (Cezayir, Ermenistan, Avustralya, Belarus, Kanada, İsrail, Malezya, Rusya Federasyonu, ABD vd.) desteği ile yürütülmektedir. Gönüllülük esasına göre çalışan uzmanlar gerektiğinde deneysel çalışma yaparak, kendilerine bildirilen süre içinde çalışmalarını tamamlayarak sonuçlarını ilgili çalışma gruplarına bildirmektedirler (Evranoğlu Aksöz ve Bayrak, 2017).

3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

Bu başlık altında deneysel çalışmalarda kullanılan tüm bitkisel materyal, standart uçucu bileşenler, cihazlar, apareyler, kimyasal maddeler, reaktifler, çözücüler, gereç ve yöntemler detaylı olarak sunulmuştur.

3.1. Bitkisel Materyal

Türkiye'nin farklı bölgelerinden temin edilen 10 adet Karabaş bitkisinin hangi tür olduğu, kaynağı ve materyal tiplerine ait bilgiler Tablo 3.1'de, çalışılan materyallere ait fotoğraflar Görsel 3.1'de verilmiştir. Tüm droglarlar ayıklanarak, yalnızca çiçek durumları çalışma materyali olarak kullanılmıştır.

Tablo 3.1. Deneylerde kullanılan bitkisel materyaller

Örnek	Türü	Kaynağı	Materyal tipi
N1	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	Yerel market, Datça, Emecik köyü, 2017	Toprak üstü kısım
N2	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	Üretim tesisi, Aydın, Nazilli, 2017	Toprak üstü kısım
N3	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	Online satış sitesi, Adapazarı, 2017	Toprak üstü kısım
N4	<i>L. pedunculata</i> subsp. <i>cariensis</i>	Üretim tesisi, Mersin, 2016	Saplı çiçekler
N5	<i>L. pedunculata</i> subsp. <i>cariensis</i>	Aktar, Eskişehir, 2017	Saplı çiçekler
N6	<i>L. pedunculata</i> subsp. <i>cariensis</i>	Aktar, Antalya 2016	Saplı çiçekler
N7	<i>L. pedunculata</i> subsp. <i>cariensis</i>	Üretim tesisi, Antalya, 2017	Saplı çiçekler
N8	<i>L. pedunculata</i> subsp. <i>cariensis</i>	Doğal yayılış, Küçük Kumla, Gemlik, 2017	Toprak üstü kısım
N9	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	Yerel market, İzmir, Alaçatı, 2017	Toprak üstü kısım
N10	<i>L. pedunculata</i> subsp. <i>cariensis</i>	Aktar, Eskişehir, 2017	Saplı çiçekler



Görsel 3.1. Yerel marketlerden ve üreticilerden temin edilen bitkisel materyaller

3.2. Kullanılan Kimyasallar ve Standart Maddeler

Monograf hazırlama çalışmalarında kullanılan kimyasal madde ve çözücüler ile bunların marka ve saflık dereceleri aşağıdaki listede belirtilmiştir. Tablo 3.2’de yer alan çözücüler standart maddelerin çözülmesinde, örnek hazırlamada, ekstraksiyonda, reaktiflerin hazırlanılmasında ve İTK mobil faz hazırlanmasında kullanılmıştır.

Tablo 3.2. Deneylerde kullanılan çözücü/kimyasal madde ve saflıkları

Çözücü/Kimyasal Madde	Marka/Saflık
(+)-Kâfur	Aldrich ($\geq$ %98)
Fenkon	Frutarom (%98)
Bornil asetat	Aldrich ($\geq$ %99)
<i>n</i> -hekzan	Aldrich ($\geq$ %95)
Toluen	Merck (Ph. Eur. grade)
Etil asetat	Merck ($\geq$ %99)
Metanol	J.T. Baker (HPLC grade)
Etanol	Merck (Ph. Eur. grade)
Hidroklorik asit %96	Carlo Erba (Ph. Eur. grade)
Diklorometan	Aldrich ($\geq$ %99)
Etil Asetat	Merck ($\geq$ %98)
Aseton	Panreac (Ph. Eur. Grade)
Sülfürik asit %96	Carlo Erba (Ph. Eur. Grade)
Vanilin	Merck ($\geq$ %99)
Anisaldehit	Merck ($\geq$ %98)
Glasiyal asetik asit	Carlo Erba (Ph. Eur. Grade)
Kloralhidrat	Merck (Ph. Eur. Grade)

3.3. Kimyasal Reaktifler

Tüm reaktifler, Avrupa Farmakopesi 8.0’de tarif edilen şekilde hazırlanarak kullanılmışlardır.

- **Anisaldehit çözeltisi R.:** 0,5 mL anisaldehit çözeltisi, 10 mL glasiyel asetik asit, 85 mL metanol ve 5 mL sülfürik asit çözeltileri sırası ile karıştırılarak hazırlanır.
- **Fosfomolibdik asit reaktifi:** Distile su içerisinde %1 derişimde hazırlanarak kullanılır.
- **Vanilin sülfürik asit reaktifi:** %1 lik etanolik vanilin çözeltisine 1,5 mL derişik sülfürik asit ilave edilerek hazırlanmıştır.
- **Kloralhidrat reaktifi:** 80,0 g kloralhidrat, 20 mL distile su içinde ultrasonik su banyosunda çözülerek hazırlanmıştır.

3.4. Kullanılan Cihaz ve Apareyler

Deneylerde kullanılan cihaz ve apareylere ilişkin bilgiler Tablo 3.3’de verilmiştir.

Tablo 3.3. Deneyler kullanılan cihaz/aparey ve markaları

Kullanılan Cihaz/Aparey	Marka
Volumetrik Su Miktar Tayini Apareyi	İldam
Clevenger apareyi	İldam
Gaz Kromatografisi-Alev iyonlaşma Dedektörü sistemi	Shimadzu GC 2010
Gaz Kromatografisi/ Kütle Spektroskopisi	Shimadzu QP-2010
UV Lambası	Kamag
Vortex	IKA
Kül Fırını	Nabertherm
Hot-plate	Heidolph
Işık mikroskobu (kamera entegre)	Leica DM750
Etüv	3M

3.5. Deneysel Çalışmalar ve Yöntemler

3.5.1. Mikroskobik İnceleme

Toz hale getirilen örnekler, kloralhidrat reaktifi kullanılarak, bek alevinde buharı solunmadan dikkatlice kaynatılmış, soğuduktan sonra ışık mikroskobunda incelenmiştir. Mikroskobik görüntüler Leica DM750 binoküler ışık mikroskobuna entegre ICC50 HD kamera ile kaydedilmiştir. İncelemede toz dogların mikroskobik ayrımında önemli karakterler olan örtü tüyleri, salgı tüyleri, polen, stoma ve çiçeğe ait diğer kısımlar dikkate alınmıştır. Bazı önemli yapıların büyüklükleri, mikrometrik lam ve görüntüleme programının ölçüm özelliği kullanılarak ölçülmüş, fotoğraflara skala yerleştirilmiştir.

3.5.2. Su Miktar Tayini

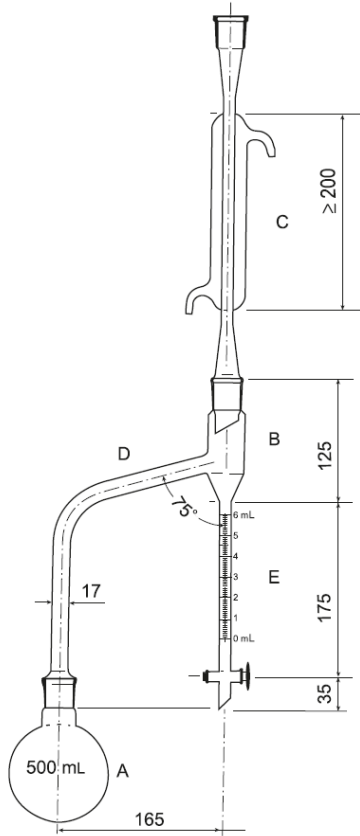
500 mL’lik distilasyon balonuna 200 mL toluen R ve 2 mL su R konulmuştur. Balon üzerine su distilasyon apareyi (Şekil 3.1) kurulmuş ve işlem başlatılmıştır. İşleme, dereceli kısımda su miktarında artış olmayana kadar, 15-20 dk devam edilmiştir. Süre sonunda aparey soğumaya bırakılmıştır. Dereceli kısımdan toluenin absorblamadığı su miktarı okunmuş (a). Bundan sonra, su miktar tayini yapılacak olan drogtan tartılmış olan 10 g numune, aynı distilasyon balonu içerisine yüklenmiş ve işlem başlatılmıştır. Apareyin dereceli kısmında biriken su miktarında değişme olmayıncaya kadar işleme devam edilmiştir. İşlem tamamlanınca sistem soğutulmuş ve dereceli kısımda biriken toplam su miktarı okunmuştur (b). Okunan miktardan ilk işlemde elde edilen su miktarı çıkartılmıştır. Elde edilen sonuç üzerinden 100 g droğun taşımış olduğu su miktarı aşağıdaki denkleme göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Su Miktarı} = [(b-a) / 10] \times 100$$

(3.1)

a: birinci distilasyonda elde edilen suyun milimetre olarak miktarı

b: İkinci distilasyonda elde edilen toplam suyun milimetre olarak miktarı



Şekil 3.1. Avrupa Farmakopesi'nde tanımlanan volumetrik su miktar tayini apareyi (Ph. Eur., 2013b).

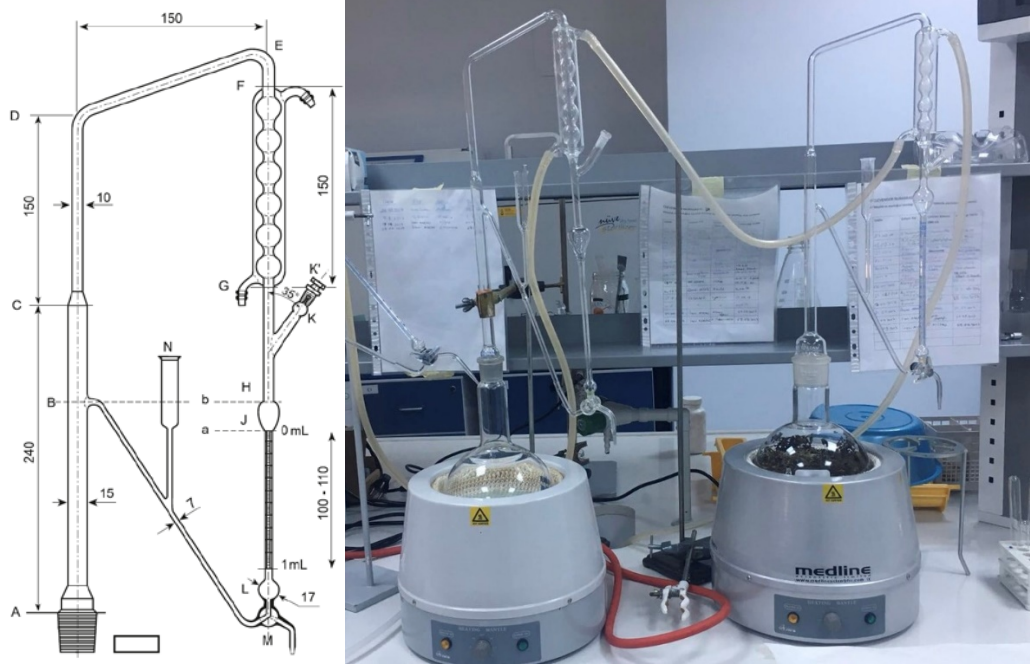
3.5.3. Yabancı Madde Miktar Tayini

İncelenecek materyalden 50 g tartılmış, ince bir tabaka halinde yayılmıştır. Yabancı madde çıplak göz ile incelenmiştir. Yabancı maddeler ayrılmış, tartılıp yüzdesi hesaplanmıştır.

3.5.4. Uçucu Yağ Miktar Tayini

Bitkisel materyalden uçucu yağ eldesi amacı ile laboratuvar ölçekte Clevenger apareyinde (Şekil 3.2) 50 g toz haline getirilmiş drog 2 L'lik balona doldurulduktan sonra üzerine 1000 mL distile su ilave edilmiştir. 3 saat süre ile distilasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Süre sonunda apareyin soğuması beklenilir. Apareyin uçucu yağın toplandığı ölçekli kısımdan miktarı mL cinsinden okunmuştur. Buradan yüzde uçucu

yağ miktarına geçilmiştir. Elde edilen uçucu yağlar analiz işlemleri için +4 °C buzdolabında muhafaza edilmiştir.



Şekil 3.2. Clevenger aparatı (Ph. Eur., 2013a)

3.5.5. Bütün Kül

İlk olarak temizlenmiş olan krozelere, 600°C kül fırınında 1 saat bekletildikten sonra desikatörde sabit tartıma getirilmiştir. Krozelerin boş tartımı alınmıştır. Krozelere, kül miktarı tayin edilecek droglardan 1'er gram tam tartım alınmıştır. Numuneler, kül fırınına konulunca alevlenme meydana gelmemesi için, 100-105°C sıcaklıktaki etüvde 1 saat bekletilmiştir. Süre sonunda numuneler 600°C ($\pm 25^\circ\text{C}$)'ye ayarlanmış kül fırınında işleme tabi tutulmuştur (Numunelerde deneme sonunda siyah partiküller gözlenmediğinde işlemlere son verilir). Buradan desikatöre alınan numuneler, sabit tartıma getirilmiştir. Tartım alınmıştır. Son tartımdan boş krozenin darası çıkartılmış ve elde edilen kül miktarı üzerinden yüzde hesaba geçilmiştir.

3.5.6. Asitte Erimeyen Kül

Bütün kül işleminden çıkmış kül üzerinden yapılır. Bütün külden elde edilen kül üzerine 15 mL distile su ve 10 mL HCl R eklenmiştir. Bek alevinde, karıştırarak 10 dakika yavaşça kaynatılmıştır. Çözelti soğuduktan sonra kül bırakmayan filtre kağıdından süzölmüştür. Filtre kağıdı, turnusol nötr olana dek, sıcak distile su ile

yıkanmıştır. Nötürleşme tamamlandıktan sonra filtre kâğıdı uygun şekilde katlanmıştır. Kroze içinde 100-105°C etüvde 1 saat kuruması sağlandıktan sonra 600°C ($\pm 25^\circ\text{C}$)'ye ayarlanmış kül fırınında 3 saat işleme tabi tutulmuştur. Desikatörde soğumaya bırakılan küller sabit tartıma getirilmiştir. Elde edilen miktar üzerinden yüzde hesabına geçilmiştir.

3.5.7. *İnce Tabaka Kromatografisi*

Bu deneyde öncelikle Avrupa Farmakopesi 8.0'da yer alan "*Lavandulae flos*" monografında yer alan İTK şartları denenmiştir. Ayrıca distilasyon ile yağ veriminin belirlenmesi deneyinden elde edilen uçucu yağ örnekleri de kullanılarak İTK profili ayrıca ortaya konmuştur.

Çalışmalarda tümü Merck marka Silikagel F₂₅₄, Diol ve HPTLC plak kullanılmıştır. 10x10 cm ebadında kesilmiş plaklar ve hazır cam plaklar 1 saat süreyle 100°C'ye getirilmiş etüvde aktive edilerek kullanılmıştır. Develope işlemine geçmeden önce süzgeç kâğıdı cam kromatografi tankına yerleştirilmiştir. Tanka hazırlanan mobil faz ilave edilmiştir. En iyi çözücü sistemini belirlemek için 10 farklı mobil faz denenmiştir (Tablo 3.4). Test çözeltileri, 0,5 g toz haline getirilmiş drog üzerine 5 mL *n*-hekzan ilave edilip 5 dk çalkalanıp flakonlara adi süzgeç kâğıdından süzülerek hazırlanmıştır. Uçucu yağ çözeltisi ise 40 µL uçucu yağ 1 mL *n*-hekzan ile çözülmüştür. Şahit çözelti 8 mg kâfur, 5 µL bornilasetat, 5 µL fenkon, 2 mL *n*-hekzan R'de çözülerek hazırlanmıştır. Plaklara test çözeltisinden 10 µl, şahit çözeltiden 10 µL yuvarlak leke halinde uygulanmıştır. Tank çözücü sistemi ile doyduktan sonra develope işlemine başlanmıştır. İşlem bittikten sonra tanktan çıkarılan İTK plakları oda sıcaklığı kurutulup ilk önce UV lamba altında gözlenebilen lekeler işaretlenmiştir.

Plakların üzerine çeker ocak altında taze hazırlanmış olan uygun reaktifler püskürtülmüş ve gerekli ise hot platte 100-105°C'de ısıtılarak renklenmesi sağlanmıştır. 4 farklı reaktif kullanılarak (Fosfomolibdik asit reaktifi, Anisaldehit reaktifi, Vanilin sülfirik asit reaktifi, iyot R.) en uygun olanı belirlenmiştir.

Kromatogramda test çözeltisi ile elde edilen ana leke, referans çözeltisi ile elde edilen leke ile görsel olarak, her iki lekenin rengi, boyutları ve tutunma faktörü (R_f)'ne göre karşılaştırılmıştır.

Tablo 3.4. *İTK' da kullanılan mobil fazlar*

	1. Çözücü	2. Çözücü	Oran
1.	Diklorometan	-	100
2.	Toluen	Etil Asetat	95:5
3.	Toluen	Etil Asetat	90:10
4.	<i>n</i> -Hekzan	Etil Asetat	95:5
5.	<i>n</i> -Hekzan	Etil Asetat	80:20
6.	<i>n</i> -Hekzan	Etil Asetat	90:10
7.	<i>n</i> -Hekzan	Etil Asetat	98:2
8.	Diklorometan	Aseton	95:5
9.	Diklorometan	Aseton	2:1
10.	<i>n</i> -Hekzan	Etil Asetat	1:1

3.5.8. Gaz Kromatografisi (GK) ve Gaz Kromatografisi/ Kütle Spektrometrisi (GK/KS) ile Uçucu Yağın Kimyasal Bileşiminin Belirlenmesi

10 Farklı örnekten elde edilen uçucu yağlardan 40 µL, 1 mL *n*-hekzanda çözülerek hazırlanan numune, GK ve GK/KS sistemi ile eş zamanlı olarak analizleri gerçekleştirilmiştir. GK sisteminde FID dedektörü ile tespit edilen bileşiklerin bağıl yüzdeleri belirlenmiştir. GK/KS sistemi ile bileşenlerin kütle spektrumları alınmıştır. Değerlendirme işlemleri Wiley ve MassFinder Kütüphane Tarama Yazılımları kullanılarak yapılmıştır. Test Çözeltisi 40 µL uçucu yağ üzerine 1 mL *n*-hekzan R ilave edilmesiyle hazırlanmıştır. Aşağıdaki analiz program ve şartları dâhilinde 10 numuneye ait uçucu yağdaki bileşenler relatif yüzde olarak belirlenmiştir.

3.5.8.1. GK analiz koşulları

Shimadzu 2010 sistemleri kullanılarak yapılmıştır. AİD sıcaklığı 250°C dir. GK/KS sistemi ile uyumlu tutunma zamanları elde edilebilmesi için 25m x 0,25mm Ø, 0,25 mm film kalınlığında CPSil-5CB kullanılmış ve aşağıda verilen sıcaklık programı uygulanmıştır.

3.5.8.2. GK/KS analiz koşulları

GK/KS analizlerinde Shimadzu QP2010 Plus sistemleri kullanılmıştır. GK sisteminde kullanılan kolonun aynısı ile taşıyıcı gaz akış hızı 1 mL/dak. olarak ayarlanmıştır. Kolon sıcaklık programı, 60°C'de 10 dak, 4°C/dak artışla 260°C'ye,

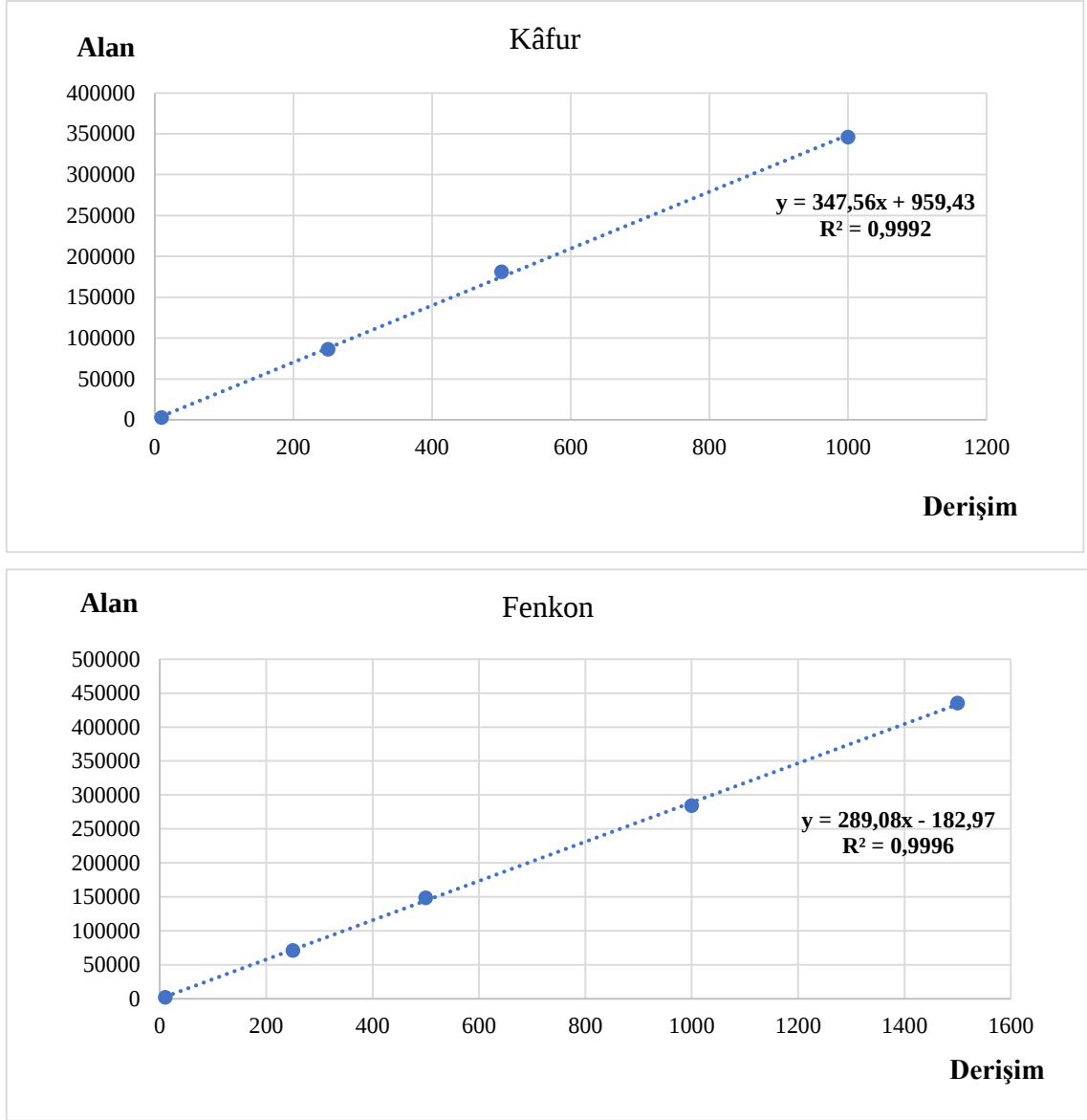
260°C'de 5 dak.'dır. Split oranı 50:1'dir. Enjeksiyon portu sıcaklığı 260°C olarak ayarlanmıştır. Kütle spektrumları (MS) 70 eV elektron enerjisi uygulanarak ve m/z 35-450 kütle aralığında alınmıştır.

3.5.9. Uçucu Yağın Kantitatif Analizi

Literatürde kantitatif uçucu yağ analizinin AİD ve kütle spektrometrisi detektörlerine (MS veya MSD) dayalı olduğu gösterilmektedir. Uçucu yağın kantitatif analizinde kullanılan dedektörün olması gereken en önemli özellikleri, yüksek hassasiyet ve sağlamlık, doğrusallık aralığının genişletilmesi, düşük satın alma ve işletme maliyetleri ve tüm analit sınıfları için yanıt faktörleri olabildiğince 1'e yakın olmasıdır. Belirlenen konsantrasyonlarda hazırlanan standardın kalibrasyon eğrisi, hesaplanan pik alanından belirlenir ve bu amaçla en çok AİD dedektörler kullanılır (Bicchi vd., 2008).

Çalışmamızda temin edilen analitik saflıkta kâfur ve fenkon için AİD dedektörlü GK kullanılarak kalibrasyon grafikleri hazırlanmıştır. Uçucu yağların GK/KS ve GK/AİD analizinden elde edilen alan relatif yüzdelerin hesaplandığı kromatogramlar incelenerek en büyük ve en küçük alan değerlerine göre kalibrasyon eğrisinde derişim aralıkları 10-1500 ppm arası olarak belirlenmiştir (Şekil 3.3).

20 mg Uçucu yağ alınıp üzerine 1 mL *n*-hekzan konulmuş, bu karışımdan 100 µL alınıp üzerine 900 mL *n*-hekzan ilave edilerek 2 mg/mL'lik çözelti elde edilmiştir. Her bir numune için aynı yöntemler uygulanarak numuneler GK/AİD dedektörü ile analiz edilmiştir. Cihazın yazılım programı kullanılarak kromatogramda gözlenen standartlara ait piklerin gerçek miktar tayinleri aşağıda verilen alan/derişim grafiklerine göre hesaplanmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Kâfur ve Fenkon için kalibrasyon eğrileri

3.5.10. Hazırlanan İnfüzyonlarda Kâfur ve Fenkon Miktar Tayini

Her bir drog tunc havanda kaba toz edilerek 5 g tartılıp üzerine 100 mL 80°C distile su ilave edilerek, 15-20 dakika demlenmeye bırakılmıştır. Çözeltiler süre sonunda süzülüp hacimleri kadar *n*-hekzan ile ayırma hunisinde sıvı sıvı ekstraksiyonuna tabi tutulmuştur. Ayrılan hekzanlı çözeltilerden 1'er mL alınıp GK-AİD analiz edilmiştir. Her bir numune için elde edilen fenkon ve kâfur değerlerine ve onların belirlenen yüzde gerikazanım oranlarına göre 1 kupa (yaklaşık 200 mL) çaydan vücuda alınacak kâfur ve fenkon miktarı belirlenmiştir.

3.5.10.1. Gerikazanım çalışması

Öncelikle karabaş otunun infüzyon çözeltilerinde bulunan kâfur ve fenkon için gerikazanım yüzde değerleri GK-AİD sistemi ile belirlenmiştir. Bu amaçla 10 mg Kâfur 100 mL, 80°C distile su içerisine eklenip karıştırılmıştır. Erlen saat camı ile kapatılarak 15-20 dk beklendikten sonra ayırma hunisine alınıp üzerine 100 mL *n*-hekzan ilave edilerek ekstre edilmiştir. Ayrılan hekzanlı kısımdan 1 mL alınıp GK-AİD’de analiz edilmiştir. Yine aynı şekilde 10 mg fenkon 100 mL distile su içerisine eklenip karıştırılıp ayırma hunisine alınarak üzerine 100 mL *n*-hekzan ilave edilmiştir. Ayrılan hekzanlı ekstreden 1 mL alınıp GK-AİD analizine verilmiştir. Yukarıdaki kalibrasyon eğrisine göre kâfur (%85) ve fenkon (%78) gerikazanım miktarları belirlenmiştir.

4. BULGULAR VE YORUMLAR

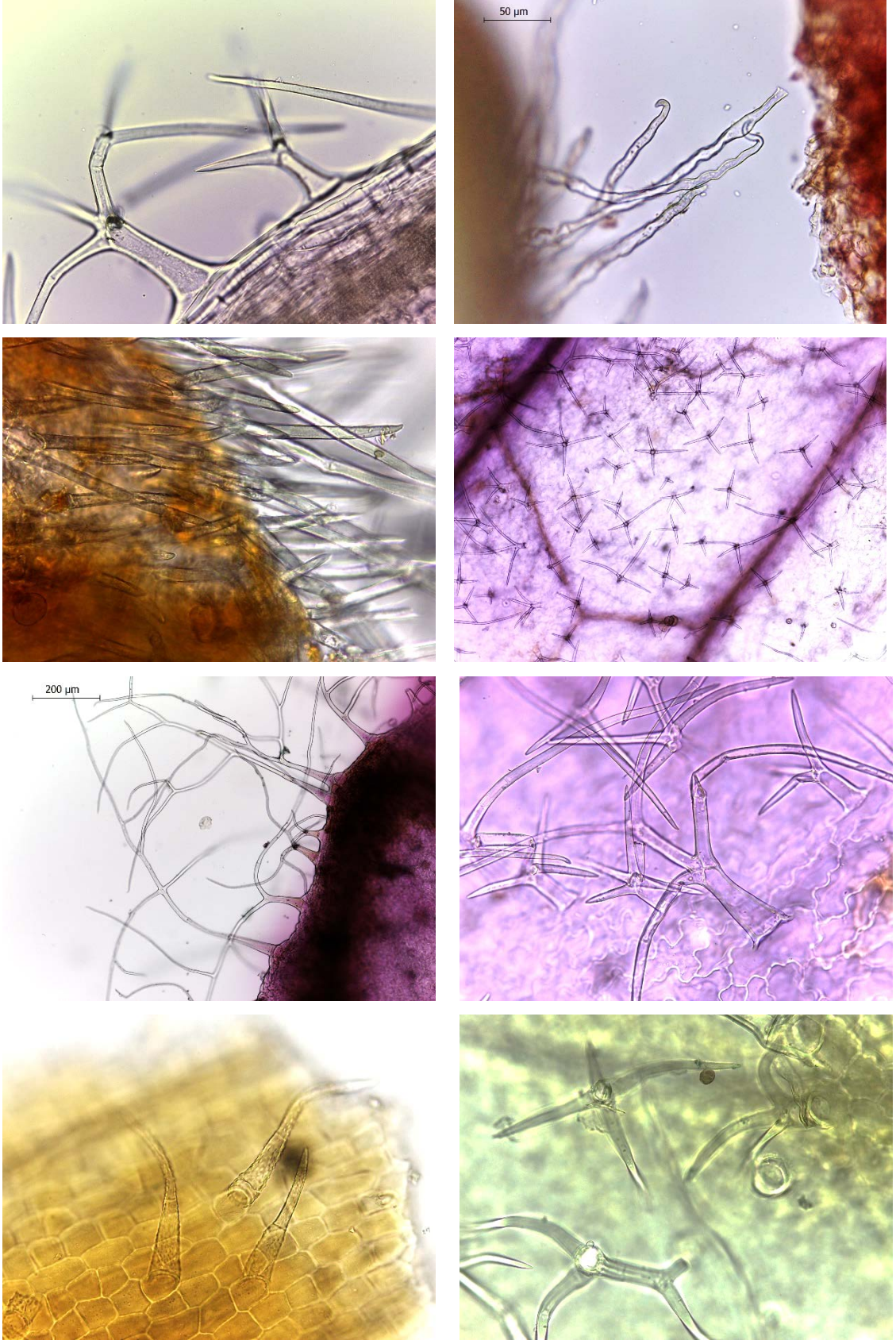
4.1. Mikroskobik İnceleme

Elimizdeki 10 farklı örnek ince toz edilerek binoküler ışık mikroskobu ile incelenmiştir. Toz mavimsi-gri renklidir. İncelediğimiz *L. stoechas* ve *L. pedunculata*'ya ait örneklerin mikroskobisinde bu iki türü birbirinden ayırt edecek yapı veya özellikler tespit edilememiştir. Her iki türde de ortak özelliklere sahip benzer yapılara rastlanmıştır. Polen morfolojisinde bir farklılık gözlenmemiştir. Aşağıda verilen tüm karakterler ve mikro-fotoğraflar her iki türü de temsil etmektedir. Sadece incelenen örneklerin tazelik ve genel morfolojik durumuna göre salgı tüylerinde ve polen miktarında değişiklikler gözlenmiştir.

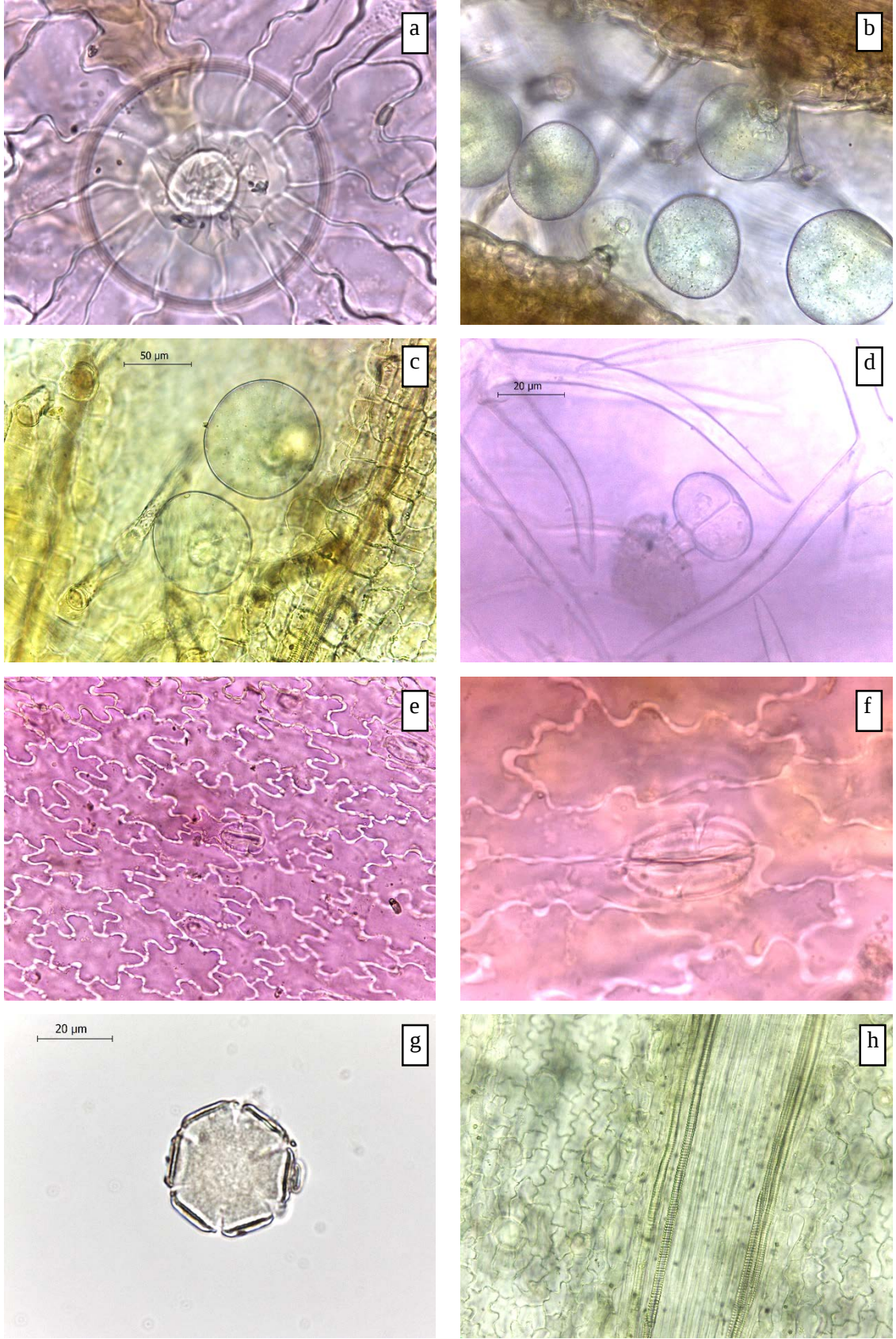
Toz edilmiş droglardan hazırlanan preparatlarda yapılan mikroskobik incelemelerde çiçeğe ait farklı tiplerde örtü ve salgı tüylerine rastlanmıştır (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2). Dallanmış, tek sıralı çok hücreli, dalgalı yapıda tek hücreli basit, kamçı tüyler, yıldız şeklinde 3 veya 4 parçalı basit örtü tüyleri saptanmıştır. Dallanmış yapıda renkli, kamçı örtü tüyleri korollanın dış kontürü boyunca uzanmakta, korollanın yüzeyinde ise 3 veya 4 kollu yıldız şeklindeki örtü tüyleri yoğun biçimde yer almaktadır. Tek hücreli örtü tüyleri ise kaliks epidermasında mevcuttur.

Şekil 4.2'de gösterildiği gibi iki türde de farklılık göstermeyen sapı tek başı sekiz hücreli Lamiaceae tipi salgı tüyleri ile sapı tek başı iki hücreli ve sapı iki başı tek hücreli salgı tüyleri tespit edilmiştir. Bu tüyler kaliks ve özellikle korollaya ait parçalar üzerinde yoğun biçimde tespit edilmiştir.

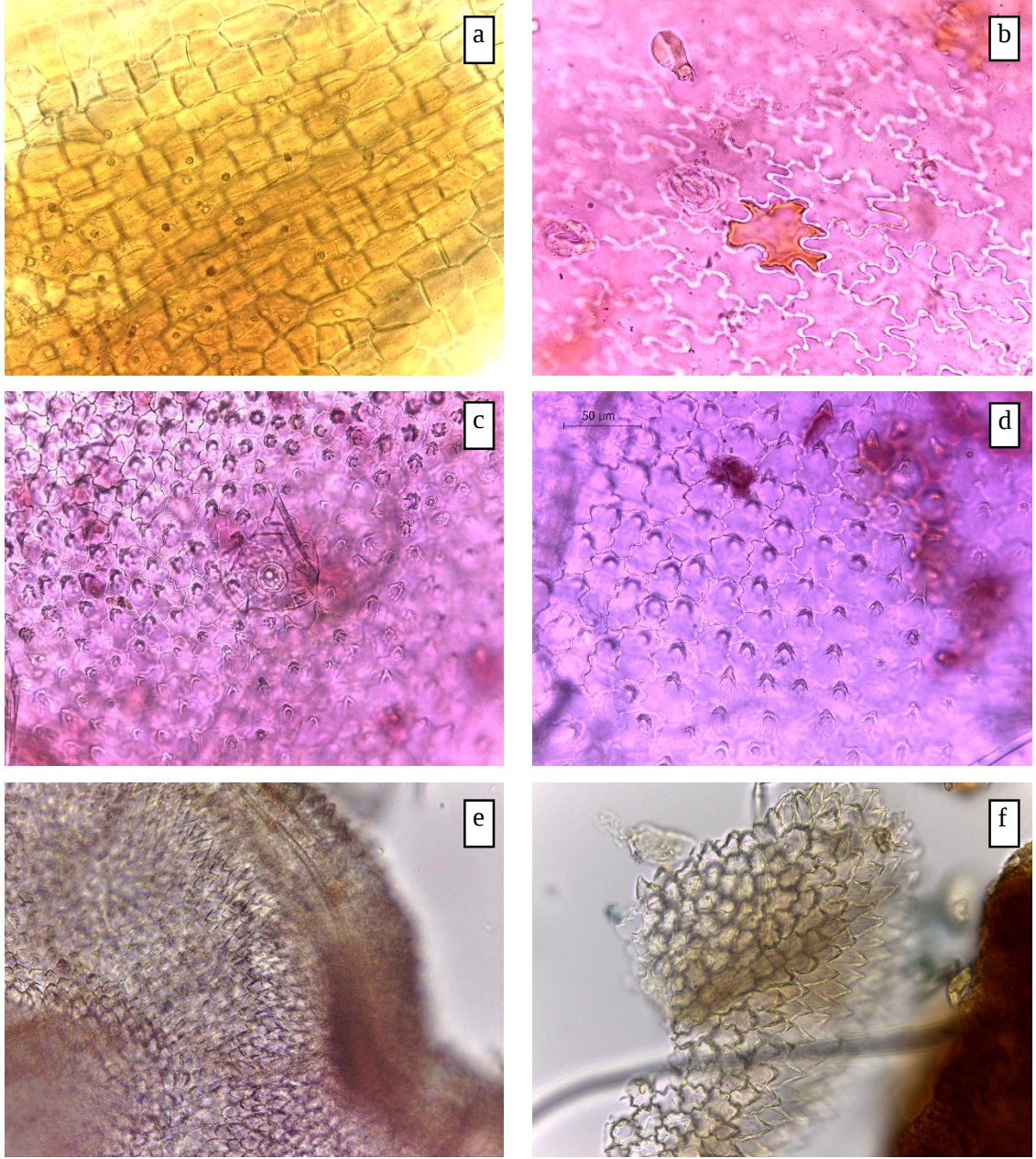
Polen taneleri çok köşeli, 30-35 µm büyüklüğündedir. Şekil 4.3'de görüldüğü gibi karakteristik korolla iç ve dış epiderması ve diasitik stomalar ile papiloz hücreler, endotesyuma ait parçalar ve iletim demetleri mevcuttur. Kaliks epidermasında küçük druzlar bulunmaktadır.



Şekil 4.1. *Kaliks ve korollaya ait farklı tiplerde örtü tüyleri*



Şekil 4.2. Salgı tüyleri (a-d), diasitik stoma (e, f), polen tanesi (g), iletim demetleri (h)



Şekil 4.3. *Kalikste druzlar (a), korolla epiderması (b), papiloz hücreler (c, d), endotesyuma ait parçalar (e, f)*

4.2. Volumetrik Su Miktar Tayini

Yapılan deneyler sonucu elde edilen yüzde su miktarları Tablo 4.1’de verilmiştir. Numunelerde bulunan su miktarları %4 ile %22 arasında değişmektedir. Avrupa Farmakopesine göre lavanta çiçeği monografında olması gereken oran maksimum %10’dur (100 mL/kg). 2, 3, 6, 7 ve 10 nolu örnekler %10’un altında su taşımaktadır. Tüm verilere ait ortalama değerler tablonun altında verilmiştir.

Tablo 4.1. 10 farklı numuneye ait % su miktarları, yabancı madde miktarı, toplam kül ve asitte erimeyen kül miktarı

Örnek	% su miktarı	% yabancı madde miktarı	% uçucu yağ verimi	Toplam kül %	Asitte erimeyen kül %
N1 ¹	10	0,8	1,4	16,56	0,39
N2 ¹	9	-	0,75	6,48	0,11
N3 ¹	6	-	2,25	7,64	0,17
N4 ²	14	1,6	0,52	7,43	0,32
N5 ²	12	0,2	0,6	6,12	0,22
N6 ²	7	-	0,6	6	0,16
N7 ²	8	-	2,5	5,98	0,22
N8 ²	15	-	0,67	6,08	0,31
N9 ¹	22	2	0,5	6,16	0,54
N10 ²	4	-	0,7	6,4	0,21
Ortalama	10,7	0,46	1,05	7,49	0,27
Std.	10	2	1,3	9	-

¹ *L. stoechas* subsp. *stoechas* . ² *L. pedunculata* subsp. *cariensis*

Std. : Ph. Eur. *Lavandulae flos* monografındaki limit değerler

4.3. Yabancı Madde Miktar Tayini

10 farklı numunede inceleme yapılan yabancı madde miktar tayini sonucu elde edilen yüzde değerler Tablo 4.1’de verilmiştir. N1, N4, N5 ve N9 dışındaki örneklerde çiçek durumları haricinde yabancı maddeye rastlanmamıştır.

4.4. Uçucu Yağ Miktar Tayini

Clevenger aparatı kullanılarak 3 saatlik distilasyon sonucu kuru drog üzerinden hesaplanmış uçucu yağ verimleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. Avrupa Farmakopesinde *Lavandulae flos* monografında uçucu yağ miktarı en az 13 mL/kg (%1,3) olarak verilmiştir. 1, 3 ve 7 (sırasıyla %1,4, %2,25 ve %2,5) nolu örnekler dışındaki tüm numunelerde yağ miktarı bu oranın altında kalmıştır.

4.5. Kül Miktar Tayini

Toplam kül ve asitte erimeyen kül miktar tayinleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. En yüksek toplam kül ve asitte erimeyen kül miktarı sırasıyla %16,56 ve % 0,39 ile 01 nolu örnekte tespit edilmiştir. Avrupa Farmakopesi (Türk Farmakopesi-2)’ne göre lavanta çiçeğinin monografında maksimum toplam kül miktarı %9’dur. Bu limit değerine göre 01 nolu örnek haricinde kül miktarları benzer orandadır. Aynı monografda asitte erimeyen kül miktar tayini yer almamaktadır.

4.6. İnce Tabaka Kromatografisi

10 adet numunenin farmakopede tarif edildiği şekilde hazırlanan *n*-hekzan ekstreleri ve uçucu yağlar için farklı çözücü sistemlerinde İTK analizi yapılmıştır. En iyi ayırım sağlayan çözücü sistemi *n*-Hekzan: Etil Asetat (9:1) olarak belirlenmiştir. UV lamba altında (254 nm ve 364 nm) belirgin lekeler gözlenmemiştir. Belirteç olarak anisaldehit-sülfürüik asit reaktifi ile en iyi sonuç alınmıştır. Reaktif püskürtülüp ısıtılan plakta şahit çözeltide yer alan kâfur yüksek derecede uçucu olduğundan tespiti zor olmuştur. Açık mavi renkte işaretlenmiştir. Uçucu yağ ve *n*-hekzan ekstrelerine ait şahit çözelti ve test çözeltisiyle elde edilen kromatogramdaki lekeler Şekil 4.4 ve Şekil 4.5’te belirtilmiştir.

Test çözeltisi: 0,5 g ince toz edilmiş bitkisel drog 5 mL *n*-hekzan eklenir, 5 dk çalkalanır ve süzülür.

Şahit çözelti: 8 mg kâfur, 5 µL bornilasetat, 5 µL fenkon, 2 mL *n*-hekzan R’de çözülmüştür.

Plak: Silika jel F₂₅₄

Hareketli faz: *n*-Hekzan: Etil Asetat (9:1, h/h)

Uygulama: 10 µL yuvarlak leke

Sürüklenme: 10 cm üzerinden ilerleme

Kurutma: Havada

Tespit: Anisaldehit çözeltisi R. püskürtülür, 100-105°C 5-10 dk ısıtılır, gün ışığında incelenir.

Sonuçlar: Şahit çözelti ile elde edilen kromatogramda orta kısımda aşağıdan yukarı doğru sırasıyla açık mavi leke (kâfur), pembe-mor leke (fenkon) ve turuncu leke (bornil asetat) görülür. Test çözeltisiyle elde edilen kromatogramda en altta mor-siyah lekeler, onun üstünde kırmızı-mor leke, orta kısımda kâfur, fenkon ve bornil asetata ait lekeler görülür. Kâfurun hemen altında pembe bir leke ve plağın en üstünde mor-kahve lekeler

gözenmiştir (Şekil 4.4). Front çizgisine yakın olan bu mor-kahve lekelerin monoterpen hidrokarbonlar olduğu düşünülmüştür.

Plâgın Tepesi	
Bornil Asetat :Turuncu leke Fenkon: Pembe-Mor Leke Kâfur: Açık mavi leke	Mor-Kahve leke -----
	Turuncu leke Pembe-Mor leke Açık mavi leke Pembe leke -----
	Kırmızı-Mor leke
	Mor-Siyah leke
Şahit Çözelti	Test Çözeltisi

Şekil 4.4. Toz drogtan *n*-hekzan ile hazırlanan test çözeltisi İTK kromatogramı

Test çözeltisi: 40 µL uçucu yağ 1 mL *n*-hekzanda çözülür.

Şahit çözelti: 8 mg kâfur, 5 µL bornilasetat, 5 µL fenkon, 2 mL *n*-hekzan R'de çözülmüştür.

Plak: Silika jel F₂₅₄

Hareketli faz: *n*-Hekzan: Etil Asetat (9:1, h/h)

Uygulama: 10 µL yuvarlak leke

Sürüklenme: 10 cm üzerinden ilerleme

Kurutma: Havada

Tespit: Anisaldehit çözeltisi R. püskürtülür, 100-105°C 5-10 dk ısıtılır, gün ışığında incelenir.

Sonuçlar: Test çözeltisinde plağın en altında mor leke, yukarıya doğru mor, sarı kahve lekeler görülür. Orta kısımda pembe, açık mavi leke (kâfur), pembe-mor leke (fenkon) ve turuncu leke (bornil asetat) görülür (Şekil 4.5). Front çizgisine yakın olan bu mor-kahve lekelerin monoterpen hidrokarbonlar olduğu düşünülmüştür.

Plağın Tepesi	
	Mor-Kahve leke

Bornil Asetat: Turuncu leke	Turuncu leke
Fenkon: Pembe-Mor Leke	Pembe-Mor leke
Kâfur: Açık mavi leke	Açık mavi leke
	Pembe leke

	Sarı-kahve leke
	Mor leke
	Mor leke
Şahit Çözelti	Test Çözeltisi

Şekil

4.5. Uçucu yağ

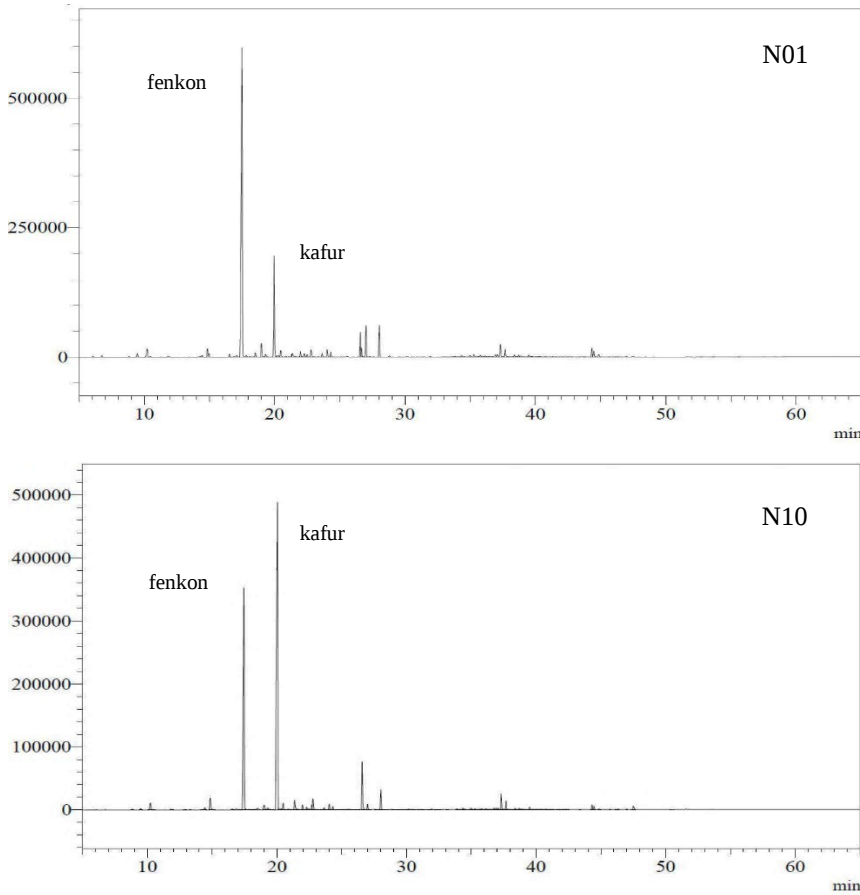
ile hazırlanan test çözeltisi İTK kromatogramı

4.7. Uçucu Yağ Kompozisyonu

L. stoechas subsp. *stoechas* ve *L. pedunculata* subsp. *cariensis* numunelerinden elde edilen uçucu yağların bileşimleri GK/AİD ve GK/KS sistemleri ile belirlenmiş, %1 den büyük ana bileşenlerin bağıl % miktarları listelenmiştir. Uçucu yağlarda ana bileşenler kâfur (%7,5-52,3) ve fenkon (%26,5-57,5) olarak belirlenmiştir (Şekil 4.6).

Bu iki majör bileşik dışında değişen oranlarda α -pinen, kamfen, 1,8-sineol, verbenol, bornil asetat, karvakrol, mirtenil asetat, viridiflorol ve kadinol gibi mono ve seskiterpenler de saptanmıştır (Tablo 4.2).

L. stoechas subsp. *stoechas* uçucu yağlarında kâfur oranı %7,5 ile 43,8 arasında değişirken, fenkon oranının %26,5 ile 57,5 arasında değişmekte olduğu görülmüştür. Tablo 8 incelendiğinde *L. stoechas* uçucu yağlarında fenkon miktarı genel olarak yüksekken, kâfur miktarı daha düşüktür. Ancak N9 nolu örnekte bu genellemenin aksine Kâfur oranı (%43,8) fenkon (%26,47) oranına göre daha yüksek bulunmuştur. *L. pedunculata* yağlarında ise fenkon miktarları %26,7 ile %31,7 arasında iken, kâfur miktarları daha yüksek olmak üzere %33,7 ile %41 aralığında değişmekte olduğu görülmüştür.



Şekil 4.6. *L. stoechas* (N1) ve *L. pedunculata* (N10) uçucu yağlarına ait örnek AİD kromatogramları

4.8. Uçucu Yağda Fenkon ve Kâfur Miktar Tayini

GK-AİD kullanılarak 10-1500 ppm aralığında derişimde hazırlanan standart maddeler ile çizilen kalibrasyon eğrisine göre uçucu yağlarda fenkon ve kâfurun gerçek miktarları belirlenmiştir. Tablo 4.2’de bu iki madde için bağıl % kolonları ikiye bölünerek gerçek miktarlar mg olarak verilmiştir.

Tablo 4.2. Numunelere ait uçucu yağların kompozisyonu ve miktar tayini sonuçları

Ana Bileşenler	N1 %	N2 %	N3 %	N4 %	N5 %	N6 %	N7 %	N8 %	N9 %	N10 %
α -Pinen	≤ 1	≤ 1	≤ 1	1,01	1,22	0,95	≤ 1	1,52	≤ 1	≤ 1
Kamfen	1,31	≤ 1	≤ 1	1,8	2,16	1,93	≤ 1	1,04	≤ 1	2,15
1,8-Sineol	1,13	3,16	1,01	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	1,69	1,51	≤ 1
Fenkon	54,26 1058,51*	57,51 955,12*	45,87 912,04*	26,74 538,12*	28,67 695,31*	27,65 325,93*	27,98 417,45*	27,41 539,23*	26,47 518,96*	31,69 552,40*
Kâfur	12,24 195,75*	7,45 100,04*	34,86 573,34*	39,53 658,25*	40,86 820,7*	37,4 363,16*	33,65 414,07*	52,32 852,51*	43,84 711,32*	37,96 546,88*
Verbenol	≤ 1	1,11	3,84	2,89	2,9	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	2,04
Bornil asetat	2,91	1,22	1,58	2,28	2,41	3,25	4,22	≤ 1	5,07	1,59
Karvakrol	3,16	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1	1,22	≤ 1	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Mirtenil asetat	3,57	5,95	3,08	≤ 1	≤ 1	≤ 1	7,48	≤ 1	1,92	≤ 1
Viridiflorol	1,72	2,88	1,17	≤ 1	≤ 1	≤ 1	1,10	≤ 1	1,80	≤ 1
Kadinol	≤ 1	≤ 1	≤ 1	4,89	4,84	8,47	≤ 1	≤ 1	≤ 1	4,76

*:2 mg/mL uçucu yağda tayin edilen madde miktarı (μ g)

4.9. Hazırlanan İnfüzyonlarda Kâfur ve Fenkon Miktar Tayini

Hazırlanan %5’lik infüzyon örneklerinde kâfur ve fenkon miktarları, yapılan gerikazanım deneyi sonuçlarına (Fenkon; %78, Kâfur; %85) göre hesaplanarak Tablo 4.3’te verilmiştir. EFSA tarafından fenkon için kronik toksisiteden bahsedilmezken, 60 kg’lık bir birey için günlük “15 mg” kâfurun kronik toksisiteye sebep olabileceği belirtilmiştir. Analiz edilen 10 infüzyonda kâfur miktarları, 4,1 ile 214,7 µg/mL aralığında tespit edilmiştir. Günlük alım dozu 1 kupa çay için 200 mL olarak hesaplandığında N5, N7 ve N8 kodlu *L. pedunculata* subsp. *cariensis*’e ait infüzyonların kronik toksisite limitini aştığı görülmüştür (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. *L. stoechas* subsp. *stoechas* ve *L. pedunculata* subsp. *cariensis*’den hazırlanan infüzyonlardaki kâfur ve fenkon miktarı

Örnek	Tür	Fenkon ppm=µg/mL	1 kupa çaydan alınan miktar (mg)	Kâfur ppm=µg/mL	1 kupa çaydan alınan miktar (mg)
N1	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	56,4	11,3	16,1	3,2
N2	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	56,7	11,3	4,1	0,8
N3	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	134,4	26,9	53,8	10,8
N4	<i>L. pedunculata</i> subsp. <i>cariensis</i>	19,9	4,0	16,8	3,4
N5	<i>L. pedunculata</i> subsp. <i>cariensis</i>	76,4	15,3	86,6	17,3*
N6	<i>L. pedunculata</i> subsp. <i>cariensis</i>	20,9	4,2	26,4	5,3
N7	<i>L. pedunculata</i> subsp. <i>cariensis</i>	110,8	22,2	119,3	23,8*
N8	<i>L. pedunculata</i> subsp. <i>cariensis</i>	85,9	17,2	214,7	42,9*
N9	<i>L. stoechas</i> subsp. <i>stoechas</i>	46,8	9,4	55,9	11,2
N10	<i>L. pedunculata</i> subsp. <i>cariensis</i>	70,5	14,1	69,1	13,8

“*”: EFSA’nın belirlediği günlük kronik toksisitenin üzerinde belirlenen değer

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız kapsamında halk arasında karabaş otu olarak bilinen ve genelde aynı amaçlarla birbiri yerine kullanılan, *L. stoechas* subsp. *stoechas* ve *L. pedunculata* subsp. *cariensis* türlerinin doğal ve kültür formları çeşitli kaynaklardan temin edilerek bir Avrupa Farmakopesi Monografi hazırlanması amaçlanmıştır. Bu amaçla Avrupa Farmakopesi'nin, bitkisel droglar ve bitkisel drog preparatlarında monograf hazırlanması için yayınladığı rehberde yer alan tüm kalite kontrol parametreleri temin edilen 10 adet örnek için çalışılmıştır. Elde edilen bulgular Avrupa Farmaopesi 8.0'de yer alan "Lavandulae flos" monografındaki bilgilerle karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmiştir. Türkiye Florası (7. cilt) adlı eserde tarif edilen çiçek durumu sapı uzunluğuna göre; 1, 2, 3, 9 nolu örnekler *Lavandula stoechas* subsp. *stoechas*; 4, 5, 6, 7, 8 ve 10 nolu örnekler *L. pedunculata* subsp. *cariensis* olarak belirlenmiştir.

Temin edilen 10 örneğin binoküler ışık mikroskopu ile incelenmesi sonucu *L. stoechas* subsp. *stoechas* ve *L. pedunculata* subsp. *cariensis*'e ait örneklerin mikroskobisinde bu iki türü birbirinden ayırt edebilecek yapı veya özellikler tespit edilememiştir. Dallanmış, tek sıralı çok hücreli, dalgalı yapıda tek hücreli basit, kamçı tüyler, yıldız şeklinde 3 veya 4 parçalı basit örtü tüyleri saptanmıştır. Sapı tek başı sekiz hücreli Lamiaceae tipi salgı tüyleri ile sapı tek başı iki hücreli ve sapı iki başı tek hücreli salgı tüyleri tespit edilmiştir. Bu tüyler kaliks ve özellikle korollaya ait parçalar üzerinde yoğun biçimde tespit edilmiştir (Şekil 4.2). Polen taneleri çok köşeli, 30-35 µm büyüklüğündedir. Karakteristik korolla iç ve dış epiderması ve diasitik stomalar ile papiloz hücreler, endotesyuma ait parçalar ve iletim demetleri mevcuttur (Şekil 4.3). Kaliks epidermasında küçük druzlar bulunmaktadır.

Numunelerde bulunan su miktarları %4 ile %22 arasında değişmektedir. Avrupa Farmakopesi lavanta çiçeği monografında olması gereken oran maksimum %10'dur (100 mL/kg). 2, 3, 6, 7 ve 10 nolu örnekler %10'un altında su taşımaktadır (Tablo 4.1). Avrupa Farmakopesindeki bitkisel drog monografları incelendiğinde, havada kurutulmuş bitkisel drogların genellikle %10'dan fazla su taşıması gerektiği bildirilmiştir.

10 Farklı numunede yapılan yabancı madde miktar tayini sonucu N1, N4, N5 ve N9 dışındaki örneklerde çiçek durumları haricinde yabancı maddeye rastlanmamıştır. Ancak piyasadan temin edilen örneklerin genellikle çiçek durumu olduğu, bazılarında gövdeye ait parçalar taşıdığı ya da toprak üstü kısım olduğu görülmüştür. Çalışmamız

sadece çiçek durumlarının sonuçlarını içerdiğinden, gövde parçalarını da içeren yabancı madde limitleri ortaya konmamıştır. Farmakopedeki en yakın drog olan lavanta çiçeğinde maksimum %2 ve saplı maksimum %3 limit değeri olarak belirlenmiştir.

Avrupa Farmakopesinde *Lavandulae flos* monografında uçucu yağ miktarı en az 13 mL/kg (%1,3) olarak verilmiştir. 01, 03 ve 07 (sırasıyla %1,4, %2,25 ve %2,5) nolu örnekler dışındaki tüm numunelerde yağ miktarı bu oranın altında kalmıştır (Tablo 4.1). Yapılan uçucu yağ çalışmaları incelendiğinde bu iki türe ait yağ verimlerinin çalışmamız verilerine benzer şekilde %0,5-2 civarında olduğu görülmüştür (Hafez Ghoran vd., 2015; Dob vd., 2006; Öztürk vd., 2005, Gören vd., 2002, Tanker 1977). Bitkinin minimum taşınması gereken yağ miktarının belirlenmesinde örnek sayısı artırılarak, literatür verilerinin de dahil edildiği bir istatistik çalışmasını gerektirdiği düşünülmektedir. Ancak, kaliteli ve taze droglardan %2'nin üzerinde yağ elde edilebildiği düşünüldüğünde, minimum yağ oranının Farmakopede monografı olan Lavanta çiçeğindeki orandan az olmaması gerektiği ortaya koymaktadır.

Bitkisel materyaldeki inorganik maddeler, fizyolojik ve fizyolojik olmayan yani dışarıdan bulaşanlar olarak iki tiptedir. Kalsiyum okzalat gibi tuzlar doğal inorganik maddeler olup, toplam kül miktarı ile tespit edilebilir. Ancak bu külün içerisinde topraktan bulaşan silikanın varlığını tespit etmek üzere asitte erimeyen kül miktar tayini deneyi yapılır. Toplam külden kalan kül seyreltik asitle ısıtılınca çözünmeyen silika ikinci bir süzme ve tartımla tespit edilir (Rao ve Xiang, 2009). Örneklerimizde en yüksek toplam kül ve asitte erimeyen kül miktarı sırasıyla %16,56 ve % 0,39 ile 1 nolu örnekte tespit edilmiştir (Tablo 4.1). Avrupa Farmakopesi (Türk Farmakopesi-2)'ne göre lavanta çiçeğinin monografında maksimum toplam kül miktarı %9'dur. Bu limit değerine göre 1 nolu örnek haricinde kül miktarları uygundur. Aynı monografta asitte erimeyen kül miktar tayini yer almamaktadır.

Yapılan İTK analizlerinde UV lamba altında (254 nm ve 364 nm) belirgin lekeler gözlenmemiştir. Belirteç olarak anisaldehit-sülfürik asit reaktifi ile en iyi sonuç alınmıştır. Reaktif püskürtülüp ısıtılan plakta şahit çözeltide yer alan kâfur yüksek derecede uçucu olduğundan tespiti zordur. Açık mavi renkte işaretlenmiştir. İTK'da şahit çözelti ile elde edilen kromatogramda orta kısımda aşağıdan yukarı doğru sırasıyla açık mavi leke (kâfur), pembe-mor leke (fenkon) ve turuncu leke (bornil asetat) görülmüştür. Toz drogdan *n*-hekzan ile hazırlanan test çözeltisiyle elde edilen kromatogramda ve uçucu yağ ile hazırlanan test çözeltisinden elde edilen

kromatogramda orta kısımda kâfur, fenkon ve bornil asetata ait lekeler görülmüştür (Şekil 4.4 ve Şekil 4.5). Plakta monoterpen hidrokarbonlar olduğu düşünülen mor-kahve lekeler de mevcuttur. Kâfur, fenkon ve bornil asetat denenilen tüm mobil ve sabit fazlarda birbirine yakın olarak gelmektedir. Bulgularda verilen şartlar ayırım için ideal olanlardır.

L. stoechas subsp. *stoechas* ve *L. pedunculata* subsp. *cariensis* numunelerinden elde edilen uçucu yağların bileşimleri GK-AİD ve GK/KS sistemleri ile belirlenmiş, %1 den büyük ana bileşenler listelenmiştir (Tablo 4.2). Her bir numunenin ana bileşenleri türden türe değişmekle birlikte kâfur (%7,5-52,3) ve fenkon (%26,5-57,5) hertürde de ortaktır. Bu iki majör bileşik dışında değişen oranlarda α -pinen, kamfen, 1,8-sineol, verbenol, bornil asetat, karvakrol, mirtenil asetat, viridiflorol ve kadinol gibi mono ve seskiterpenler de saptanmıştır (Tablo 4.2). *L. stoechas* subsp. *stoechas* uçucu yağlarında kâfur oranı %7,5 ile 43,8 arasında değişirken, fenkon oranı %26,5 ile 57,5 arasında değişmekte olduğu görülmüştür. Tablo 4.2 incelendiğinde *L. stoechas* uçucu yağlarında fenkon miktarının genel olarak yüksekken, kâfur miktarının daha düşük olduğu görülmektedir. Ancak N9 no'lu örnekte bu genellemenin aksine, kâfur oranı (%43,8) fenkon (%26,47) oranına göre daha yüksek bulunmuştur. *L. pedunculata* yağlarında ise fenkon miktarları %26,7 ile %31,7 arasında iken, kâfur miktarları daha yüksek olmak üzere %33,7 ile %41 aralığında değişmekte olduğu görülmüştür.

Farklı ülkelerde *L. stoechas* subsp. *stoechas* ve *L. pedunculata* subsp. *cariensis* bitkileri için yapılan uçucu yağ çalışmalarında GK/KS ve GK/AİD analizi sonuçlarına bakıldığında, genel olarak *L. stoechas* subsp. *stoechas* bitkisinde fenkon oranı kâfurdan yüksek iken (Kırmızıbekmez vd., 2009; İnan vd., 2013; Angioni vd., 2006; Ghica vd., 2016), *L. pedunculata* subsp. *cariensis* bitkisinde kâfur oranı fenkon oranına göre daha yüksek (Tzakou vd., 2009; Akgün vd., 2001) olduğu tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda farklı sonuçlar gözlemlenmiştir. Bir çalışmada farklı olarak Türkiye kökenli *L. stoechas* subsp. *stoechas* bitkisinin yapraklarında pulegon (%40,4) mentol (%18,1) ve menton (%12,6) ana bileşen olarak belirlenmiştir (Gören vd., 2002). Ülkemizde *L. stoechas* subsp. *stoechas* türü için yapılan birkaç çalışmada kâfur oranı fenkondan yüksek bulunmuştur (Öztürk vd., 2005; Karaca vd., 2018). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada da bu bitkinin çiçeklerinde fenkon yüksek iken yapraklarında kâfur yüksek olarak belirlenmiştir (Tzakou vd., 2009). Portekiz kökenli *L. pedunculata*'da fenkon oranı kâfurdan yüksek olarak belirlenmiştir (Feijão vd., 2011; Zuzarte, 2009).

Elde ettiğimiz uçucu yağ analiz sonuçları genel olarak yapılan çalışmalarla benzer sonuçlar göstermiştir. Aynı bitki için yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesini birçok faktör etkilemektedir. Kimyasal ırk haricinde; bitkilerin uçucu yağlarının bileşenlerinin ve konsantrasyonlarının, türler, haşaratlar, toprak koşulları, hasat mevsimi, coğrafi konum, iklim ve büyüme koşulları gibi çok çeşitli faktörlere bağlı olarak değiştiğini belirtmek de önemlidir. Bitkinin kurutma yöntemi, ekstraksiyon tekniği ve ekstraksiyon için kullanılan bitkinin anatomik kısmı da uçucu yağ verimini ve bileşimini etkilemektedir.

Uçucu yağlar karmaşık yapılara sahip bileşiklerdir. Bu tez çalışmasıyla ilk kez *L. stoechas* ve *L. pedunculata* uçucu yağlarındaki iki majör bileşenin bağıl ve gerçek miktar tayinleri ortaya konmuştur. GK-AİD kullanılarak 10-1500 ppm aralığında derişimde hazırlanan standart maddeler ile çizilen kalibrasyon eğrisine göre uçucu yağlarda fenkon ve kâfurun gerçek miktarları belirlenmiştir. Bağıl yüzde değerlerle elde edilen gerçek miktar arasında farklılıkların mevcut olduğu anlaşılmaktadır. Tablo 4.2 incelendiğinde N2 no'lu örnek diğer örnekler gibi 2 mg/mL konsantrasyonda hazırlanmış ve enjekte edilmiş, fenkon relatif yüzdesi %57,51 olarak bulunmuştur. Bulunan bağıl yüzde ile yapılan orantı ile örnekteki fenkon miktarının 1150,2 µg olması beklenirken gerçek miktar 955,12 µg olarak hesaplanmıştır. Tüm numunelerde bağıl yüzde ile gerçek miktar arasında farklılıklar saptanmıştır. Bu farklılıkların kullanılan sıcaklık programında yağda bulunan bazı maddelerin detektöre ulaşamamış olması veya kullanılan AİD dedektörü ile tespit edilemediği öngörülmektedir. Uçucu yağlarda majör bileşenlerin standart numuneler ile hazırlanan kalibrasyon grafiklerine göre, en azından ana bileşenler bazında kantitatif olarak çalışılma gerekliliği anlaşılmaktadır.

Kâfur ve kâfur içeren preparatlar uzun yıllardır yaygın şekilde kullanılmaktadır. En çok soğuk algınlığının evde tedavisi için, inhalerlerin içinde, kâfurulu uçucu yağlar, taşıyıcı yağda %19-20 kâfur içeren preparatlar ve topikal analjezik olarak kullanılan liniment ve balzamlarda temel bir aktif madde olarak kullanılmaktadır (Zuccarini, 2009). Kâfur, gastrointestinal kanalda kolayca emilir. Majör metabolik yol; 5- ve 3-hidroksikâfur oksidasyonunu takiben konjugasyon ve atılımıdır. Sıçanlara ve tavşanlara oral uygulamadan sonra üreme ve gelişimsel toksisite kanıtı yoktur. İnsanlarda kâfur zehirlenmesi belirtileri, merkezi sinir sistemi uyarımı, oral ve gastrik tahriş, bulantı ve kusma, heyecan, halüsinasyonlar, deliryum, kas uyarılabilirliği, titreme, konvülsiyon ve

idrar retansiyonunu içerir. Lokal olarak, solunum yollarının deri, göz ve mukoza zarında tahrişe neden olabilir (Tisserand ve Young, 2013).

Kâfurun bilinen kronik toksisitesi ile ilgili EFSA'nın raporları dikkate alınarak iki türden hazırlanan infüzyonlarda kronik toksisiteye sebep olabilecek kâfur miktarı da ayrıca ortaya konmuştur. Hazırlanan %5'lik infüzyon örneklerinde kâfur ve fenkon miktarları, yapılan gerikazanım deneyi sonuçlarına (Fenkon; %78, Kâfur; %85) göre hesaplanarak Tablo 4.3'te verilmiştir. EFSA tarafından fenkon için kronik toksisiteden bahsedilmezken, 60 kg'lık bir birey için günlük "15 mg" kâfurun kronik toksisiteye sebep olduğu belirtilmiştir. Analiz edilen 10 infüzyonda kâfur miktarları, 4,1 ile 214,7 µg/mL aralığında tespit edilmiştir. Günlük alım dozu 1 kupa çay 200 mL olarak hesaplandığında N5, N7 ve N8 kodlu *L. pedunculata* subsp. *cariensis*'e ait infüzyonların kronik toksisite limitini aştığı görülmüştür. Halk arasında bu iki tür birbiri yerine kullanılmaktadır. *L. stoechas* subsp. *stoechas* ile hazırlanacak çayların kâfur oranlarının düşük olması ve bu türün kullanılması için gerekli uyarılar yapılmalıdır. Çalışmamızda elde edilen suya geçen kâfur ve fenkon miktarlarının bu iki maddenin uçucu yağlardaki oranları ile paralel olması gerekirken bazı örneklerde, infüzyonda miktarın az saptandığı anlaşılmıştır. Infüzyon hazırlarken demleme süresi, suyun sıcaklığı, öğütme derecesi, bitkinin uçucu yağ verimi ve demleme esnasındaki koşulların yeterince eşit olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ülkemizde yaygın olarak kullanılan *L. stoechas* ve *L. pedunculata* türlerine ait bir kalite standardı mevcut değildir. Bu standartları oluşturmak amacıyla Avrupa Farmakopesinde yer alan bitkisel droglar için uygun testler gerçekleştirilmiş olup, elde edilen sonuçlarla bu iki bitkinin monografının oluşturulmasında bir ön çalışma gerçekleştirilmiştir. Parametreler en yakın tür olan *L. angustifolia* monografisi ile karşılaştırılarak verilmiştir.

Halk arasında bu iki türü birbiri yerine ayırt edilmeden uçucu yağları ve kurutulmuş çiçek durumlarından hazırlanan çayı tüketilmektedir. *L. pedunculata* subsp. *cariensis* bitkisinde kâfur miktarı yüksektir. Çalışmamızda toplanan *L. pedunculata* subsp. *cariensis* örneğinin (N8) uçucu yağında ve infüzyonunda da kâfur miktarı diğer örneklerle göre yüksek miktarda saptanmış olup, bu örneği doğadan toplayarak çay olarak tüketen bir kişide kronik toksisite oluşturabileceği anlaşılmaktadır. Bitkilerdeki kâfur oranı ve çalışmamızda test ettiğimiz örnekler arasındaki kalite farklılıkları, bitkilerin standardize edilmesi ve kültürünün yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur.

KAYNAKÇA

Akgün, N. A., Akgün, M., Dinçer, S., Akgerman, A. (2001). Supercritical fluid extraction of *Lavandula stoechas* L. ssp. *cariensis* (Boiss.) Rozeira. *Journal of Essential Oil Research*, 13(3), 143-148.

Algieri, F., Rodriguez-Nogales, A., Vezza, T., Garrido-Mesa, J., Garrido-Mesa, N., Utrilla, M. P., Segura-Carretero, A. (2016). Anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extracts of *Lavandula dentata* L. and *Lavandula stoechas* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 190, 142-158.

Angioni, A., Barra, A., Coroneo, V., Dessi, S., Cabras, P. (2006). Chemical composition, seasonal variability and antifungal activity of *Lavandula stoechas* L. ssp. *stoechas* essential oils from stem/leaves and flowers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(12), 4364-4370.

Ayanoğlu, F., Mert, A., Kaya, A. (2000). Hatay Florasında Yetişen Karabaş Lavantanın (*Lavandula stoechas* subsp. *stoechas* L.) Çelikle Köklendirilmesi Üzerine Farklı Lokasyonların ve Hormon Dozlarının Etkisi. *Turkish Journal Agriculture and Forestry*, 24, 607-610.

Ayral, N. M. (1997). *Lavandula stoechas* ssp. *stoechas* Bitkisinin Uçucu Yağının ve Uçucu Olmayan Organik Bileşenlerinin İncelenmesi ve Biyolojik Aktivitelerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

Balaban, M., Atik, C., Uçar, G. (1999). Bazı odun dışı orman ürünlerinin eterik yağ bileşimi. *İstanbul Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, 49(2), 105-114.

Baptista, R., Madureira, A. M., Jorge, R., Adão, R., Duarte, A., Duarte, N., L., M. M.Teixeira, G. (2015). Antioxidant and antimycotic activities of two native *Lavandula* species from Portugal. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-10.

Başer, K.H.C. (2007). Lavanta. *Bağ Bahçe*, 9, 24-25.

Başer, K.H.C. (2008). Avrupa Farmakopesinde Bitkisel Droglar. *Eczacılık Akademisi*, 2, 28-30.

Baytop, A. (1996). *Lavandula L. Farmasötik botanik ders kitabı*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi. 282-284.

Baytop, T. (1997). *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü*. Ankara: Türk Dil Kurumu yayını.88, 153-217.

Baytop, T. (1999). *Türkiye’de Bitkilerle Tedavi (Geçmişte ve Bugün)*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Kitap Evi. 284-285.

Bicchi, C., Liberto, E., Matteodo, M., Sgorbini, B., Mondello, L., Zellner, B. D. A., Costa, R., Rubiolo, P. (2008). Quantitative analysis of essential oils: a complex task. *Flavour and Fragrance Journal*, 23(6), 382-391.

Bouyahya, A., Et-Touys, A., Abrini, J., Talbaoui, A., Fellah, H., Bakri, Y., Dakka, N. (2017). *Lavandula stoechas* essential oil from Morocco as novel source of antileishmanial, antibacterial and antioxidant activities. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 12, 179-184.

Carrasco, A., Ortiz-Rutiz, V., Martinez-Gutierrez, R., Tudela, J. (2015). *Lavandula stoechas* essential oil from Spain: Aromatic profile determined by gas chromatography-mass spectrometry, antioxidant and lipoxygenase inhibitory bioactivities. *Industrial Crops and Products*, 73, 16-17.

Chaytor, D. A. (2011). A taxonomic study of the genus *Lavandula*. *Journal of the Linnean Society of London, Botany*, 51(338), 153-204.

Çolak, E. (2012). Bitkisel İlaçlar ve Gıda Takviyeleri ile Genel Yaklaşım ve Sorunlar, *MİSED, Türk Eczacılar Birliği Yayını*, 27-28, 3.

Deveci, M., (2012). An investigation on plant species diversity in Colchic Province (Turkey). *African Journal of Agricultural Research*, 7(5), 820-843.

Dob, T., Dahmane, D., Agli, M., Chelghoum, C. (2006). Essential Oil Composition of *Lavandula stoechas* from Algeria. *Pharmaceutical biology*, 44(1), 60-64.

European Food Safety Authority (EFSA). (2008). Camphor in flavourings and other food ingredients with flavouring properties. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission. *EFSA Journal*, 6(7), 1-15.

Erdogan Eliuz, E. A., Ayas, D., Goksen, G. (2017). In Vitro Phototoxicity and Antimicrobial Activity of Volatile Oil Obtained from Some Aromatic Plants. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 20(3), 758-768.

Ergün, N., Ökmen, G., Erdal, P., Cantekin, Z., Ergün, Y. (2018). The Antibacterial Activities of *Lavandula stoechas* and *Crepis sancta* Leaf and Flower Against Mastitis Pathogens and Enzymatic and NonEnzymatic Antioxidant Activities of The Extracts. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 6(5), 543-549.

Ertuğ, F. (2002). Bodrum yöresinde halk tıbbında yararlanılan bitkiler. *Başer, K.H.C. ve Kırimer N.(Editörler.). 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler.* Eskişehir.

Evans, W. C. (2002). Trease and evans. *WB Saunders Harcourt Publishers Ltd*, 15, 1-41.

Evranoş Aksöz, B. ve Bayrak, H.M. (2017). Y. Özkan (Ed.). Avrupa Farmakopesi Düzenlemeleri – II (Genel Yöntem, Monograf ve Standart Maddeler). *Türk Farmakope Dergisi* 2 (1), 59-64.

Feijao, M. D., Teixeira, G., Vasconcelos, T., Rodrigues, L., Correia, A. I., Sanches, J., Pedro, L. G., Barroso, J. G. Figueiredo, A. C. (2011). Essential oil variability and trichomes morphology from *Lavandula pedunculata* (Mill.) Cav. grown at Mata Experimental do Escaroupim (Portugal). *Planta Medica*, 77(12), 16.

Ghica, M. V., Albu, M. G., Kaya, D. A., Popa, L., Öztürk, Ş., Rusu, L. C., Dinu-Pîrvu, C., Chelaru, C., Albu, L., Meghea, A., Nitipir, C. (2016). The effect of *lavandula* essential oils on release of niflumic acid from collagen hydrolysates. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 33(4), 1325-1330.

Giray, E. S., Kırıcı, S., Kaya, D. A., Türk, M., Sönmez, Ö., Inan, M. (2008). Comparing the effect of sub-critical water extraction with conventional extraction methods on the chemical composition of *Lavandula stoechas*. *Talanta*, 74(4), 930-935.

Gören, A. C., Topçu, G., Bilsel, G., Bilsel, M., Aydoğmuş, Z., Pezzuto, J. M. (2002). The chemical constituents and biological activity of essential oil of *Lavandula stoechas* ssp. *stoechas*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 57(9-10), 797-800.

Güner A., Aslan S., Ekim T., Vural M., Babaç M. T., (ed.). (2012). *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)*, İstanbul: Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını.

Hafez Ghoran, S., Azadi, B., Hussain, H. (2015). Chemical Composition of the Volatile oils of three Lamiaceae species growing wild in North of Iran. *Journal of Herbal Drugs (An International Journal on Medicinal Herbs)*, 6(1), 23-29.

Heinrich, M., Barnes, J., Prieto-Garcia, J., Gibbons, S., Williamson, E. M. (2017). *Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy E-Kitap*. Elsevier Health Sciences, 1-2.

İnan, M., Kaya, D. A., Albu, M. G. (2013). The effect of lavender essential oils on collagen hydrolysate. *Revista De Chimie*, 64, 1037-42.

Kara, H. H. (2016). Antimicrobial activity of essential oils from some important aromatic plants. *Zeitschrift Fur Arznei-& Gewurzpflanzen*, 21(2), 59-61.

Kara, N. ve Baydar, H. (2013). Lavantanın uçucu yağ oranı ve kalitesine distilasyon suyuna eklenen katkı maddelerinin etkisi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 8 (2), 52-58.

Karaca, N., Demirci, B. ve Demirci, F. (2018). Evaluation of *Lavandula stoechas* L. subsp. *stoechas* L., *Mentha spicata* L. subsp. *spicata* L. essential oils and their main components against sinusitis pathogens. *Zeitschrift für Naturforschung C*, doi:10.1515/znc-2017-0150.

Karacaoğlu, M., Saltan İşcan G. ve Çalış, S. (2017). Dünya Farmakopeleri, Y. Özkan(Ed.). *Türk Farmakope Dergisi*, 2(1), 25-30.

Kaya, A. (2010). Tıbbi Bitkiler ve Etnobotanik Çalışmalar. *Bitkilerle tedavi sempozyumu*, 11.

Kendir, G. ve Güvenç, A. (2010). Etnobotanik ve Türkiye’de Yapılmış Etnobotanik Çalışmalara Genel Bir Bakış. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 30(1), 49-80.

Kırmızıbekmez, H., Demirci, B., Yeşilada, E., Başer, K. H., Demirci, F. (2009). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Lavandula stoechas* L. ssp. *stoechas* growing wild in Turkey. *Natural Product Communications*, 4(7), 1001-1006.

Koç, F. (2016). Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu ve Türk Farmakopesi Çalışmaları. Y. Özkan(Ed.). *Türk Farmakope Dergisi*, 1(1), 83-88

Koyuncu O., Yaylacı Ö. K., Öztürk D., Erkara İ. P., Savaroğlu F., Akçoşkun Ö., Ardiç M. (2010). Osmaneli (Bilecik-Türkiye) ve çevresinde doğal yayılış gösteren Lamiaceae taksonlarının risk kategorileri ve etnobotanik özellikleri, *Biological Diversity and Conservation*, 3(3), 31-45.

Kültür, Ş., Altınbaşak, O., Anıl, S., Melikoğlu, G. (2018). Türkiye’de mide ülserinde kullanılan tıbbi bitkiler. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 22(1), 1-14.

Lis- Balchin, M. (2002). General introduction to the genus *Lavandula*. M. Lis-Balchin. Lavender The genus *Lavandula* içinde (s.1). London: Taylor & Francis.

Mill R. R. (1982). *Lavandula* L. Davis. P. H. (ed.), Flora of Turkey and the East Aegean Islands Vol. 7 içinde (s. 76-77), *Edinburgh: Edinburgh Univ. Press*.

Opdyke, D. L. J. (1976). Fragrance raw materials monograph: Fenchone. *Food and Cosmetics Toxicology*, 14, 769-771.

Özaydın, S., Dirmenci, T., Tümen, G., Başer, K.H.C. (2006). Plants used as analgesic in the folk medicine of Turkey. *Proceedings of the IVth International Congress of Ethnobotany (ICEB 2005)*, 167-171.

Özkan, Y., Süleymanov, T., Hasanov, F. (2017). Türkiye-Azerbaycan Farmakope Çalışmaları, Y. Özkan (Ed.). *Türk Farmakope Dergisi*, 2(1), 17-24.

Öztürk, B., Konyalıoğlu, S., Kantarcı, G., Çetinkol, D. (2005). İzmir yöresindeki yabani *Lavandula stoechas* L. subsp. *stoechas* taksonundan elde edilen uçucu yağın bileşimi, antibakteriyel, antifungal ve antioksidan kapasitesi. *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 15(1), 61-72.

Ph. Eur. (2013a). Council of Europe. European Pharmacopeia. 8 th. Ed. Strasbourg: Council of Europe. Methods in pharmacognosy, 273.

Ph. Eur. (2013b). Council of Europe. European Pharmacopeia. 8 th. Ed. Strasbourg: Council of Europe. Physical and physicochemical methods, 31.

Ph. Eur. (2017a). Council of Europe. European Pharmacopoeia. 9 th. ed. Strasbourg: Council of Europe. Lavender flower, 1408.

Ph. Eur. (2017b). Council of Europe. European Pharmacopoeia. 9 th. ed. Strasbourg: Council of Europe. Lavender oil, 1410.

Ph. Eur. (2017c). Council of Europe. European Pharmacopoeia. 9 th. ed. Strasbourg: Council of Europe. Lavender oil, spike, 1525.

Polat, R., Satıl, F. (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants in Edremit Gulf (Balıkesir- Turkey). J. Ethnopharmacol., 139(2), 626-641.

Rafie, S., Namjoyan, F., Golfakhrabadi, F., Yousefbeyk, F., Hassanzadeh, A. (2016). Effect of lavender essential oil as a prophylactic therapy for migraine: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Herbal Medicine*, 6(1), 18-23.

Rao, Y., Xiang, B. (2009). Determination of total ash and acid-insoluble ash of Chinese herbal medicine *Prunellae spica* by near infrared spectroscopy. *Yakugaku zasshi*, 129(7), 881-886.

Rivera, H. ve L., Barrueto, F. (2014). Camphor, *Reference Module in Biomedical Sciences Encyclopedia of Toxicology* (3. baskı), 627–629.

Sabuncuoğlu, S., Girgin, G., Erkekoğlu, P., Koçer Gümüşel, P. (2017). Bitkisel Ürünlerdeki Mikotoksin Bulaşması: Dünya ve Ülkemiz İçin Önemli Bir Tehdit. *Türk Farmakope Dergisi*, 2 (1), 31-51.

Saltan İşcan, G. (2016). Türk Farmakopesi'nde Bitkisel Drog ve Ürünler. *Türk Farmakope Dergisi*, 1(1), 67-73.

Sarı, A.O., Oğuz, B., Bilgiç, A., Tort, N., Güvensen, A., Şenol, S.G. (2010). Ege ve Güney Marmara Bölgesinde Halk İlacı Olarak Kullanılan Bitkiler. *Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 20(2), 1 -21

Sebai, H., Selmi, S., Rtibi, K., Souli, A., Gharbi, N., Sakly, M. (2013). Lavender (*Lavandula stoechas* L.) essential oils attenuate hyperglycemia and protect against oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *Lipids in Health and Disease*, 12(1), 189.

Tanker, N., Koyuncu, M., Coşkun, M. (2007). *Farmasötik Botanik*. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ders Kitapları, 301-303.

Tanker, N., Şarer, E., Başaran, V. (1977). *Lavandula stoechas* L. Bitkisinin Uçucu Yağı Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 1(7), 61-66.

Tisserand, R. ve Young, R. (2013). *Essential Oil Safety-E-Book: A Guide for Health Care Professionals*. Elsevier Health Sciences.

Tzakou, O., Bazos, I., ve Yannitsaros, A. (2009). Essential oil composition and enantiomeric distribution of fenchone and camphor of *Lavandula cariensis* and *L. stoechas* subsp. *stoechas* grown in Greece. *Natural Product Communications*, 4(8), 1103-1106.

Ulubelen, A., Y. Olcay. (1989). Triterpenoids from *Lavandula stoechas*. *Fitoterapia*, 60(5), 475-476.

Upson, T. (2002). M. The taxonomy of the genus *Lavandula* L. Lis-Balchin. Lavender The genus *Lavandula* içinde (s.10). London: Taylor & Francis.

Upson, T., Andrews, S., Harriott, G. (2004). *The genus lavandula* (s.78-85). Portland: Timber press.

Uskutoğlu, T., Cesur, C., Coşge Şenkal, B., Ağar, D. (2017). Economic, Social and Ecological Characteristics of Some Wild Plants With Medical and Aromatic Potential. S. Türker, A. S. Şahin, M. Ertekin, B. C. Soner, A. Ünver, S. Doğu, H. A. Akyürek, H. İ. Kozan (Editörler), I. International Congress On Medicinal and Aromatic Plants: “Natural and Healthy Life” Proceedings Book içinde (s. 60-68). Konya: Necmettin Erbakan Üniversitesi Yayınları.

Uygun, M., Kilimci N., Küçük Kaya, S., Yavaş, İ. (2017). Investigation of some chemical and biochemical properties of locally grown *Lavandula stoechas cariensis*. *Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 13(1), 63-69.

Ünsal, Ç., Vural, H., Sariyar, G., Özbek, B., Ötük, G. (2010). Traditional Medicine in Bilecik Province (Turkey) and Antimicrobial Activities of Selected Species. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(2), 139-150.

World Health Organization. (2013). Review of World Pharmacopoeia. In *International Meeting of World Pharmacopoeias*. Geneva: World Health Organization (3-4).

Zuzarte, M. R., Dinis, A. M., Cavaleiro, C., Salgueiro, L. R., Canhoto, J. M. (2010). Trichomes, essential oils and in vitro propagation of *Lavandula pedunculata* (Lamiaceae). *Industrial Crops and Products*, 32(3), 580-587.

Zuzarte, M., Gonçalves, M. J., Cavaleiro, C., Dinis, A. M., Canhoto, J. M., & Salgueiro, L. R. (2009). Chemical composition and antifungal activity of the essential oils of *Lavandula pedunculata* (Miller) Cav. *Chemistry & Biodiversity*, 6(8), 1283-1292.

Zuccarini, P. (2009). Camphor: risks and benefits of a widely used natural product. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 13(2), 69-74.

http-1: <http://dogalhayat.org/property/karabas-29/#prettyPhoto>

(Eriřim tarihi: 04.05.2018)

http-2: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lavandula_stoechas_\(flower\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lavandula_stoechas_(flower).jpg)

(Eriřim tarihi: 04.05.2018)

http-3: <http://www.ipni.org>

(Eriřim tarihi: 06.06.2018)

http-4: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/camphor>

(Eriřim tarihi: 19.06.2018)

http-5: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fenchone#section=Top>

(Eriřim tarihi: 19.06.2018)

http-6: www.titck.gov.tr/Duyurular/DuyuruGetir?id=2803

(Eriřim tarihi: 21.01.2018)

http-7: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-background-50.html>

(Eriřim tarihi: 15.03.2018)

http-8: <https://www.edqm.eu/en/membership-observership>

(Eriřim tarihi: 22.03.2018)

http-9: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-9th-edition>

(Eriřim tarihi: 22.03.2018)