

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**GLYCYRRHIZA GLABRA L. TÜRÜNDEN HAREKETLE
SEKRETOLİTİK VE EKSPEKTORAN ETKİLİ BİR PREPARAT
HAZIRLANMASI VE TAKDİMİ**

ECZ. S. BUKET HEKİMAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. ALİ H. MERİÇLİ**

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2010

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

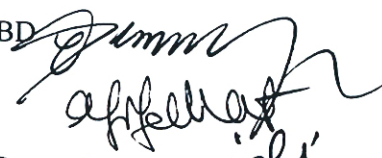
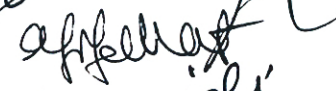
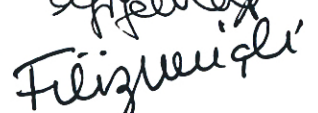
06/07/2010



Prof. Dr. Tamer DEMİRALP
V. Müdür

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Fitoterapi
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☒ Doktora ☐
Anabilim Dalı : Farmakognozi Anabilim Dalı
Tez Sahibi : S. Buket Hekiman
Tez Başlığı : Glycyrrhiza glabra L. türünden hareketle sekretolitik ve ekspektoran etkili bir preparat hazırlanması ve takdimi
Sınav Yeri : İ.Ü. Eczacılık Fakültesi B Blok Seminer Salonu
Sınav Tarihi : 22 / 06 / 2010

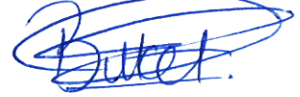
Tez Sınav Jürisi

- | <u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u> | <u>İmzası</u> |
|--|---|
| 1. Prof. Dr. Ali H. Meriçli (Tez Danışmanı), İstanbul Üni., Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD |  |
| 2. Prof. Dr. Ahmet O. Araman (2. Tez Danışmanı), İstanbul Üni., Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji ABD |  |
| 3. Prof. Dr. Günay Sarıyar, İstanbul Üni., Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD |  |
| 4. Prof. Dr. Afife Mat, İstanbul Üni., Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD |  |
| 5. Prof. Dr. Filiz Meriçli, İstanbul Üni., Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi ABD |  |

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

S. Buket Hekiman (İmza)



İTHAF

*“Beni bugünlere getiren sevgili anne ve babama,
ve de canım kardeşime...”*

TEŞEKKÜR

Bu tezin yapılmasına olanak sağlayan, bilgi birikimi ve deneyimleriyle bana yol gösterirken içten ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, değerli danışman hocam Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali. H. Meriçli'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Değerli fikirleri ve tecrübeleriyle beni yönlendiren, yakın ilgi ve desteğini hep hissettiğim, ikinci danışmanım Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet O. Araman'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bitki materyellerinin toplanmasında önemli katkıları olan hocam Sayın Prof. Dr. Filiz Meriçli'ye, Ecz. Mehmet Baki Ersavaş'a, Ecz. İsak Tolun'a, Yusuf ve Sadık Güleç'e ve *Dorystoechas hastata* bitkisinin lokasyonunu bildiren Bio. İlker Genç'e teşekkür ederim.

Yurtdışı örneklerinin ve bazı yayınların temin edilmesine destek olan hocam Sayın Prof. Dr. Nurhayat Sütlüpnar'a içten teşekkürlerimi iletirim.

Prof. Dr. Turhan Baytop'a ait çok değerli yayınlara ulaşmamı sağlayan Prof. Dr. Feza Günergun'a teşekkürlerimi sunarım.

Bitkilerin teşhisinde ve botanik incelemelerinde yardımcı olan hocam Arş. Gör. Gülay Ecevit'e teşekkür ederim.

YBSK çalışmalarımı laboratuvarlarında yürütme olanağı sağlayan PharmaVision San. ve Tic. A.Ş.'e, tecrübeleriyle bana destek olan Hicran Turp, Sibel Dirican ve Volkan Türkyılmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'ndaki laboratuvar destekleri için Arş. Gör. Dr. Ayca Yıldız'a teşekkürlerimi iletirim.

Çalışmamın bir bölümünde laboratuvarlarını kullanmama olanak sağlayan Biokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nuriye Akev'e ve yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Özlem Kurt ve Arş. Gör. Tuğba Yılmaz'a teşekkür ederim.

Ön denemeler esnasında laboratuvar desteği sağlayan Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Yard. Doç. Leyla Bitiş'e ve yardımları için Arş. Gör. Turgut Taşkın ve Arş. Gör. Ali Şen'e teşekkürlerimi iletirim.

Farmakolojik, mikrobiyolojik ve toksikolojik terimler ile ilgili yardımları için sırayla Yard. Doç. Dr. İlkey Alp'e, Prof. Dr. Gülten Ötük'e ve Prof. Dr. Buket Alpertunga'ya teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sırasında, çok güzel bir çalışma ortamında bana destek olan Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyeleri, yardımcıları ve arkadaşlarıma teşekkürlerimi borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimim süresince beni "Yurtiçi Yüksek Lisans Bursu" ile destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

Beni sevgiyle bugünlere getiren, hayatımın her aşamasında maddi ve manevi destek olan, teşvik ve takdirleriyle beni her zaman yüreklendiren canım annem ve canım babama, ve de gülüyüzüyle beni hep motive eden kardeşim Nüket'e sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 4410

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	Xİİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	4
2.1.1. Botanik Bölüm	4
2.1.1.1. Fabaceae.....	4
2.1.1.2. <i>Glycyrrhiza</i> L. Cinsi.....	4
2.1.1.3. <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.....	5
2.1.2. <i>Glycyrrhiza glabra</i> L. Türünün Etken Bileşikleri ve Tedavi Değeri.....	6
2.1.2.1. Terapötik Endikasyonlar	9
2.1.2.2. Dozaj	9
2.1.2.3. Kullanım Şekli	9
2.1.2.4. Kullanım Süresi.....	9
2.1.2.5. Kontrendikasyonlar	10
2.1.2.6. Kullanım İçin Özel Uyarı ve Önlemler	10
2.1.2.7. İlaç Etkileşimleri	10
2.1.2.8. Gebelik ve Laktasyon.....	11
2.1.2.9. Araç Sürme ve Makine Kullanma Üzerine Etkileri	11
2.1.2.10. İstenmeyen Etkiler	11
2.1.2.11. Doz Aşımı	11
2.1.2.12. Farmakodinamik Özellikleri	12

2.1.2.13. Farmakokinetik Özellikleri	16
2.1.2.14. Prelinik Güvenirlik Bilgileri	17
2.1.3. Türkiye’de Meyan Kökü İhracatı ve İşlenmesi.....	18
2.2. <i>Dorystoechas hastata</i> Boiss. & Heldr. ex Benthams	26
2.2.1. Botanik Bölüm	26
2.2.1.1. Lamiaceae	26
2.2.1.2. <i>Dorystoechas</i> Boiss. & Heldr. ex Benthams corr. Benthams Cinsi	26
2.2.1.3. <i>Dorystoechas hastata</i> Boiss. & Heldr. ex Benthams.....	27
2.2.2. <i>Dorystoechas hastata</i> Boiss. & Heldr. ex Benthams Türünün Etken Bileşikleri ve Tedavi Değeri	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	35
3.1.1. Materyel	35
3.1.2. Fitokimyasal Ön Denemeler	35
3.1.2.1. Flavon Türevleri Aranması	35
3.1.2.2. Antrasen Türevleri Aranması.....	36
3.1.2.3. Saponin Aranması	36
3.1.2.4. Tanen Türevlerinin Aranması	36
3.1.2.5. Alkaloid Aranması	36
3.1.2.6. Su Miktar Tayini	37
3.1.2.7. Kül Miktar Tayini	37
3.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi.....	37
3.1.3.1. Örnek Çözelti	37
3.1.3.2. Referans Çözeltisi	38
3.1.3.3. Mobil Ve Stasyoner Faz.....	38
3.1.4. Meyan Balı Elde Edilişı	39
3.1.4.1. Meyan Ekstresinin Elde Edilişı.....	39
3.1.4.2. Meyan Ekstresinin Yoğunlaştırılması	39
3.1.5. Glisirhizik Asiti Azaltılmış Meyan Balı Elde Edilişı.....	40
3.1.6. YBSK Yöntemiyle Glisirhizik Asit Miktar Tayini	40
3.1.6.1. Örnek Çözelti	40
3.1.6.2. Referans Çözeltisi	41
3.1.6.3. Analiz Koşulları	42

3.1.6.4. Hesaplama	42
3.2. <i>Dorystoechas hastata</i> Boiss. & Heldr. ex Benthams	43
3.2.1. Materyel	43
3.2.2. Fitokimyasal Ön Denemeler	43
3.2.2.1. Flavon Türevleri Aranması	43
3.2.2.2. Antrasen Türevleri Aranması	44
3.2.2.3. Saponin Aranması	44
3.2.2.4. Tanen Türevlerinin Aranması	44
3.2.2.5. Alkaloit Aranması	44
3.2.2.6. Su Miktar Tayini	45
3.2.2.7. Kül Miktar Tayini	45
3.2.3. Uçucu Yağ Elde Edilişi.....	45
3.3. Meyan Balından Hareketle Preparat Hazırlanması.....	46
3.3.1. Preparat Hazırlanması İçin Uygun Ortamın Belirlenmesi	46
3.3.2. Yardımcı Maddelerin Belirlenmesi.....	47
3.3.2.1. Karboksimetil Selüloz.....	47
3.3.2.2. Gliserin ve Sorbitol	49
3.3.3. Uçucu Yağ Eklenmesi.....	50
3.3.4. Preparatın Kurutma Koşullarının Belirlenmesi.....	50
3.3.4.1. Optimum Etüv Sıcaklığının Belirlenmesi	50
3.3.4.2. Optimum Etüvde Kalma Süresinin Belirlenmesi	50
3.3.5. Meyan Balının Dozaj Ayarı	51
3.3.6. Preparatın Ambalajlanması	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	52
4.1.1. Fitokimyasal Ön Denemelere Ait Bulgular	52
4.1.2. İnce Tabaka Kromatografisinin Bulguları	53
4.1.2.1. Drog ile Referans Karşılaştırma Plâğı.....	53
4.1.2.2. Çoklu Karşılaştırma Plâğı	55
4.1.3. Meyan Balının Elde Edilişine Ait Bulgular	57
4.1.4. YBSK ile Glisirhizik Asit Miktar Tayinine Ait Bulgular	58
4.2. <i>Dorystoechas hastata</i> Boiss. & Heldr. ex Benthams	64
4.2.1. Fitokimyasal Ön Denemelere Ait Bulgular	64

4.2.2. Uçucu Yağ Verimine Ait Bulgular	64
4.3. Meyan Balından Hareketle Preparat Hazırlanması	65
4.3.1. Preparat Hazırlanması İçin Uygun Ortamın Belirlenmesine Ait Bulgular	65
4.3.2. Yardımcı Maddelerin Belirlenmesine Ait Bulgular	65
4.3.2.1. Karboksimetil Selüloz	65
4.3.2.2. Gliserin ve Sorbitol	65
4.3.3. Uçucu Yağın Eklenmesine Ait Bulgular	66
4.3.4. Preparatın Kurutma Koşullarının Belirlenmesine Ait Bulgular	66
4.3.4.1. Optimum Etüv Sıcaklığının Belirlenmesine Ait Bulgular	66
4.3.4.2. Optimum Etüvde Kalma Süresinin Belirlenmesine Ait Bulgular	66
4.3.5. Meyan Balının Dozaj Ayarına Ait Bulgular	67
4.3.6. Preparatın Ambalajlanmasına Ait Bulgular	67
5. TARTIŞMA	68
KAYNAKLAR	74
ÖZGEÇMİŞ	78

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Meyan (<i>Glycyrrhiza glabra</i> L.) kökünde bulunan başlıca bileşiklerin formülleri	8
Tablo 2-2: 1998-2008 yıllarında meyan kökü ihracat miktarları ve gelirleri	19
Tablo 2-3: 1998-2008 yıllarında ihraç edilen meyan köküne ilişkin birim değerler (\$/kg)	21
Tablo 2-4: 1998-2008 yıllarında en çok meyan kökü ihracatı yapılan 3 ülke	22
Tablo 2-5: <i>Dorystoechas hastata</i> yapraklarından elde edilen uçucu yağda bulunan bileşikler.....	29
Tablo 2-6: <i>Dorystoechas hastata</i> köklerinden izole edilen bileşikler	32
Tablo 3-1: Çalışılan yüzeyler.....	46
Tablo 3-2: Optimum CMC oranının belirlenmesi için hazırlanan karışımlar.....	48
Tablo 3-3: Optimum gliserin ve sorbitol oranının belirlenmesi için hazırlanan karışımlar	49
Tablo 3-4: Optimum etüv sıcaklığının belirlenmesi için denenen sıcaklık değerleri	50
Tablo 3-5: Optimum etüvde kalma süresinin belirlenmesi için yapılan denemeler	51
Tablo 4-1: Meyan kökünde yapılan fitokimyasal ön denemelerin sonuçları.....	52
Tablo 4-2: Meyan kök örneklerinde tespit edilen glisirhizik asit içerikleri.....	59
Tablo 4-3: Elde edilen meyan ballarının glisirhizik asit içerikleri	60
Tablo 4-4: Piyasadan temin edilen meyan balı örneklerinin glisirhizik asit içerikleri ...	61
Tablo 4-5: Ekstre G'nin glisirhizik asit içeriği	62
Tablo 4-6: F, P, T ve R örneklerinin glisirhizik asit içerikleri.....	63
Tablo 4-7: <i>Dorystoechas hastata</i> yapraklarında yapılan fitokimyasal ön denemelerin sonuçları.....	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Glisirhizik asit formülü	6
Şekil 2-2: 1998-2008 yıllarında meyan kökü ihracat grafiği (kg)	19
Şekil 2-3: 1998-2008 yıllarında meyan kökü ihracatından sağlanan gelir grafiği (\$) ...	20
Şekil 2-4: 1998-2008 yıllarında ihraç edilen meyan köküne ilişkin birim değerlerin grafiği (\$/kg)	21
Şekil 4-1: Drog ile referans karşılaştırma İTK plağının 254 nm UV ışık altında görünümü	53
Şekil 4-2: Drog ile referans karşılaştırma İTK plağının gün ışığında görünümü	54
Şekil 4-3: Çoklu karşılaştırma İTK plağının 254 nm UV ışık altında görünümü	55
Şekil 4-4: Çoklu karşılaştırma İTK plağının gün ışığında görünümü	56
Şekil 4-5: Referans çözeltilere ait YBSK kromatogramı.....	58
Şekil 4-6: K6'ya ait YBSK kromatogramı	59
Şekil 4-7: D1, D2, D3 ekstrelerinden elde edilen meyan ballarına ait karşılaştırmalı YBSK kromatogramları	60
Şekil 4-8: S örneği	61
Şekil 4-9: M1 örneği ile ekstre G'nin karşılaştırmalı YBSK kromatogramları	62
Şekil 4-10: F örneği	63
Şekil 4-11: P örneği	63
Şekil 4-12: R örneği	63
Şekil 4-13: T örneği	63
Şekil 5-1: Hazırlanan preparat	71

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ATCC	American Type Culture Collection
AUC	Area Under Curve (Eğri altındaki alan)
BHT	Butil Hidroksi Toluen
CMC	Karboksimetil selüloz
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
IC ₅₀	Ortamdaki serbest radikallerin yarısını inhibe eden konsantrasyon
FTC	Ferrik tiyosiyanat
GAP	Güneydoğu Anadolu Projesi
GC	Gaz Kromatografisi
GC/MS	Gaz Kromatografisi – Kütle Spektrometresi
GRAS	Generally Recognised As Safe (Genel olarak güvenli kabul edilen)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ISTE	Istanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
LD ₅₀	Uygulama yapılan hayvanların yarısında ölüme yol açan doz
UV	Ultraviyole
YBSK	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi

ÖZET

Hekiman, SB. (2010). Glycyrrhiza glabra L. Türünden Hareketle Sekretolitik ve Ekspektoran Etkili Bir Preparat Hazırlanması ve Takdimi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul

Bu çalışmada, Glycyrrhiza glabra (Meyan) türünden hareketle üst solunum yollarına etkili bir formülasyon hazırlanması hedeflenmiştir. Preparata hoş bir aroma vermesi ve de terapötik etkiyi desteklemesi için endemik monotipik Dorystoechas hastata türü ile kombinasyon yapılarak, Türkiye'ye özgü bir preparat oluşturulmuştur.

Glycyrrhiza glabra türünün toz edilmiş köklerinden çeşitli metodlarla meyan balları hazırlanmış, en iyi sonucun kaynar su ile 24 saat maserasyon sonucunda hazırlanan ekstrenin 105 °C'lik etüvde kurutulmasıyla elde edildiği tespit edilmiştir. Bu yöntemle elde edilen meyan balı verimi % 21,9; YBSK (Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi) yöntemiyle belirlenen glisirhizik asit içeriği ise % 7,70975 olarak bulunarak preparatta kullanımına karar verilmiştir.

Dorystoechas hastata bitkisinin yapraklarından su distilasyonu ile uçucu yağ elde edilmiştir. Bu metod ile elde edilen uçucu yağın verimi % 3,5 (h/a) olarak bulunmuştur.

Yapılan formülasyon çalışmalarının sonucunda istenen preparatın hazırlanması için tespit edilen en uygun metod şu şekildedir: 1,5 g meyan balı 50 ml sıcak distile suda çözündürülür, 2,5 g CMC (karboksimetil selüloz) eklenir, iyice karıştırılır ve karışım 24 saat bekletilir, 0,75 g gliserin, 0,75 g sorbitol ve 15 damla Dorystoechas hastata uçucu yağı eklenir. Karışım 11,5 x 3 cm boyutlarındaki özel tasarım metal kaba dökülür, 130 °C'lik etüvde 2 saat 15 dakika ısıtılır, kendi ekseninde 180° (ters-düz) çevrildikten sonra 1 saat daha etüvde tutulur. Preparat parafilm ile hava almayacak şekilde sıkıca ambalajlanır ve buzdolabında saklanır.

Bu şekilde hazırlanan üst solunum yollarına etkili preparat takdim edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Glycyrrhiza glabra, Dorystoechas hastata, Preparat, Meyan, Glisirhizik asit.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 4410

ABSTRACT

Hekiman, SB. (2010). Development of a secretolytic and expectorant preparation from *Glycyrrhiza glabra* L. and its presentation. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacognosy. MSc Thesis. İstanbul.

The aim of this study was to prepare a formulation for the upper respiratory system, containing *Glycyrrhiza glabra* (Liquorice). An original combination was made by using *Dorystoechas hastata*, a monotypic endemic plant from Turkey, which supports the therapeutic effect and provides a pleasant aroma.

Liquorice extracts were obtained from the powdered roots of *Glycyrrhiza glabra* by various methods. The best result was carried out by 24 hour-maceration with hot distilled water and then drying the extract in the oven at 105 °C. The yield with this method was found to be 21.9 % and the dry extract was found to contain 7.70975 % glycyrrhizic acid, as determined by HPLC method.

Essential oil was obtained from the dried leaves of *Dorystoechas hastata* by water distillation and the yield was found to be % 3.5.

As a result of the formulation studies, the best method was found to be the following one: Dissolve 1.5 g liquorice extract in 50 ml hot distilled water, add 2.5 g CMC, stir thoroughly and keep the mixture waiting for 24 hours. Then, add 0.75 g glycerol, 0.75 g sorbitol and 15 drops of *Dorystoechas hastata* essential oil. Pour the mixture in the designed metal plate with 11.5 x 3 cm dimensions; heat it in the oven at 130 °C for 2 hours and 15 minutes, then turn it upside down and keep it in the oven for another one hour. Wrap the preparation tightly with parafilm and store it in the fridge.

Key Words: *Glycyrrhiza glabra*, *Dorystoechas hastata*, Preparation, Liquorice, Glycyrrhizic acid.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No.4410

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde çok sayıda tıbbi bitki doğal olarak yetişmekte ancak maalesef bu bitkisel zenginlik ilaç endüstrimizce etkin bir şekilde kullanılmamaktadır. Yabani ve kültüre alınmış tıbbi bitkilerin rasyonel bir şekilde değerlendirilmesi, böylece ülkemize yarar sağlaması amaçlanmalıdır. Bu hedef, mevcut çalışmamızın temelini oluşturmaktadır. Bu çalışmada, ülkemizde yaygın olarak yetişen *Glycyrrhiza glabra* L. (Meyan) bitkisinden hareketle bir farmasötik preparat geliştirilmesi hedeflenmiştir (1).

Glycyrrhiza glabra L. (Meyan) bitkisinin asırlar boyunca doğadan toplanarak kullanıldığı bilinmektedir (2). *Glycyrrhiza glabra* kullanımına ilişkin ilk yazılı kaynakları, Asurlular'ın kil tabletleri (M.Ö. 2500) ve Mısır papirüsleri oluşturmaktadır, eski Arabistan'da öksürüklere ve laksatiflerin istenmeyen etkilerine karşı kullanıldığı kayıtlıdır. Bitkinin ilk tanımı Yunan filozof Theophrastus (M.Ö. 372-287) tarafından yapılmıştır. Theophrastus "De Causis Plantarum" adlı eserinde bitkiye "tatlı kök" anlamına gelen "Glycyrrhiza" (glycys: tatlı, rhiza: kök) adını vermiş ve göğüs hastalıklarında dahilen kullanılabileceğini belirtmiştir (3). M.Ö. 23-79 yılları arasında yaşamış olan Romalı subay ve ansiklopedi yazarı Pliny the Elder ise meyanın sesi düzelttiğini, ekspektoran ve karminatif etki gösterdiğini söylemiştir (2). Dioscorides (M.S. 40-90) "Materia Medica" adlı eserinde yalnız drogdan değil, bu drogdan hazırlanan hülasadan da bahsetmektedir (4). Meyan kökü askeri amaçlarla ilk kez Roma imparatoru Büyük İskender'in yaptığı seferlerde, askerin susuzluğunu gidermek için kullanılmıştır. Meyan balı, Sultan III. Mehmet için hazırlanan "Terkib-i Şahi"nin terkinde bulunan 6 drogdan biridir (5).

Meyan kökünde bulunan saponinlerin yüzey gerilimini azaltarak, mukusun viskozitesini azalttığı, böylece sekretolitik ve ekspektoran etkiyi artırdığı anlaşılmıştır (6). Bu özelliğinden dolayı, meyan kökü ve kökten hazırlanan preparatlar günümüzde üst solunum yolu enflamasyonları, öksürük, bronşit ve diğer bronşiyal rahatsızlıklarda

sıkça kullanılmaktadır (6,7,8,9). Meyan kökünün gastrit, gastrik ve duodenal ülserlerde kullanımı da onaylanmıştır (6).

Halk arasında meyanın farklı kullanım şekillerine de rastlanmaktadır. Bitlis ve civarlarında, meyan köklerinden hazırlanan dekoksion şeker hastalığında kan şekerini düşürücü olarak dahilen kullanılır (10). Halk arasında apandisit ve konstipasyonda; ayrıca süt üretimini ve mikturasyonu artırmak için kullanıldığı kayıtlıdır. Epilepside ve gastrointestinal veya ürogenital kanal inflamasyonlarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Haricen halk arasında dermatoz tedavisinde kullanılır (11).

Meyan kökü (*Liquiritiae radix*) ve köklerin suyla tüketilip yoğunlaştırılmasıyla elde edilen konsantre sulu ekstresi (Meyan balı, *Liquiritiae succus*) farmakopelerde kayıtlı birer ilaç hammaddesidir. Bunun yanı sıra, parlak siyah renkli meyan balı karakteristik yoğun tatlı lezzeti nedeniyle ilaç, şekerleme, içecek ve bazı gıda ürünlerine lezzet zenginleştirici olarak da konur. Özellikle çiğneme tütünü, enfiye ve filtreli sigara yapımında koku ve tat vermek için kullanılmaktadır. Ayrıca petrol yangınlarını söndürmek için meyan tozundan köpük, köklerinin liflerinden de kağıt ve tahta levha yapılmaktadır (5).

Meyan, Amerika Birleşik Devletleri'nde "genel olarak güvenli kabul edilen" (GRAS = Generally Recognised As Safe) sınıflamasına dahil edilmiştir (9). Meyan kökü Avrupa Konseyi tarafından da doğal yiyecek tatlandırıcı olarak onaylanmıştır. N2 kategorisinde yer alır, bitmiş üründe belli bir miktarı geçmemek kaydıyla yiyeceklere az miktarda katılabilmektedir (9).

Prof. Dr. Bayhan Çubukçu ve Dr. Kaya Ergezen tarafından 1988 yılında yapılan çalışmada, meyan kökü ve balının eczacılıktaki kullanımının tüm tüketimin yalnızca ellide birini oluşturduğu, asıl kullanımlarının tütün ve şekerlik sanayiine bağlı olduğu vurgulanmıştır (12).

Prof. Dr. Turhan Baytop tarafından yapılan bir çalışmada, Anadolu’da yetişen *Glycyrrhiza glabra* L. varyetelerinden elde edilen kök ve ekstrelerdeki glisirhizik asit miktarının İspanyol ve İtalyan menşelilerden daha fazla olduğu belirtilmiştir (13).

Prof. Dr. Turhan Baytop tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, kodekslerde meyan kökünün hangi *Glycyrrhiza* türlerinden elde edileceği konusundaki belirsizliğe değinilmiş, bu konuda uygulamaların esas alınarak drog kaynağının muhtelif *Glycyrrhiza* L. türleri olarak kabul edilmesi önerilmiştir (3).

Ülkemizde çok yaygın olarak yetişmesine rağmen, *Glycyrrhiza glabra* türünün Türkiye’de bitkisel ilaçlarda kullanımı çok nadirdir. Ülkemizde preparat olarak sadece meyan balı içeren pastiller, meyan kökünden hazırlanan ithal kapsüller ve de meyan kökü içeren karışım çaylar bulunmaktadır. Yurtdışında ise meyan kökünden hareketle hazırlanmış farklı pastil, pestil ve şekerlemelere sıkça rastlanmaktadır. Bu ürünler meyan balına ek olarak genelde anason uçucu yağı içermektedirler.

Prof. Dr. K. Hüsnü Can Başer tarafından 1997 yılında yapılan çalışmada, meyan kökü “Avrupa’da ilaç yapımında kullanılan ve Türkiye’de temini mümkün olan bitkisel droglar” listesine dahil edilmiştir (14). Türkiye’de yabani olarak bulunan meyan bitkisinin değerlendirilmesi, meyan balının yanı sıra, meyan balından hareketle birçok farklı preparatın hazırlanması ülkemiz için çok önemli bir değer teşkil etmelidir.

Bu çalışmada, meyan balından hareketle üst solunum yollarına etkili bir preparat hazırlanması hedeflenmiştir. Hazırlanacak formülasyonda, hem hoş bir aroma vermesi, hem de üst solunum yollarına etkiyi desteklemesi açısından endemik monotipik *Dorystoechas hastata* Boiss. & Heldr. ex Benthام bitkisinin yapraklarından elde edilen ve 1,8-sineol, α -pinen, borneol, guayol ve kafur açısından zengin olduğu tespit edilen uçucu yağ ile bir kombinasyon yapılması düşünülmüştür (15). Bu şekilde mevcut çalışmayla ülkemize özgü bir meyan formülasyonunun hazırlanması ve bitmiş ürün olarak takdimi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Glycyrrhiza glabra* L.

2.1.1. Botanik Bölüm

2.1.1.1. Fabaceae

Odunsu veya otsu bitkilerdir. Yapraklar alternan, genellikle stipulalı, bipennat, basit pennat, dijitat, trifoliat veya basittir. Çiçekler aktinomorf veya zigomorf, hipogin veya bazen perigin, genellikle hermafrodit ve salkım, başak veya şemsiye durumunda veya tektir. Sepaller (4-)5, çiftler olan sepallerin dışındaki sepal daima öndedir. Petaller (1-)5, tomurcukta çenetsi veya imbrikat, serbest veya nadiren kısmen tepeleri birbirine yaklaşmıştır. Stamenler 4 veya daha çok, genellikle 10 tane, monodelf, diadelf ya da tamamen serbesttir. Ovaryum üst durumlu, 1 karpelli ve marjinal plasentalanmaya sahiptir. Meyve legumen veya açılmayan meyvedir, bazen tek tohumlu lomentum şeklindedir. Tohumlar 1 ya da çok sayıdadır (16).

2.1.1.2. *Glycyrrhiza* L. Cinsi

Çok yıllık guddeli otsu bitkilerdir. Yapraklar imparipinnat, yaprakçıklar 4-7 çiftli, noktamsı guddelere sahip; stipulalar çok küçük, lanseolattır. Salkım veya başaklar koltuklarda, çok çiçekli, gevşek veya çok yoğun, hatta hemen hemen baş şeklindedir. Brakteler küçük ve düşüçüdür. Kaliks kampanulat, bilabiat (iki dudaklı), üst dudak 2 kısa dişli, alt dudak ise 3 uzun dişlidir. Korolla sarı veya maviden mora kadar değişen renklerde, karina obtustan sivriye kadar uzanır. Stamenler diadelftir. Meyve pürüzsüz, guddeli veya kirpimsi legumendir ve açıldığı zaman çenetleri burulur veya açılmayan tiptedir, silindirik veya yandan basık, 1 ya da çok tohumludur (1).

2.1.1.3. *Glycyrrhiza glabra* L.

Seyrek olarak kısa yumuşak tüylere sahip, 30-60 cm boyunda, dik çok yıllık bitkilerdir. Yaprakçıklar 5-9 çift, 15-45 x 10-20 mm uzunluğunda ve eliptiktir. Çiçek durumu 5-9 cm, gevşek ve uzamıştır. Kaliks dişleri yaklaşık 3 mm. Korolla 9-11 mm, maviden mora kadar değişen renktedir. Legumen 15-25 x 4-5 mm, $\pm$ silindirik, kırmızımsı-kahverengi, guddeli veya guddesizdir. 1-6 tohumludur (1).

- i. Legumen ve ovaryum guddesiz var. *glabra*
- ii. Legumen ve ovaryum en azından birkaç tane saplı veya sapsız salgı tüyü taşıyor var. *glandulifera*

Çiçekli olduğu aylar:

Haziran – Temmuz

Yetiştigi ortam:

Ekili arazi, alüvyonlu nehir vadileri, kum tepeleri

Yetiştigi yükseklik:

Deniz seviyesi - 1800 m

Türkiye’de yayılışı:

Glycyrrhiza glabra L. var. *glabra* Doğu Karadeniz, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yayılış gösterir (1).

Glycyrrhiza glabra L. var. *glandulifera* Kuzey Anadolu Bölgesi hariç, Anadolu’da geniş yayılış gösterir (1).

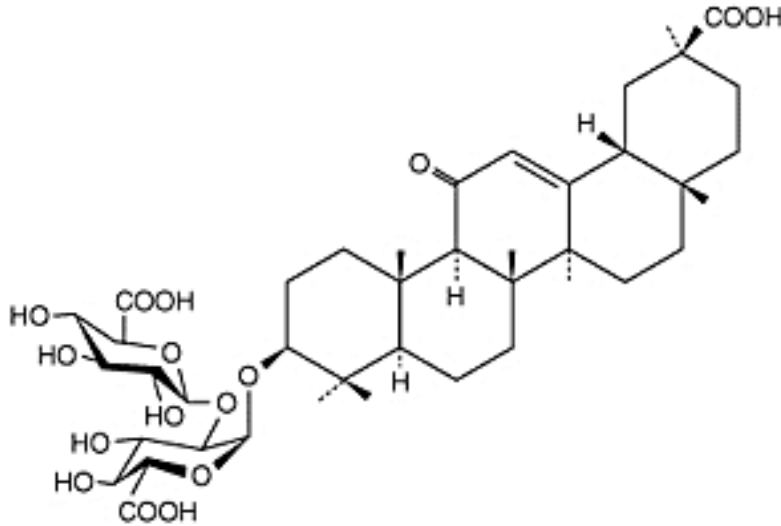
Dünya’da yayılışı:

Güney Avrupa, Kırım, Güney Rusya, Kuzey Afrika, Güneybatı, Orta ve Doğu Asya’da doğal olarak yetişir (1).

2.1.2. *Glycyrrhiza glabra* L. Türünün Etken Bileşikleri ve Tedavi Değeri

Glycyrrhiza glabra L. türünün kökleri, stolonları ve köklerin suyla ekstre edilip suyunun uçurulmasıyla elde edilen konsantre ekstresi (meyan balı) drog olarak kullanılır (17).

Kökte bulunan etken bileşikler, % 2-15 oranında yer alan triterpenik saponinlerdir. Bunlardan en önemlisi glirhisetik asitin 3 β -diglukuronit glikoziti olan glisirhizik asittir (6). Glisirhizik asitin formülü Şekil 2-1’de gösterilmiştir.



Şekil 2-1: Glisirhizik asit formülü

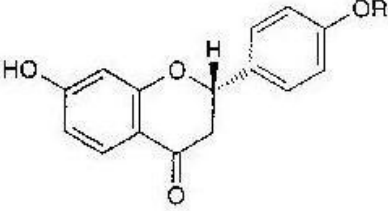
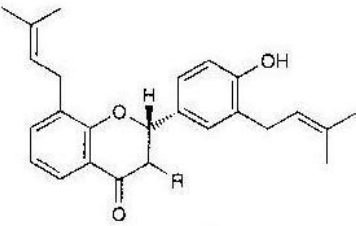
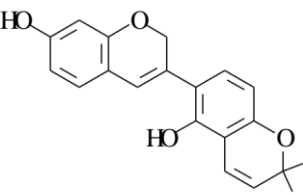
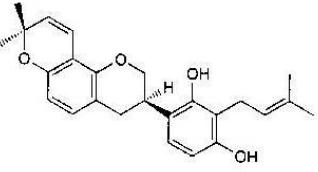
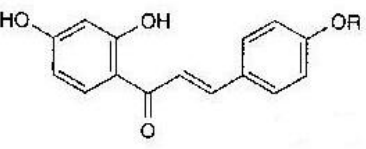
Glisirhizik asit hidroliz sonucunda aglikon olarak bir molekül glisirhetik asit (glisirhetinik asit) ile 2 molekül glukuronik asit verir (8). Glisirhizik asit genelde kalsiyum ve potasyum tuzlarının karışımı halinde bulunur ve glisirhizin olarak anılır. Birçok yazıda glisirhizin, glisirhizik asit ve glisirhizinik asitin eş anlamlı olarak kullanıldığı tespit edilmiştir (6).

Glisirhizik asit sukrozdan 50 kez daha tatlıdır. 1/20.000 oranındaki sulu çözeltisinde bile tatlılığı fark edilebilir (3). Kökte bulunan bir başka triterpenik saponin

bileşği olan 24-hidroksi glisirhizik asit ise sukrozdan 100 kez daha tatlı özellik göstermektedir (8).

Kökler ayrıca % 1-2 oranında flavonoidler (likuiritigenin, likuiritin, glabrol, 3-hidroksi glabrol...), izoflavonoidler (glabren, glabridin, neolikuiritin, formononetin, hispaglabridin A ve B...), kalkanlar (izolikuiritin, izolikuiritigenin), kumarinler, polisakkaritler ve yaklaşık % 0,05 oranında uçucu yağ içermektedir (6, 8, 9, 11). Başlıca bileşiklerin formülleri Tablo 2-1’de verilmiştir.

Tablo 2-1: Meyan (*Glycyrrhiza glabra* L.) kökünde bulunan başlıca bileşiklerin formülleri

Formül		Madde İsmi
	R = H	Likuiritigenin
	R = Glukoz	Likuiritin
	R = H	Glabrol
	R = OH	3-hidroksi glabrol
		Glabren
		Hispaglabridin A
	R = H	İzolikuiritigenin
	R = Glukoz	İzolikuiritin

2.1.2.1. Terapötik Endikasyonlar

Öksürük ve bronşit, gastrik ve duodenal ülserler ile gastritte kullanımı onaylanmıştır (6).

2.1.2.2. Dozaj

Meyan kökü, yetişkinler için öksürük ve bronşitte ekspektoran olarak kullanıldığında günlük dozu 1,5-5 g'dır (60-200 mg glisirhizik asit). Gerektiği zamanlarda bölünmüş dozlarda alınması tavsiye edilir. Yaşlılarda doz ayarına gerek yoktur. 4 yaş ve üstü çocuklara, sadece ekspektoran olarak, yetişkin dozunun yaş veya kiloya göre ayarlandığı sulu prepatlar verilebilir (6).

Yetişkinler için gastrik ve duodenal ülserler ile gastrit için kullanımda, günlük doz 5-15 g meyan köküdür (200-600 mg glisirhizik asit) ve bölünmüş dozlarda alınması önerilir (6).

2.1.2.3. Kullanım Şekli

Oral yoldan kullanılır (6).

2.1.2.4. Kullanım Süresi

Meyan kökü ve kökten hazırlanan preparatlar doktor tavsiyesi olmadıkça 4-6 haftadan uzun süre kullanılmamalıdır (6).

2.1.2.5. Kontrendikasyonlar

Hipertansiyon, renal hastalıklar, kolestatik veya enflamatuvar karaciğer rahatsızlıkları, hipokalemi ve ciddi obezite durumlarında kontrendikedir (6).

2.1.2.6. Kullanım İçin Özel Uyarı ve Önlemler

Günlük maksimum doz meyan kökü için 15 g, glisirhizik asit için 600 mg'dır (6).

Meyan preparatlarının uzun süre kullanılmasını gerektiren durumlarda, oluşabilecek hipokalemiye karşı, potasyumca zengin diyetle (kuru kayısı, muz...) beslenmeye dikkat edilmelidir (8).

Glisirhizik asitin lezzet zenginleştirici olarak kullanımı günlük 100 mg ile sınırlandırılmalıdır (6).

2.1.2.7. İlaç Etkileşimleri

Meyan kökünün aşırı kullanımında oluşan hipokalemi, kardiyak glikozitlerin etkisini artırabilir, antiaritmik ilaçlarla ve kinidin gibi sinüs ritmini çeviren ilaçlarla etkileşebilir (6).

Meyan kökünün, tiazidler, kıvrım diüretikleri, adrenokortikosteroidler ve stimulan laksatifler gibi hipokalemiye yol açan diğer ilaçlarla birlikte kullanımı elektrolit dengesizliğini şiddetlendirebilir (6).

Glisirhizik asitin prednizolonun plazma klirensini azalttığı, prednizolonun AUC'sini artırdığı ve insan derisinde hidrokortizonun etkisini güçlendirdiği kaydedilmiştir (6).

2.1.2.8. Gebelik ve Laktasyon

Meyan kökü gebelik ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (6).

2.1.2.9. Araç Sürme ve Makine Kullanma Üzerine Etkileri

Bilinen bir etkisi bulunmamaktadır (6).

2.1.2.10. İstenmeyen Etkiler

Yüksek doz ve uzun süreli kullanım mineralokortikoid benzeri etkilere yol açabilir. Hipertansiyon, ödem ve renin–anjiotensin-aldosteron sisteminin baskılanmasının eşlik ettiği elektrolit dengesizliği (sodyum tutulumu, potasyum kaybı) görülebilir. Nadiren hipokalemik miyopati gelişebilir (6).

2.1.2.11. Doz Aşımı

Meyan kökünün günlük 20 g üzerindeki dozlarının uzun süre kullanımı hipermineralokortikoidizme yol açarak, hipertansiyon, baş ağrısı, letarji, ödem, geçici felçlere kadar gidebilen kas zayıflığı, hipertansif ensefalopati ve retinopati ile kalp durması gibi farklı klinik semptomların görülmesine neden olabilir. Çoğu vakada, meyan kökü kullanımının bırakılmasının ardından aşırı doz semptomlarının birkaç hafta veya ay içerisinde normale döndüğü gözlenmiştir (6).

2.1.2.12. Farmakodinamik Özellikleri

Meyanın steroid benzeri aktivitesinin etki mekanizmasını aydınlatmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Glisirhizik asit ve glisirhetik asitin glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörlere orta derecede afiniteyle bağlandıkları; östrojen reseptörleri, seks hormonu bağlayıcı globulin ve kortikosteroid bağlayıcı globuline çok zayıf afiniteyle bağlandıkları kaydedilmiştir. Böylece ilk olarak, glisirhizik asit ve glisirhetik asitin endojen steroid aktivitesini reseptör mekanizmasıyla etkiledikleri düşünülmüştür (9).

Glisirhizik asitin yüksek konsantrasyonlarda gösterdiği anti-östrojenik aktivite, glisirhizik asitin östrojen reseptörlerine bağlanarak yol açtığı blokaj ile açıklanmıştır. Ancak meyanın izoflavon içeriğine bağlı olduğu düşünülen östrojenik etkisi de söz konusudur. Yapılan incelemelerin sonucunda, meyanın östrojen metabolizmasında östrojen konsantrasyonuna bağlı olarak farklı etkiler gösterdiği gözlenmiştir. Östrojen konsantrasyonunun yüksek olduğu durumlarda antiöstrojenik, düşük olduğu durumlarda östrojenik etki gösterdiği belirtilmiştir (9).

Glisirhizik asit ve glisirhetik asitin mineralokortikoid reseptörlere olan düşük afinitesi ve meyanın adrenalectomi yapılmış hayvanlarda mineralokortikoid etki göstermemiş olması, etki mekanizmasının baskın olarak mineralokortikoid reseptörler üzerinden olmadığını düşündürmüştür. Bu aşamada glisirhizik asit ve glisirhetik asitin mineralokortikoid etkilerini 11β -hidroksisteroid dehidrojenaz (11β -OHSD) enzimini inhibe ederek gösterebilecekleri hipotezi ortaya çıkmıştır. 11β -OHSD, ağırlıklı olarak karaciğer ve böbreklerde bulunan ve hidrokortizonu (kortizol) inaktif formu olan kortizona dönüştüren mikrozomal bir enzim kompleksidir. 11β -OHSD eksikliğinin üriner serbest hidrokortizon ve hidrokortizon metabolitleri konsantrasyonlarında artışa yol açtığı bilinmekte, diğer yandan bu artış meyan ile yapılan çalışmalarda da gözlenmektedir (9). Bu fikirden hareketle yapılan *in vitro* araştırmalarda insan plasenta homojenatında, sıçan karaciğer ve böbreğinde glisirhetik asitin 11β -OHSD enzimini inhibe ettiği tespit edilmiştir (6, 18). Böylece inaktive olamayan hidrokortizona bağlı

olarak sodyum ve su tutulumu, hipokalemi ve yüksek tansiyon gibi mineralokortikoid benzeri yan etkilerin ortaya çıktığı anlaşılmıştır.

Meyan kökünde bulunan saponinlerin yüzey gerilimini azaltarak, mukusun vizkozitesini azalttığı, böylece sekretolik ve ekspektoran etkiyi artırdığı, buna ek olarak nefes borusundaki mukosiliyer transportu etkilemediği bilinmektedir (6). Bu kapsamda meyan kökü sekretolitik ve sekretomotor aktivite göstererek etkili olan bir ekspektoran niteliğindedir. (8)

Yapılan çalışmalarda, meyan kökünün içerdiği likuiritin apiozitin (likuiritigenin 4'-apiozit) güçlü bir antitüssif olduğu anlaşılmış, etkisini hem santral hem de periferik mekanizmalar üzerinden gösteriyor olabileceği düşünülmüştür (19). Daha sonra yapılan araştırmalarda ise, meyan kökünün gösterdiği antitüssif etkide, likuiritin apiozitinin erken fazda, aglikon olan likuiritigeninin ise geç fazda önemli rol oynadığı anlaşılmıştır (20).

Türkiye’de yetişen *Glycyrrhiza glabra* L. varyetelerinin antimikrobiyal etkilerinin incelendiği bir *in vitro* çalışmada, tüm varyetelerin *Staphylococcus aureus* ve *Mycobacterium smegmatis*’e karşı etkili olduğu saptanmıştır (21). Meyanın antimikrobiyal aktivitesinin izoflavon içeriğinden kaynaklandığı düşünülmüştür (9). Ayrıca glisirhetik asit vaccinia, *Herpes simplex* 1, *Newcastle* ve veziküler stomatitis virüslerine karşı antiviral aktivite göstermiştir (9).

Meyan kökünün alkollü sıvı ekstresinin (16 mg glisirhizik asit/ml) sıçanlara 2,5-10 ml/kg dozunda oral olarak uygulandığı *in vivo* bir çalışmada, meyan kökünün indometazin ile indüklenmiş ülserlerde doza bağımlı koruyucu etki gösterdiği histopatolojik bulgularla kanıtlanmıştır. Sıçanların aynı ekstreyle 5 ml/kg dozunda ön tedavisi ise mide özsuyunun asiditesinde belirgin azalmaya, müsin konsantrasyonunda ve prostaglandin E₂ içeriğinde artışa yol açmıştır (22).

Meyan kökünden hazırlanan dekoksasyonun sıçanlara 15 gün süreyle 2 g/gün dozunda oral yoldan uygulanmasının, total gastrik asit sekresyonunda belirgin bir azalmaya neden olmadığı, ancak serbest hidroklorik asit miktarının kontrol grubuna kıyasla % 50 oranında azaldığı gözlenmiştir (6).

Peptik ülser teşhisi konmuş 15 hastaya 1-3 ay boyunca günlük 3x3 g toz edilmiş meyan kökü uygulanmış ve yararlı etkiler gözlenmiştir. Vakaların % 56'sında epigastrium bölgesindeki ağrının, % 78'inde ise epigastrik ve retrosternal bölgelerdeki yanmanın azaldığı kaydedilmiştir. Klinik çalışmanın sonunda yapılan radyolojik incelemeler ile hastaların % 50'sinde tam veya tama yakın iyileşme, % 40'ında ise kısmi iyileşme görülmüştür (6).

Meyanın gastrik mukozadan mukus sekresyonunu artırdığı, ayrıca endojen sekretin salınımını sağlayarak anti-ülser etkiye yol açtığı tespit edilmiştir (11). Ayrıca flavonoidler, özellikle likuiritigenin ve izolikuiritigenin spazmolitik etki göstererek ülser üzerindeki olumlu etkiyi güçlendirmektedirler (8).

Glisirhizik asit ve aglikonu glisirhetik asitin antiflojistik etkilerinin incelendiği çalışmalarda, bu etkilerinin prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlı olmadığı, lökositlerin enflamasyon bölgesine hareketinin inhibisyonuna dayandığı gözlenmiştir (8).

Meyan kökünün kullanımında glisirhizik asite bağlı yan etkilerin ortaya çıkmasından dolayı, ülser hastalarında kullanılmak üzere glisirhizik asit içermeyen meyan preparatlarının (DGL = deglycyrrhizinated licorice) hazırlanması gündeme gelmiştir. Glisirhizik asit içermeyen ekstrelerin uygulanmasının, gastrik asit sekresyonunu azalttığı, asetilsalisilik asit tarafından indüklenen müköz membran enflamasyonlarını önlediği veya azalttığı tespit edilmiş ve gözlenen anti-ülser aktivitenin ekstrede bulunan bileşiklerin sinerjisiyle ortaya çıktığı düşünülmüştür (8). Ancak glisirhizinsiz meyan ekstrelerinin ülser hastalarında belirgin olumlu etkiler gösterdiğini savunan çalışmaların yanısıra, gastrik ve duodenal ülserlerin tedavisi

açısından plaseboya üstün hiçbir klinik avantajın tespit edilmediğini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (6).

Meyan kökü kullanımına bağlı yan etkileri incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada, herbir grupta sağlıklı 3'er erkek ve 3'er bayanın bulunduğu 4 ayrı grup oluşturulmuş ve günlük doz olarak sırayla 108 mg, 217 mg, 380 mg ve 814 mg glisirhizik asit içeren meyan kökü sulu ekstrelerinin kurutulmuş formları 4 hafta boyunca bu 4 gruba uygulanmıştır. Günlük 108 mg glisirhizik asit uygulanan 1. grupta ve günlük 217 mg glisirhizik asit uygulanan 2. grupta belirgin bir yan etki gözlenmemiştir. Günlük 380 mg glisirhizik asit uygulanan 3. grupta ve günlük 814 mg glisirhizik asit alan 4. grupta plazma renin aktivitesinde azalma gözlenmiş, 4. grupta (814 mg glisirhizik asit/gün) buna ek olarak plazma aldosteron konsantrasyonunda azalma tespit edilmiştir. Yine 4. grupta, 1. haftanın sonunda kalemide geçici düşüş, 2. haftanın sonunda ise vücut ağırlığında artış kaydedilmiş; ancak 4. haftanın sonundan itibaren bu değerlerin başlangıç seviyesine döndükleri gözlenmiştir. 2 hafta sonra 3 kişide görülen yan etkiler şu şekilde belirtilmiştir: Günlük 380 mg glisirhizik asit alan 3. gruptaki bir bayanda baş ağrısı, ailesinde hipertansiyon hikayesi bulunan günlük 814 mg glisirhizik asit alan 4. gruptaki bir erkekte arteriyel hipertansiyon ve oral kontraseptif kullanan yine 4. gruptaki (814 mg glisirhizik asit/gün) bir bayanda hipertansiyon, hipokalemi ve periferik ödem. Uygulama bırakıldıktan 24-48 saat sonra, tüm vakalardaki yan etkilerin ortadan kalktığı gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda sadece en yüksek iki dozun (380 mg glisirhizik asit/gün, 814 mg glisirhizik asit/gün) uygulandığı, özellikle de subklinik hastalıkları olan veya premenstruel periyod ve oral kontraseptif alımı gibi sodyum retansiyonunu artıran durumlarda bulunan kişilerde yan etkilerin görüldüğü kaydedilmiştir. Bu etkilerin benzer oranlarda izole edilmiş glisirhizik asit alımına kıyasla daha az yaygın ve daha az belirgin olduğu tespit edilmiştir. Ekstrenin bırakılmasının ardından klinik semptomların hızlıca ortadan kalktığı, meyan kökü ekstresinin metabolik etkilerinin doza bağımlı olduğu ve bu etkilere kadınlarda, erkeklere kıyasla, daha sık rastlandığı belirtilmiştir (23).

2.1.2.13. Farmakokinetik Özellikleri

Glisirhizik asitin enterohepatik siklusu üzerine sıçanlarda yapılan çalışmalarda, 100 mg/kg dozunda intravenöz uygulama yapılmış ve glisirhizik asitin ağırlıklı olarak (% 80.6 $\pm$ 9.9) karaciğerden safraya geçtiği belirtilmiştir (24).

Oral yoldan alınan glisirhizik asitin neredeyse tamamının insan bağırsak florası tarafından hidroliz edilerek, sistemik dolaşıma glisirhetik asit şeklinde geçtiği anlaşılmıştır (25).

Sağlıklı gönüllülere oral yoldan verilen meyan sulu ekstraterinden sonra ölçülen glisirhetik asit plazma konsantrasyonu, benzer oranda saf glisirhizik asit verilmesinin ardından ölçülen glisirhetik asit plazma konsantrasyonundan daha düşük bulunmuştur. Saf glisirhizik asitin oral yoldan kronik olarak alımıyla görülen klinik yan etkilerin meyan ekstresi alımıyla görülmemesi, meyan ekstresinin daha düşük biyoyararlanımı ile açıklanmıştır (26).

133 mg glisirhizik asit içeren meyan deoksiasininin 5 sağlıklı kişi tarafından oral olarak alınmasının ardından, glisirhizik asit 4 saatten kısa sürede serumda maksimum konsantrasyona ulaşmış ve 96 saat sonra ölçülemez düzeyde bulunmuştur. Buna karşılık glisirhetik asit serumda maksimum konsantrasyona yaklaşık 24 saat sonra ulaşmış ve yaklaşık 130 saat sonra idrarda halen ölçülebilir düzeyde bulunmuştur (27).

Glisirhizik asitin 10 sağlıklı erkeğe oral yoldan yemekten önce veya sonra verildiği karşılaştırmalı bir çalışmada, glisirhizik asit ve glisirhetik asite ait maksimum plazma konsantrasyonları ve eğri altında kalan alanlarda belirgin bir değişiklik tespit edilmemiş, bu kapsamda yiyeceklerden önce veya sonra alımın önem taşımadığı, uygulama zamanının hasta uyuncuna göre belirlenebileceği belirtilmiştir (28).

2.1.2.14. Preklinik Güvenirlik Bilgileri

Akut toksisite:

% 48-58 oranında glisirhizik asit içeren meyan kökü kuru ekstresi için oral, intraperitoneal ve subkutan LD₅₀ değerleri fare ve sıçanlarda sırasıyla 14,2-18,0 g/kg, 1,42-1,70 g/kg ve 4,0-4,4 g/kg olarak belirlenmiştir (29). Glisirhetik asitin oral LD₅₀ değeri farelerde 560 mg/kg olarak bulunmuştur (30).

Subakut toksisite:

% 48-58 oranında glisirhizik asit içeren meyan kökü kuru ekstresinin sıçanlara 90 gün boyunca 0,31 – 0,63 g/kg/gün dozunda oral olarak verilmesi hiçbir toksik etkiye yol açmamıştır. Ancak 2,5 g/kg/gün dozun aynı süreyle (90 gün) uygulanması vücut ağırlığı artışı, kan hücreleri sayımı ve timus ağırlığında azalmaya; timus bezinin medullasında korteks atrofi ile sporadik lenfoproliferasyon oluşumuna yol açmıştır. Tüm bu değişimler drogun bırakılmasıyla ortadan kalkmıştır (29).

Subkronik toksisite:

Glisirhizik asitin amonyum tuzunu 1,2 – 2,6 g/kg/gün dozunda 4-6 ay boyunca alan sıçanlarda hipertansiyon, kalp ve böbrek relatif ağırlıklarında artış; vücut ağırlığı ve gelişiminde hafif azalma ile bradikardi ve polidipsi gözlenmiştir (31).

Mutajenite ve karsinojenite:

Meyan kökünden hazırlanan sulu ekstre ve çeşitli fraksiyonları *Salmonella typhimurium*'un farklı suşlarıyla yapılan Ames testinde mutajenik potansiyel göstermemiştir (32).

2.1.3. Türkiye’de Meyan Kökü İhracatı ve İşlenmesi

Meyan kökü, dünyada ticareti yapılan başlıca bitkisel droglar arasında yer almaktadır. Aynı zamanda Türkiye’nin de en eski bitkisel dış satım ürünlerindendir.

Hititler devrinde (M.Ö. 1500) kullanılan bitkisel droglar arasında meyan kökünün geçtiği, Anadolu’da Hititler’den beri toplanan meyan kökü drogunun, Doğu ve Batı ülkelerine satılan en önemli droglardan biri olduğu bilinmektedir. Osmanlı döneminde hem Avrupa’ya, hem de Amerika’ya meyan kökü satışı yapıldığı kayıtlıdır. Meyan kökü, Cumhuriyet yıllarında da ülkemizin önemli ihraç maddelerinden biri olmuştur. 1923-1927 yılları arasında toplam 61.000.000 kg meyan kökü ihraç edilerek, 2.780.000 dolar döviz girdisi sağlanmıştır (5).

1987 yılında yapılan bir çalışmada, 1935-1985 yılları arasında Türkiye’nin ihraç ettiği meyan kökü miktar ve değerleri incelenmiştir. 1985 yılında Türkiye’nin 4.781.535 \$ değerinde toplam 7.378.000 kg meyan kökü ihraç ettiği tespit edilmiştir (33).

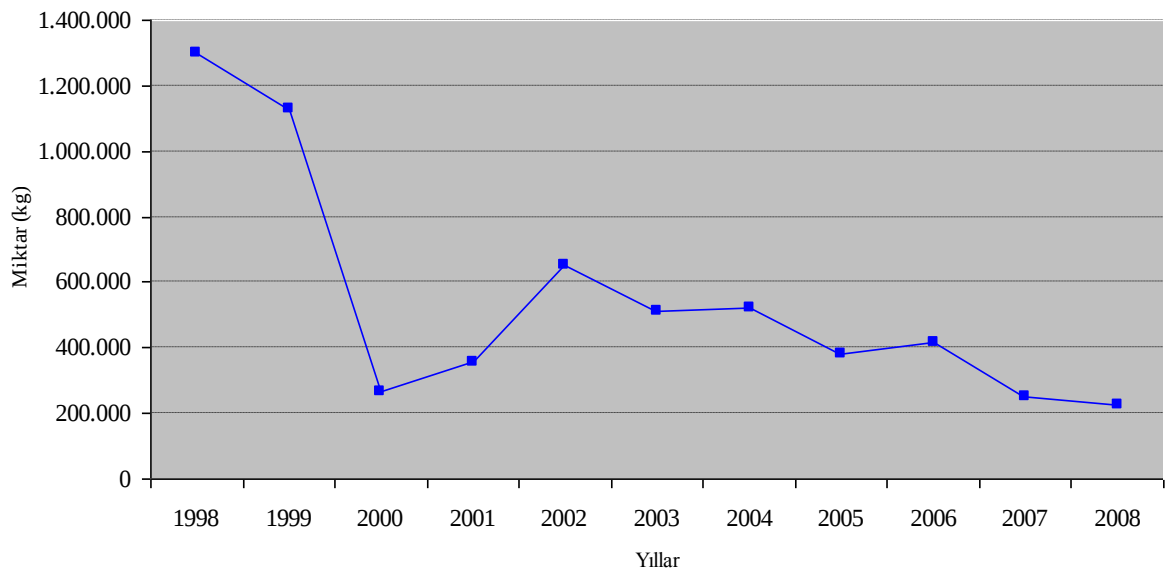
Bir başka çalışmada ise, 1996 yılında Türkiye’nin 743.157 \$ değerinde, 1.148.212 kg meyan kökü ihraç ettiği ve birim değer 0.65 \$/kg olduğu kaydedilmiştir (14).

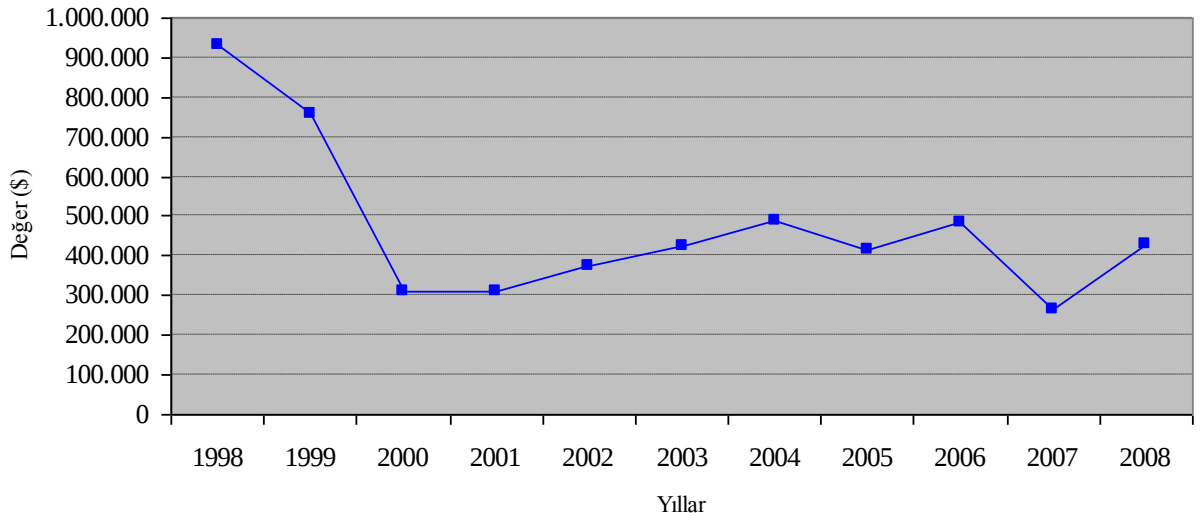
Mevcut çalışmada T.C. Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu’ndaki kayıtlar esas alınarak Türkiye’nin 1998-2008 yılları arasındaki meyan kökü ihracat miktarları ve gelirleri de incelenmiş, Tablo 2-2’de özetlenmiştir (34).

Tablo 2-2: 1998-2008 yıllarında meyan kökü ihracat miktarları ve gelirleri

Yıl	Miktar (kg)	Değer (\$)
1998	1.301.649	933.162
1999	1.129.671	759.623
2000	266.451	308.342
2001	356.908	312.369
2002	654.174	372.289
2003	514.064	425.325
2004	522.225	488.348
2005	380.541	414.995
2006	418.110	481.867
2007	248.587	266.459
2008	226.535	431.472

Bu değerlerden hareketle, Türkiye'nin 1998-2008 yılları arasındaki meyan kökü ihracatındaki değişimler kg bazında Şekil 2-2'de, dolar bazında Şekil 2-3'de gösterilmiştir.

**Şekil 2-2: 1998-2008 yıllarında meyan kökü ihracat grafiği (kg)**



Şekil 2-3: 1998-2008 yıllarında meyan kökü ihracatından sağlanan gelir grafiği (\$)

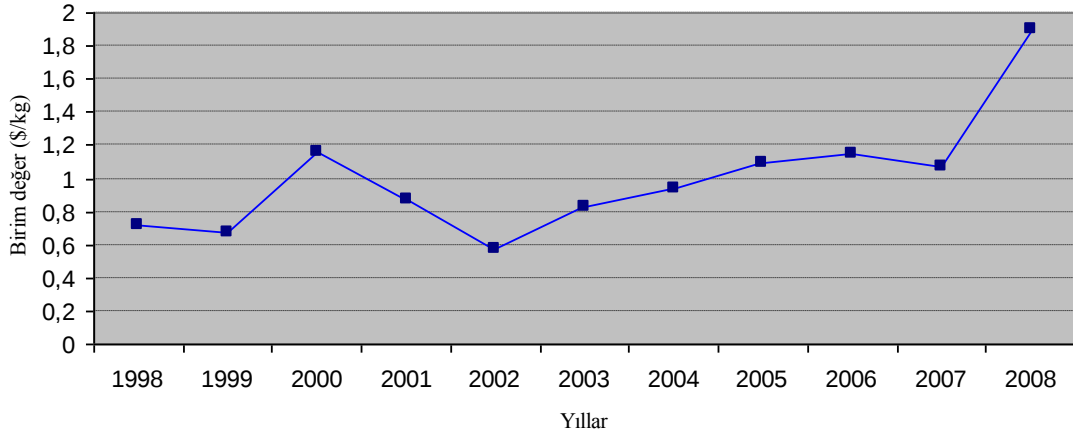
Her iki grafikte de 1998-2000 arasında ihracatta önemli bir düşüş yaşandığı açıkça görülmektedir. 2000-2002 yılları arasında ihracat miktarı açısından bir miktar artış gözlenmiş, fakat daha sonra kademeli olarak azalma devam etmiştir.

2002 yılından itibaren ihraç edilen meyan kökü miktarının sürekli azalmasına rağmen, ihracattan elde edilen gelir açısından bakıldığında çeşitli artışların olduğu gözlenmektedir. Bu bulgu, ihraç edilen meyan kökünün birim değerinin arttığını düşündürmektedir. Bu fikirden hareketle, 1998-2008 yılları arasındaki ihracat gelir ve miktarları oranlanmış ve elde edilen birim değerler Tablo 2-3'te verilmiştir.

Tablo 2-3: 1998-2008 yıllarında ihraç edilen meyan köküne ilişkin birim değerler (\$/kg)

Yıl	Birim Değer (\$/kg)
1998	0,716908
1999	0,672429
2000	1,157218
2001	0,875209
2002	0,569098
2003	0,827378
2004	0,935129
2005	1,090540
2006	1,152489
2007	1,071894
2008	1,904659

Hesaplanan birim değerlerin yıllara göre değişimi Şekil 2-4'te görülmektedir.

**Şekil 2-4: 1998-2008 yıllarında ihraç edilen meyan köküne ilişkin birim değerlerin grafiği (\$/kg)**

1998-1999 yılları arasında hafifçe azalan birim değer, 2000'de önemli bir artış gösterdiği, fakat 2002'ye kadar tekrardan azaldığı görülmektedir. Ancak 2002-2008

yılları arasında birim değer sürekli olarak artarak, 2000 yılındaki değerinin çok daha üzerine çıkmış bulunmaktadır.

İncelenen 10 yıllık dönemde, her yıl en çok ihracatın yapıldığı ilk üç ülke tespit edilmiş ve Tablo 2-4'te özetlenmiştir (34).

Tablo 2-4: 1998-2008 yıllarında en çok meyan kökü ihracatı yapılan 3 ülke

Yıl	En çok ihracatın yapıldığı ilk 3 ülke		
1998	A.B.D. (336.352 kg)	Fransa (335.817 kg)	Mısır (228.032 kg)
1999	A.B.D. (537.558 kg)	İsrail (236.860 kg)	Mısır (129.892 kg)
2000	A.B.D. (112.896 kg)	Almanya (56.760 kg)	İtalya (46.375 kg)
2001	A.B.D. (89.690 kg)	İsrail (86.879 kg)	Almanya (72.509 kg)
2002	Mısır (353.882 kg)	A.B.D. (85.250 kg)	Almanya (58.585 kg)
2003	Mısır (178.710 kg)	A.B.D. (101.510 kg)	İsrail (99.950 kg)
2004	Mısır (153.180 kg)	A.B.D. (142.190 kg)	Fransa (55.535 kg)
2005	A.B.D. (123.806 kg)	Mısır (102.120 kg)	İspanya (49.800 kg)
2006	A.B.D. (177.900 kg)	Mısır (102.120 kg)	İspanya (38.300 kg)
2007	İsrail (104.107 kg)	A.B.D. (92.330 kg)	Almanya (29.770 kg)
2008	Almanya (85.426 kg)	A.B.D. (69.146 kg)	Mısır (21.750 kg)

1998-2001 yılları arasında en büyük alıcının A.B.D. olduğu, 2002'den itibaren ise Mısır'ın en büyük alıcı konumuna geldiği gözlenmiştir. 2005-2006 yıllarında A.B.D. tekrardan en büyük alıcı konumuna gelmiştir ancak bu yıllarda A.B.D.'ye ihraç edilen ürün miktarına bakıldığında 1990'ların sonlarındaki miktarlara göre düşük olduğu farkedilmektedir. 2007'de İsrail, 2008'se ise Almanya en büyük alıcı konumuna gelmiştir. Ancak bu yıllarda en çok ihracat yapılan ilk 3 ülkenin toplam alımının bile, 1990'lı yılların sonunda tek bir ülkenin aldığı ürüne oranla çok az olduğu gözlenmektedir. Son yıllarda ihracatta görülen azalmanın nedenlerinden biri alıcıların Suriye, İran ve Türkiye Cumhuriyetlerden meyan kökü ithal etmeye başlamış olmasıdır (5).

Meyan bitkisinin yurtiçi ve yurtdışı alım-satım merkezinin GAP bölgesinin en önemli kenti olan Gaziantep ili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Şanlıurfa, Mardin, Diyarbakır, Batman, Kilis ve Siirt'te de meyan bitkisinin iç piyasadaki kullanımının yoğun olduğu bildirilmiştir (5). Bitkiye halk arasında “biyam, biyan, biyam, boyam, boyan, mayan, miyan, payan, piyam, piyan, tatlı bayram, tatlı biyan, tatlı kök, tatlı miyan” gibi isimler verilmektedir (35).

Bitkinin kök ve rizomlarını toplama işini genellikle kırsal kesimde yaşayan vatandaşlar sonbaharda yapmaktadırlar. Traktörle toprak derince sökülürken, açılan derinliğin 50-70 cm olduğu yerlerden meyan kökleri gençler ve çocuklar tarafından toplanmakta, az da olsa kadınlar yardım etmekte, ihtiyaç olduğu zamanlarda ise işçi tutulmaktadır. Köylüler topladıkları drogları aracılar vasıtasıyla tüccarlara ve fabrikalara satmaktadırlar. Tüccarlar ise drogları ihracatçılara veya meyan balı ve şerbeti yapımçılarına vermektedirler. Toplanan meyan kökleri temizleme, balyalama ve işleme işlemlerinin yapıldığı fabrikaya kamyonlarla götürülmektedir. Burada güneşe serilerek kurutulmakta, yabancı maddeler ayrılmakta, çürük ve ince filizler ayrılarak atılmakta ya da yakacak olarak kullanılmaktadır. Kuruyan meyan kökleri toplanarak yığınlar oluşturulmakta ve preslenerek gönderilmektedir (5).

Glycyrrhiza L. türlerinin ziraati üzerine yapılan çalışmalar sonucunda, meyanın tarla ziraatine adaptasyonunun kolay olduğu, kurulan bir plantasyondan kuru ziraatte ortalama dekardan yılda 100-300 kg, sulu ziraatte ise 400-500 kg kök elde edilebileceği, meyanın üretiminde en yüksek başarının rizomla üretimde sağlanabileceği saptanmıştır (33).

Ülkemizde kendiliğinden yetişen meyan bitkisinin, İzmir ve Söke'de kurulan özel sektöre ait fabrikalarda işlenmesi amaçlanmıştır. Ancak Söke'deki fabrika bu bölgedeki ham drogun azalması sebebiyle faaliyetini sürdürememiştir. İzmir'deki fabrika ise 1990 yılında meydana gelen bir patlama sonucu kapanmak zorunda kalmıştır. Benzer şekilde, 1973 yılında Siirt'te kurulan meyan kökü fabrikası günümüzde kapanmıştır. Daha sonraki yıllarda yine Siirt'te kurulan bir başka meyan

kökü fabrikası ise bugün atıl durumdadır. Ancak Siirt'te kapanan meyan fabrikası daha sonra Suriye'li bir işletmeci tarafından satın alınmıştır ve şimdiki yeri olan Gaziantep'te "Ra-Ma Bayraktar Meyan Kökü Fabrikası" adıyla hizmetine devam etmektedir. Bu fabrika, günümüzde Türkiye'de faaliyette olan tek meyan fabrikası konumundadır (5).

Fabrika, meyan kökü alımını Şanlıurfa, Gaziantep, Kilis, Antakya, Adıyaman, Batman, Siirt ve Muş illerinden gelen tüccarlardan yapmakta ve yılda ortalama 5.000 ton kuru meyan (15.000 ton yaş meyan) işlemektedir. Ancak Suriye'den gelen kotadan gümrüksüz meyan kökü taşınabilmesi nedeniyle fabrikanın Kilis'e taşınması gündemdedir (5).

Meyan bitkisinin yayılış alanında gün geçtikçe azalmalar görülmektedir. Bunun başlıca sebeplerinden biri köylüler tarafından bilinçsizce yapılan sökümlerdir. İşletme esasına dayalı olmaksızın yapılan aşırı toplama işlemleri sonucunda, doğal alanlar tahrip olmakta ve meyan popülasyonu azalmaktadır. 1980'li yıllardan itibaren GAP projesi çerçevesinde yapılan barajlar, kanallar, göletler, yollar ve düzensiz yapılaşmalar da türün doğal yayılışını olumsuz olarak etkilemiştir. Ayrıca meyan kökü çok sulak ve bataklık alanlarda yetişmemektedir. Bu nedenle, sulu tarımın uygulandığı alanlarda neslin azaldığı tespit edilmiştir. Örneğin Harran Ovası'nda sulu tarıma geçilmesinden itibaren, bu yöredeki popülasyon sadece tarla kenarlarıyla sınırlı kalmıştır. Tarım uzmanları, meyan kökünü tarla yabancı otları sınıfına dahil etmişlerdir. Bu kapsamda kullanılan zirai mücadele ilaçları da popülasyonun azalmasına yol açmıştır. Bu aşamada yapılan çözüm önerileri, bitkinin kültüre alınması veya kontrollü olarak toplanması, toplama için belirli yıllık planların uygulanması, yerine göre gerekirse yıl aşırı zamanlarda toplanması, söküm yapıldıktan sonra tarlanın boş bırakılmaması, az da olsa biraz kök bırakarak toprağın sıkıca kapatılmasının sağlanması şeklindedir (5).

Meyan kökünün suyla tüketilmesi sonucu elde edilen esmer renkli ve tatlı lezzetli özütü olan meyan şerbeti, buz ile soğutularak özellikle Diyarbakır, Mardin ve Urfa'da çok sık hazırlanıp içilmektedir. Göğüs yumuşatıcı, balgam söktürücü ve öksürük kesici etkileri bulunan bu şerbeti hazırlamak için taze kökler suyla yıkanarak

temizlenir ve güneş altında kurutulur. Kurumuş kökler dövülerek lif haline getirilir. Lif bir miktar karbonat ile yoğurulur. Koku vermek için biraz tarçın tozu ilave edilir ve bir tekneye konup üzerine su ilave edilir. Teknenin dibindeki delikten alınan su tekrar lifin üzerine dökülerek devamlı bir tüketme yapılır. Sulu kısım istenilen renk ve tadı alınca ayrılarak meyan şerbeti olarak satışa sunulur (7). GAP bölgesindeki tüm şerbetçilerin yılda 200 ton meyan kökü kullandığı kayıtlıdır (5).

Türkiye’de yabani olarak bulunan meyan bitkisinin korunması, değerlendirilmesi ve meyan kökü ihracatına gereken önemin verilmesi gerekmektedir. Kökün işlenmesiyle hem meyan balı, hem de meyan balından hareketle birçok farklı preparatın hazırlanması ülkemiz için çok önemli bir değer teşkil etmelidir.

2.2. *Dorystoechas hastata* Boiss. & Heldr. ex Benth

2.2.1. Botanik Bölüm

2.2.1.1. Lamiaceae

Otsu bitkiler veya çalılardır. Genellikle guddeli ve aromatik, gövde 4 köşeli veya değildir. Yapraklar stipulasız, basit, bazen pennat, daima karşılıklıdır. Çiçek durumu vertisillastrumlar şeklindedir. Çiçekler hermafrodit veya ginodinoik bitkilerde erkek organları verimsizdir. Brakteler yapraklardan bariz olarak farklı, veya benzer olabilir, brakteol var ya da yoktur. Kaliks genelde 5 loblu, üst kısım 3-dişli, alt kısım 2-dişli, nadiren loblar veya dişler 1 ve 1 veya 1 ve 4, veya kaliks aktinomorf, damarlar 5-20. Korolla gamopetal, zigomorf ve iki dudaklıdır. Genelde belirsiz 2 loblu üst dudak, oraksı, düz veya biraz çukurdur ve alt dudak (labellum) 3 lobludur, nadiren üst dudak indirgenmiş ve üst dudak 5 loblu veya 1 üst ve 4 alt loblu, veya korolla aktinomorftur. Stamenler korollaya birleşik, didinam veya 2; arkadaki çift genelde öndeki çiftten kısa; anterin tekası 2 veya 1 hücreli, paralel veya ıraksak, nadiren uzamış konektiflerle ayrılmıştır. Ovaryum üst durumlu, 2-karpelli ve 4-ovüllü, 4-loblu. Stilus ginobazik, nadiren değil, kısaca yukarıda ikiye yarıktır. Meyve 4 kuru fındıkçık, ıslatılınca müsilaçlı veya değildir (36).

2.2.1.2. *Dorystoechas* Boiss. & Heldr. ex Benth corr. Benth Cinsi

Odunsu çalılardır. Yapraklar basit, hastat ve saplıdır. Çiçek durumu ince, dik, silindir şeklinde spika; vertisillastrumlar $\pm$ sık; çiçekler erdişi, bazen erkek organları verimsizdir. Kaliks bilabiat, dudaklar hemen hemen eşit, tüpsü-kampanulat, 8-11 damarlı, gelişen meyvede dudaklar birbirine doğru yönelmiş, ağzı kapamıştır. Korolla iki dudaklı, açık bir boğaz ve yayık dudaklara sahiptir. Stamenler 2, nadiren 3, hemen hemen dışarı uzamış; anterler kıvrık yayık tekalar ile tepesel olarak bağlanmış; staminotlar genelde eksiktir. Tabla canlı kırmızıdır. Stilus 2 lobludur. Fındıkçıklar çıplak, üç köşeli, linear-oblong, pürüzsüzdür ve tepesel bir gagaya sahiptir (37).

2.2.1.3. *Dorystoechas hastata* Boiss. & Heldr. ex Benth

Tüm kısımları hoş kokulu, yaklaşık 40-100 cm boyunda, yoğun yumuşak kılsıdan kısa yumuşak tüylüye uzanan, çok sayıda sapsız guddeler ile bazen kısa baş şeklinde guddeler taşıyan çalılardır. Yapraklar lanseolat, hastat, 2,8-7,5 x 1,5-3 cm uzunluğunda, çok sayıda sapsız guddeler bazen kısa baş şeklinde guddeler taşıyan tomentoz-grimsi beyaz görünüşte sık tüylü, pürüzlü, küçük oymalıdır. Yaprak sapı 1-3,6 cm boyundadır. Spika yaklaşık 6-17 cm, meyve zamanında uzamaz; vertisillastrum yaklaşık 10-25 çiçekli; meyve durumu sert ve kalıcıdır. Pediseller yaklaşık 1 mm boyundadır. Kaliks 3-4,5 mm, meyvede 6-10 mm ve eksene doğru yatık, $\pm$ yoğun olarak guddesiz-yumuşak kılsı, nadiren baş şeklinde guddeler taşır; üst dudak belirsiz üç dişli, alt dudak iki dişlidir ve dişler yaklaşık 1,5 mm boyundadır. Korolla beyaz, 4-6 mm; tüp hemen hemen kalikse eşit; üst dudak genelde bariz ikiye yarık, 3-loblu alt dudaktan daha kısadır; her iki dudak da sapsız guddeler taşımaktadır. Fındıkçıklar yaklaşık 2,5 x 1 mm boyundadır (37).

Çiçekli olduğu aylar:

Mayıs – Temmuz

Yetiştği ortam:

Kayalar arasında, *Pinus brutia* ve *Cupressus sempervirens* ormanları, *Quercus coccifera* çalılıkları, friganalar (37).

Yetiştği yükseklik:

650 - 2000 m

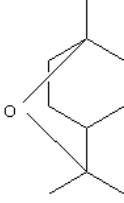
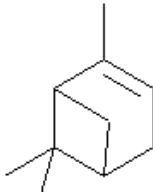
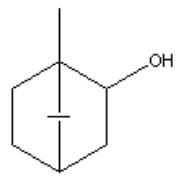
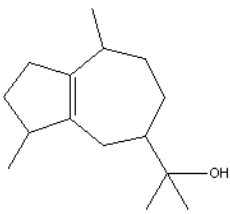
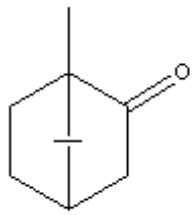
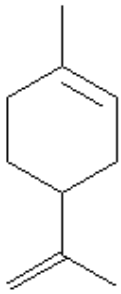
Endemiktir. Doğu Akdeniz bölgesi bitkisidir. Antalya’da nadir değildir, ancak dağılımı sadece Antalya ile kısıtlıdır (37).

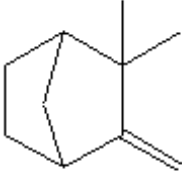
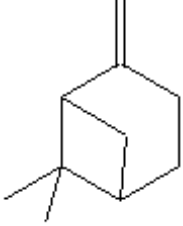
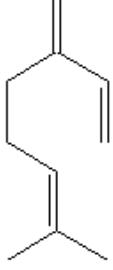
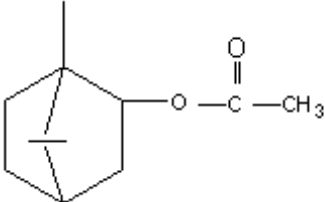
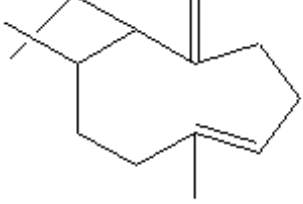
2.2.2. *Dorystoechas hastata* Boiss. & Heldr. ex Benth. Türünün Etkin Bileşikleri ve Tedavi Değeri

Dorystoechas hastata Boiss. & Heldr. ex Benth. monotipik endemik bir bitki olduğu için, üzerinde kısıtlı sayıda çalışma yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda yapraklardan su distilasyonu ile uçucu yağ elde edilerek GC ve GC/MS yöntemleriyle incelenmiş, ve uçucu yağın majör olarak 1,8-sineol, α -pinen, borneol, guayol ve kafur taşıdığı, bunların yanısıra önemli ölçüde kamfen, β -pinen, mirsen, limonen, bornil asetat, β -karyofillen içerdiği tespit edilmiştir (15). Bu bileşiklere ait formüller Tablo 2-5'te verilmiştir. Aynı çalışmada uçucu yağın istenmeyen bileşikler olan α -tuyon ve β -tuyon içermediği bildirilmiştir (15).

Tablo 2-5: *Dorystoechas hastata* yapraklarından elde edilen uçucu yağda bulunan bileşikler

Formül	Madde İsmi
	1,8-sineol
	α -pinen
	Borneol
	Guayol
	Kafur
	Limonen

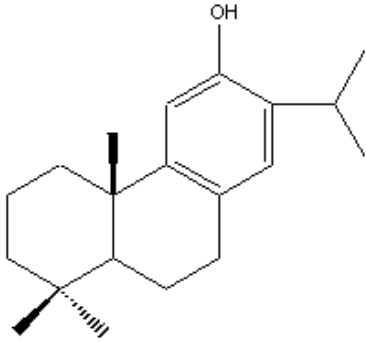
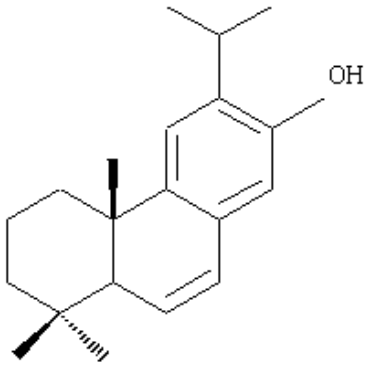
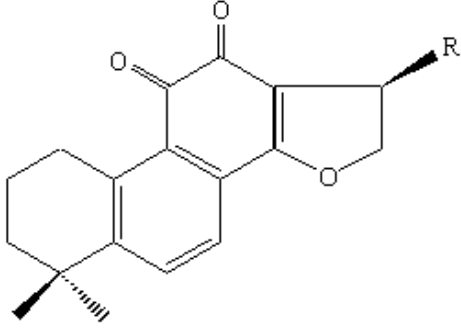
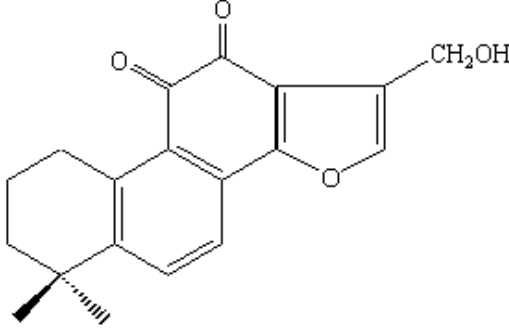
Formül	Madde İsmi
	Kamfen
	β-pinen
	Mirsen
	Bornil asetat
	β-karyofilen

Bir başka çalışmada, bitkinin yapraklarından karnosol ve rosmanol abietan diterpenoidleri, luteolin, luteolin-7-glukozit, 6-metoksiluteolin-7-glukozit flavonoitleri ile kafeik asit ve klorojenik asit izole edilmiştir (39).

Bitkinin köklerinde yapılan bir araştırmada ise, ferruginol ve 6,7-didehidrosempervirol diterpenoitleri ile, 17-hidroksikriptotanşinon, przewakinon A ve

yeni bir madde olan kriptotaşınon 17 β -oik asit norditerpenoitleri izole edilmiştir (40). Bu bileşiklere ait formüller Tablo 2-6'da verilmiştir.

Tablo 2-6: *Dorystoechas hastata* köklerinden izole edilen bileşikler

Formül	Madde İsmi
	Ferruginol
	6,7-didehidrosemperirol
	17-hidroksikriptotanşinon (R = CH ₂ OH) Kriptotanşinon 17β-oik asit (R = COOH)
	Przevakinon A

Bitkinin topraküstü kısımlarından elde edilen uçucu yağda disk difüzyon metoduyla antibakteriyel etki araştırılmıştır. Uçucu yağın, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538/P üzerinde seftazidimden daha etkili, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 1222 üzerinde ise seftazidimle aynı etkide olduğu saptanmıştır. DPPH serbest radikal süpürücü etki araştırmasında ise BHT ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda serbest radikal süpürücü etkiye, total antioksidan kapasite tayininde ise belirgin antioksidan kapasiteye sahip olduğu gözlenmiştir (41).

Bir başka çalışmada bitkinin yapraklarından hareketle dietil eter, etanol ve su ekstraktları hazırlanmış, ayrıca drogun sıcak su ile kaynatılmasıyla da ayrı bir ekstre elde edilmiştir. Ekstrelerin antioksidan aktiviteleri FTC ve DPPH serbest radikal süpürücü metodlarıyla incelenmiştir. Dietil eter ekstresi FTC metodu ile en yüksek antioksidan aktiviteye sahip bulunmuş, sıcak suyla kaynatmayla hazırlanan ekstre ise DPPH serbest radikal süpürücü aktivite açısından en düşük IC₅₀ değerini göstermiştir. Ekstrelerin total fenolik madde içerikleri Folin-Ciocalteu metoduyla incelendiğinde, en yüksek oranda fenolik maddenin suyla kaynatılarak hazırlanan ekstrede bulunduğu gözlenmiştir. En yüksek flavonoid içeriğine etanol ekstresinde rastlanmıştır ve tüm ekstraktların IC₅₀ değerleri ile DPPH radikal süpürücü etkilerinin ters orantılı (inverse linear) olduğu görülmüştür. Ekstrelerin indirgeme gücü konsantrasyona bağlı olarak artış göstermektedir. Drogun suyla kaynatılmasıyla elde edilen ekstre 20 ve 25 µg/ml oranlarında, aynı miktar askorbik asite kıyasla daha güçlü indirgen özellik göstermiştir. Eter, etanol ve su ekstraktlarında indirgeme gücü ile konsantrasyon arasında doğrusal korelasyon olduğu saptanmıştır. Etanol ve su ekstraktları ile drogun suyla kaynatılmasıyla elde edilen ekstrenin yüksek oranda pirolin içerdiği tespit edilmiştir. *Dorystoechas hastata* Boiss. & Heldr. ex Bentham bitkisinin doğal bir pirolin ve anti-oksidan kaynağı olabileceği belirtilmiştir (42).

Dorystoechas hastata Boiss. & Heldr. ex Bentham yerel olarak “Çalba” adıyla anılır ve yöresel olarak bitkisel çay yapımında kullanılır (7). Hazırlanan çayı adaçayı gibi kullanılır, hoş tadı nedeniyle yöresel olarak *Salvia* ve *Sideritis* türleri yerine kullanımı tercih edilir (38).

Bitkinin bütün kısımları güçlü aromatik özelliktedir. Yapraklardan elde edilen uçucu yağı güçlü ve hoş bir kokuya sahiptir. Ancak bitkinin yayılışı sınırlı olduğundan, endüstriyel açıdan bir kullanım düşünüldüğünde mutlaka büyük ölçekli bir kültür çalışması yapılması gereklidir (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. *Glycyrrhiza glabra* L.

3.1.1. Materyel

Glycyrrhiza glabra L. var. *glandulifera* (Waldst. & Kit.) Boiss., çiçekli olduğu dönemde Şanlıurfa-Kırsak Köyü'nden 22.06.2009 tarihinde toplanmıştır. Kökler oda sıcaklığında kurutulmuştur.

Toplanan materyale ait örnek, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi herbaryumunda kayıtlıdır (ISTE 86058).

3.1.2. Fitokimyasal Ön Denemeler

Toz edilmiş kök ile infüzyon hazırlanmıştır. Bu infüzyonda fitokimyasal ön denemeler yapılarak, flavon, antrasen, saponin, tanen ve alkaloit türevleri varlığı araştırılmıştır.

İnfüzyon hazırlanması: 5 g toz edilmiş drog, 100 ml sıcak su ilave edilerek 30 dakika su banyosunda tutulmuştur. Soğuduktan sonra pamuktan süzölmüştür.

3.1.2.1. Flavon Türevleri Aranması

Bir miktar infüzyon üzerine eşit miktar Shibata belirteci (1 kısım derişik hidroklorik asit, 1 kısım etanol, 1 kısım su) ve birkaç parça magnezyum talaşı ilave edilerek, kırmızı, turuncu veya mor renk oluşup oluşmadığı gözlenmiştir.

3.1.2.2. Antrasen Türevleri Aranması

10 ml infüzyon üzerine 5 damla derişik sülfürik asit ilave edilip, 15 dakika sıcak su banyosunda tutularak glikozitler hidroliz edilmiştir. Karışım soğuduktan sonra, 5 ml toluen ile çalkalanmıştır. Toluenli tabaka bir pipet yardımıyla başka bir tüpe aktarılarak % 10'luk amonyak çözeltisi ilave edilmiştir. Pembe-kırmızı rengin oluşup oluşmadığı kontrol edilmiştir.

3.1.2.3. Saponin Aranması

10 ml infüzyon bir deney tüpüne alınarak 30 saniye süreyle yatay olarak kuvvetlice çalkalanmıştır. 15 dakika dinlenmeye bırakıldıktan sonra en az 1 cm yüksekliğinde kalıcı köpük oluşup oluşmadığı gözlenmiştir.

3.1.2.4. Tanen Türevlerinin Aranması

5 ml infüzyon üzerine 3 damla % 5'lik FeCl_3 çözeltisi ilave edilmiştir. Mavi-siyah renk (gallik tanen) veya esmer zeytin yeşili (kateşik tanen) oluşup oluşmadığı gözlenmiştir.

3.1.2.5. Alkaloit Aranması

1 g toz edilmiş drog, 10 ml % 3'lük sülfürik asit ile 25 dakika su banyosunda ısıtılarak tüketilmiş, soğuduktan sonra süzölmüştür. Süzöntü, üzerine 5 ml % 10'luk amonyak çözeltisi ilave edilerek kalevilendirilmiş ve ayırma hunisine alınarak eterle tüketilmiştir. Ayrılan eterli çözelti su banyosu üzerinde yoğunlaştırılmıştır. Kalan bakiye % 3'lük sülfürik asit ile çözülmüş ve bu asitli çözeltide özel reaktifler ile alkaloit teşhisi yapılmıştır:

- i. Dragendorf belirteci ile turuncu-kırmızı çökelek
 - ii. Bouchardat belirteci ile esmer kırmızı çökelek
 - iii. Mayer belirteci ile süt rengi çökelek
- oluşup oluşmadığı gözlenmiştir.

3.1.2.6. Su Miktar Tayini

Etüvde ve desikatörde bekletilerek sabit ağırlığa getirilmiş cam tartı kabı içine 1 g kaba toz edilmiş kök örneği konulmuş ve tam olarak tartılmıştır. 2 saat süreyle 100-105 °C'lik etüvde tutularak kurutulmuş, daha sonra desikatörde soğutulup tartılmıştır.

3.1.2.7. Kül Miktar Tayini

Sabit ağırlığa getirilmiş bir porselen krozede 1 g drog tam olarak tartılmıştır. Önce düşük, sonra 800 °C'yi geçmeyen sıcaklıkta yarım saat yakılmıştır. Desikatörde soğutulup tartılmıştır.

3.1.3. İnce Tabaka Kromatografisi

3.1.3.1. Örnek Çözelti

Şanlıurfa-Kıyas Köyü'nden toplanan *Glycyrrhiza glabra* L. var. *glandulifera* (Waldst. & Kit.) Boiss. bitkisinin toz edilmiş kökleri, köklerden hazırlanan D1 ekstresinden elde edilen meyan balı, piyasadan temin edilen M3 ve M6 meyan balı örnekleri, M1 örneğine glisirhizik asiti azaltılmış meyan balı elde etme metodu uygulanmasıyla hazırlanan G ekstresi ve yurtdışından temin edilen meyan şekerlemeleri (T, F) ince tabaka kromatografisiyle incelenmiştir. Tüm örnekler aynı şekilde hazırlanmıştır.

0.5 g örnek üzerine 16 ml su ve 4 ml hidroklorik asit eklenerek, geri çeviren soğutucu altında su banyosunda 30 dakika ısıtılmış, soğutulmuş ve süzölmüştür. Süzölen kısım 105 °C'lik su banyosunda 60 dakika boyunca kurutulmuştur. Üzerine 20 ml eter eklenerek 40 °C'lik su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 5 dakika tutulmuş, soğuduktan sonra süzölmüştür. Süzöntü kuruluğa kadar uçurulmuş ve bakiye 5 ml eterde çözölmüştür.

3.1.3.2. Referans Çözeltisi

Hidroliz balonuna konan 5 mg glisirhizik asit amonyum tuzu (Sigma 50531), 5 ml metanol ve 5 ml 2 N HCl ile 100 °C'lik su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 2 saat tutularak hidroliz edilmiş ve süzölmüştür. Süzöntü ayırma hunisinde eter ile çalkalanmış, üstteki eterli tabaka alınarak su banyosunda kuruluğa kadar uçurulmuştur. Bakiyenin üzerine 5 mg timol eklenmiş ve 5 ml eterde çözölmüştür.

3.1.3.3. Mobil Ve Stasyoner Faz

Mobil faz olarak konsantre amonyak: su: etanol: etil asetat (1:9:25:65) çözöcü sistemi kullanılmıştır.

Stasyoner faz olarak Merck silikajel F₂₅₄ plaklar kullanılmıştır.

3.1.4. Meyan Balı Elde Edilişı

3.1.4.1. Meyan Ekstresinin Elde Edilişı

- i. **Distile Su İle Perkolasyon:** Toz edilmiş 1 kg drog distile su ile ıslatılarak bir gece bekletilmiş, daha sonra oda sıcaklığında distile su ile tüketilmiştir (Ekstre A).
- ii. **Distile Su İle Maserasyon:** Toz edilmiş 20 g drog 200 ml distile su ile maserasyona bırakılmış, 48 saat sonra süzülerek ekstre elde edilmiştir (Ekstre B).
- iii. **Amonyaklı Su İle Maserasyon:** 10 g drog üzerine 5 ml % 10'luk amonyak çözeltisi, 95 ml distile su konarak maserasyona bırakılmış, 24 saat sonra süzülerek ekstre elde edilmiştir (Ekstre C).
- iv. **Kaynar Su İle Maserasyon:** 155 g drog 1550 ml kaynar suyla maserasyona bırakılmış, 24 saat sonra süzülerek ekstre elde edilmiştir (Ekstre D1). Aynı drog tekrar 1550 ml kaynar suyla maserasyona bırakılmış ve 72 saat sonra süzümüştür (Ekstre D2). Aynı drogun üzerine bir kez daha 1550 ml kaynar su konmuş ve 48 saat sonra süzümüştür (Ekstre D3).

3.1.4.2. Meyan Ekstresinin Yoğunlaştırılması

- i. **Liyofilizasyon:**

Distile su ile perkolasyon sonucunda elde edilen ekstre A, 48 saat boyunca liyofilizasyona (Leybold-Heraeus Lyovac GT2) tabi tutulmuştur.

ii. Etüvde Yoğunlaştırma:

B, C, D1, D2 ve D3 ekstreleri 105 °C'lik etüvde yoğunlaştırılmıştır.

3.1.5. Glisirhizik Asiti Azaltılmış Meyan Balı Elde Edilişi

Bu amaçla piyasadan temin edilen ve glisirizik asit içeriği YBSK metoduyla tayin edilmiş olan meyan balı örneği (M1) kullanılmıştır.

30 g meyan balı 50 °C'deki 96 ml distile suda çözündürülmüş ve 4 N sülfürik asit ile pH 2'e ayarlanmıştır. Sistem 40 °C'de 15 dakika karıştırılmış, daha sonra 15 dakika boyunca 15.000 rpm hızla santrifüje edilmiştir. Üstteki kısım % 10'luk amonyak çözeltisi ile nötralize edilerek 100 °C'lik rotavaporda şurup kıvamına kadar uçurulmuş ve de 105 °C'lik etüvde bal kıvamına kadar yoğunlaştırılmıştır (Ekstre G).

3.1.6. YBSK Yöntemiyle Glisirhizik Asit Miktar Tayini

3.1.6.1. Örnek Çözelti

Şanlıurfa-Kıyas Köyü'nden toplanan *Glycyrrhiza glabra* L. var. *glandulifera* (Waldst. & Kit.) Boiss. bitkisinin toz edilmiş köklerinde, köklerinden hazırlanan A, D1, D2 ve D3 ekstrelerinden elde edilen meyan ballarında, piyasadan temin edilen 9 ayrı meyan balı örneğinde (M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8, S*), M1'e glisirizik asiti azaltılmış meyan balı elde etme metodu uygulanmasıyla hazırlanan G ekstresinde ve yurtdışından temin edilen meyan şekerlemelerinde (F, P, R, T örnekleri) YBSK yöntemi kullanılarak glisirhizik asit miktar tayinleri yapılmıştır.

Tüm örnekler için aynı analiz yöntemi kullanılmıştır. 1 g örneğin 100 ml 8 g/l amonyak çözeltisinde çözülmesi sağlanmış ve 600 rpm hızla 5 dakika santrifüje edilmiştir. Supernatan kısımdan 2 ml alınarak 8 g/l amonyak çözeltisi ile 10 ml'ye tamamlanmıştır. 0,45 µm membran filtreden süzülerek örnek çözelti olarak kullanılmıştır.

* S örneği yurtdışından temin edilmiştir.

3.1.6.2. Referans Çözeltisi

Çözelti A'dan hareketle 3 ayrı referans çözeltisi hazırlanmıştır.

Çözelti A: 0,130 g glisirik asit amonyum tuzu (Sigma 50531) 8 g/l amonyak çözeltisinde çözülmüş ve aynı çözücüyle 100 ml'ye tamamlanmıştır.

Referans çözeltisi a: 5 ml çözücü A, 8 g/l amonyak çözeltisiyle 100 ml'ye tamamlanmıştır.

Referans çözeltisi b: 10 ml çözücü A, 8 g/l amonyak çözeltisiyle 100 ml'ye tamamlanmıştır.

Referans çözeltisi c: 15 ml çözücü A, 8 g/l amonyak çözeltisiyle 100 ml'ye tamamlanmıştır.

Referans çözeltileri kullanılarak kalibrasyon eğrisi hazırlanmıştır. (Absis: Referans çözeltilerinin g/100 ml cinsinden konsantrasyonları, Ordinat: Pik alanları)

3.1.6.3. Analiz Koşulları

Kolon: 4 mm x 12,5 cm boyunda 5 µm oktadesilsilil silikajel kolon (Licrospher 100 RP18e)

Mobil faz: Glasiyal asetik asit, asetonitril, su (6:30:64)

Akış hızı: 1,5 ml/dk

Örnek hacmi: 10 µl

Dalga boyu: 254 nm

Analiz süresi: 25 dk

3.1.6.4. Hesaplama

Örneklerin glisirhizik asit yüzde içerikleri hesaplanmıştır (3-1).

$$\text{Örnekteki glisirhizik asit yüzde içeriği} = A \times \frac{5}{m} \times B \times \frac{822}{840} \quad (3-1)$$

A = Kalibrasyon eğrisi üzerinden hesaplanan örnekteki monoamonyum glisirhizat konsantrasyonu (g/100 ml)

B = Monoamonyum glisirhizatın belirtilen içerik yüzdesi

m = Örneğin kütlesi (g)

822 = Glisirhizik asitin moleküler ağırlığı

840 = Monoamonyum glisirhizatın moleküler ağırlığı

3.2. *Dorystoechas hastata* Boiss. & Heldr. ex Benth

3.2.1. Materyel

Dorystoechas hastata Boiss. & Heldr. ex Benth, çiçekli olduğu dönemde Antalya-Altınyaka'dan 23.06.2009 tarihinde toplanmıştır. Yapraklar oda sıcaklığında kurutulmuştur.

Toplanan materyale ait örnek, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi herbaryumunda kayıtlıdır (ISTE 86059).

3.2.2. Fitokimyasal Ön Denemeler

Toz edilmiş kök ile infüzyon hazırlanmıştır. Bu infüzyonda fitokimyasal ön denemeler yapılarak, flavon, antrasen, saponin, tanen ve alkaloid türevleri varlığı araştırılmıştır.

İnfüzyon hazırlanması: 5 g toz edilmiş drog, 100 ml sıcak su ilave edilerek 30 dakika su banyosunda tutulmuştur. Soğuduktan sonra pamuktan süzölmüştür.

3.2.2.1. Flavon Türevleri Aranması

5 ml infüzyon üzerine 5 ml Shibata belirteci (1 kısım derişik hidroklorik asit, 1 kısım etanol, 1 kısım su) ve birkaç parça magnezyum talaşı ilave edilerek, kırmızı, turuncu veya mor renk oluşup oluşmadığı gözlenmiştir.

3.2.2.2. Antrasen Türevleri Aranması

10 ml infüzyon üzerine 5 damla derişik sülfürik asit ilave edilip, 15 dakika sıcak su banyosunda tutularak glikozitler hidroliz edilmiştir. Karışım soğuduktan sonra, 5 ml toluen ile çalkalanmıştır. Toluenli tabaka bir pipet yardımıyla başka bir tüpe aktarılarak % 10'luk amonyak çözeltisi ilave edilmiştir. Pembe-kırmızı rengin oluşup oluşmadığı kontrol edilmiştir.

3.2.2.3. Saponin Aranması

10 ml infüzyon bir deney tüpüne alınarak 30 saniye süreyle yatay olarak kuvvetlice çalkalanmıştır. 15 dakika dinlenmeye bırakıldıktan sonra en az 1 cm yüksekliğinde kalıcı köpük oluşup oluşmadığı gözlenmiştir.

3.2.2.4. Tanen Türevlerinin Aranması

5 ml infüzyon üzerine 3 damla % 5'lik FeCl_3 çözeltisi ilave edilmiştir. Mavi-siyah renk (gallik tanen) veya esmer zeytin yeşili (kateşik tanen) oluşup oluşmadığı gözlenmiştir.

3.2.2.5. Alkaloit Aranması

1 g toz edilmiş drog, 10 ml % 3'lük sülfürik asit ile 25 dakika su banyosunda ısıtılarak tüketilmiş, soğuduktan sonra süzölmüştür. Süzöntü, üzerine 5 ml % 10'luk amonyak çözeltisi ilave edilerek kalevilendirilmiş ve ayırma hunisine alınarak eterle tüketilmiştir. Ayrılan eterli çözelti su banyosu üzerinde yoğunlaştırılmıştır. Kalan bakiye % 3'lük sülfürik asit ile çözülmüş ve bu asitli çözeltide özel reaktifler ile alkaloit teşhisi yapılmıştır:

- i. Dragendorf belirteci ile turuncu-kırmızı çökelek
 - ii. Bouchardat belirteci ile esmer kırmızı çökelek
 - iii. Mayer belirteci ile süt rengi çökelek
- oluşup oluşmadığı gözlenmiştir.

3.2.2.6. Su Miktar Tayini

Etüvde ve desikatörde bekletilerek sabit ağırlığa getirilmiş cam tartı kabı içine 1 g kaba toz edilmiş kök örneği konulmuş ve tam olarak tartılmıştır. 2 saat süreyle 100-105 °C'lik etüvde tutularak kurutulmuş, daha sonra desikatörde soğutulup tartılmıştır.

3.2.2.7. Kül Miktar Tayini

Sabit ağırlığa getirilmiş bir porselen krozede 1 g drog tam olarak tartılmıştır. Önce düşük, sonra 800 °C'yi geçmeyen sıcaklıkta yarım saat yakılmıştır. Desikatörde soğutulup tartılmıştır.

3.2.3. Uçucu Yağ Elde Edilişi

300 g drog Clevenger apareyine konularak, su distilasyonu ile uçucu yağ elde edilmiştir.

3.3. Meyan Balından Hareketle Preparat Hazırlanması

3.3.1. Preparat Hazırlanması İçin Uygun Ortamın Belirlenmesi

Hazırlanacak preparatın geniş yüzeye sahip olması, böylece etken madde emiliminin artırılması düşünülmüştür. Bu yüzden preparatın yassı bir şekilde olması istenmiştir.

İlk olarak, çalışma yüzeyinin belirlenmesi hedeflenmiş ve bu doğrultuda çeşitli denemeler yapılmıştır. Tablo 3-1’de gösterilen yüzeylere 1 g meyan balının % 5’lik CMC çözeltisinde çözündürülmesiyle hazırlanan karışım yayılmış ve 50 °C’lik etüvde 5 saat ısıtıldıktan sonra preparat-yüzey ilişkisi incelenmiştir.

Tablo 3-1: Çalışılan yüzeyler

Çalışılan Yüzeyler
Cam
Yağlı kağıt
Alüminyum folyo
Metal yüzey (Paslanmaz çelik)

3.3.2. Yardımcı Maddelerin Belirlenmesi

3.3.2.1. Karboksimetil Selüloz

Sıcak suda tamamen çözünen meyan balından hareketle, yoğun tadı yumuşatmak, istenen kıvamı ve şekil verilebilirliği sağlamak için yardımcı madde olarak karboksimetil selüloz (CMC) kullanımı denenmiştir.

Optimum CMC oranının belirlenmesi için hazırlanan karışımlar Tablo 3-2’de özetlenmiştir. Hazırlanan karışımlar 24 saat bekletilmiş, müteakiben kıvamları incelenmiştir.

Tablo 3-2: Optimum CMC oranının belirlenmesi için hazırlanan karışımlar

Karışımlar	Meyan Balı	CMC	Su
Karışım A			
(% 0,1'lik CMC çözeltisi)	0,05 g	0,1 g	100 ml
Karışım B			
(% 0,5'lik CMC çözeltisi)	0,05 g	0,5 g	100 ml
Karışım C			
(% 1'lik CMC çözeltisi)	0,01 g	0,2 g	20 ml
Karışım D			
(% 2,5'lik CMC çözeltisi)	0,01 g	0,5 g	20 ml
Karışım E			
(% 5'lik CMC çözeltisi)	0,01 g	1 g	20 ml

3.3.2.2. Gliserin ve Sorbitol

Hazırlanacak preparatın tüm populasyon tarafından kullanımını sağlamak için yumuşak kıvamlı olması hedeflenmiştir. Bu doğrultuda başka yardımcı maddeler ile de denemeler gerçekleştirilmiştir.

1 g meyan balının 100 ml sıcak suda çözündürülmesinin ardından, 5 g CMC ilave edilerek 24 saat müddetle bekletilmiştir (%5'lik CMC çözeltisi). Müteakiben, üzerine farklı oranlarda sorbitol ve gliserin ilave edilerek yeni karışımlar hazırlanmış ve 95 °C'lık etüvde 6 saat müddetle kurutulmuştur. Optimum gliserin ve sorbitol oranının belirlenmesi için hazırlanan karışımlar Tablo 3-3'de gösterilmiştir.

Tablo 3-3: Optimum gliserin ve sorbitol oranının belirlenmesi için hazırlanan karışımlar

Karışımlar	Meyan Balı	CMC	Su	Sorbitol	Gliserin
Karışım E1	1 g	5 g	100 ml	4 g	-----
Karışım E2	1 g	5 g	100 ml	2 g	-----
Karışım E3	1 g	5 g	100 ml	2 g	1 g
Karışım E4	1 g	5 g	100 ml	1,5 g	1,5 g
Karışım E5	1 g	5 g	100 ml	1 g	2 g

3.3.3. Uçucu Yağ Eklenmesi

Karışım E4 örneği üzerine *Dorystoechas hastata* uçucu yağından pastör pipeti ile 15 damla eklenmiş ve karıştırılmıştır.

3.3.4. Preparatın Kurutma Koşullarının Belirlenmesi

3.3.4.1. Optimum Etüv Sıcaklığının Belirlenmesi

Karışım E4 örnekleri hazırlanarak farklı sıcaklık derecelerindeki etüvlere konmuş ve kuruma zamanları gözlenmiştir. Optimum etüv sıcaklığının belirlenmesi için denenen sıcaklıklar Tablo 3-4’de özetlenmiştir.

Tablo 3-4: Optimum etüv sıcaklığının belirlenmesi için denenen sıcaklık değerleri

Etüv Sıcaklığı
50 °C
90 °C
95 °C
130 °C

3.3.4.2. Optimum Etüvde Kalma Süresinin Belirlenmesi

Karışım E4 örnekleri hazırlanarak 130 °C’lik etüvde farklı süreler boyunca kurutulmuştur. Optimum etüvde kalma süresinin belirlenmesi için yapılan denemeler Tablo 3-5’te gösterilmiştir.

Tablo 3-5: Optimum etüvde kalma süresinin belirlenmesi için yapılan denemeler

Denemeler	Süre
Deneme 1	1 saat
Deneme 2	2 saat 15 dakika
Deneme 3	2 saat 15 dakika + 180° çevirme + 1 saat*

*Deneme 3 ile yapılan kurutma işleminde 11,5 x 3 cm boyutlarında kalıba dökülen karışım öncelikle 130 °C’lik etüvde 2 saat 15 dakika tutulmuş, daha sonra preparat kendi ekseninde 180° (ters-düz) çevrilerek 1 saat daha etüvde tutulmuştur.

3.3.5. Meyan Balının Dozaj Ayarı

Preparatta kullanımına karar verilen D1 ekstresinin glisirhizik asit içeriği YBSK yöntemiyle % 7,70975 olarak belirlenmiştir. Günlük tedavi dozu olan 60-200 mg (6) aralığında kalmak için, hazırlanacak preparatta 1,5 g meyan balı (115 mg glisirhizik asit) kullanılması düşünülmüştür.

3.3.6. Preparatın Ambalajlanması

Hazırlanan preparatlar parafilm ile hava almayacak şekilde ambalajlanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. *Glycyrrhiza glabra* L.

4.1.1. Fitokimyasal Ön Denemelere Ait Bulgular

Glycyrrhiza glabra L. bitkisinin köklerinde yapılan fitokimyasal ön denemelerin sonuçları Tablo 4-1’de gösterilmiştir.

Tablo 4-1: Meyan kökünde yapılan fitokimyasal ön denemelerin sonuçları

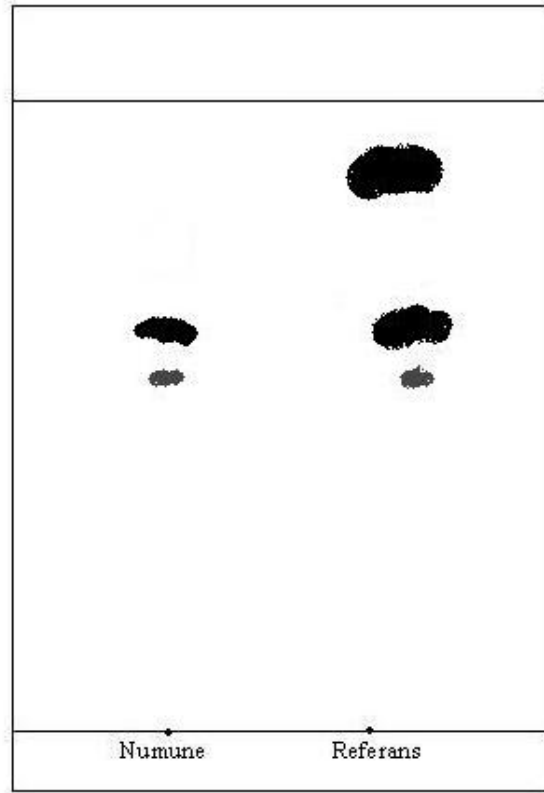
Ön Deneme	Kök
Flavon	+
Antrasen	-
Saponin	+
Tanen	+ (Kateşik)
Alkaloit	-
Su Miktar Tayini	% 8,66
Kül Miktar Tayini	% 5,47

4.1.2. İnce Tabaka Kromatografisinin Bulguları

4.1.2.1. Drog ile Referans Karşılaştırma Plağı

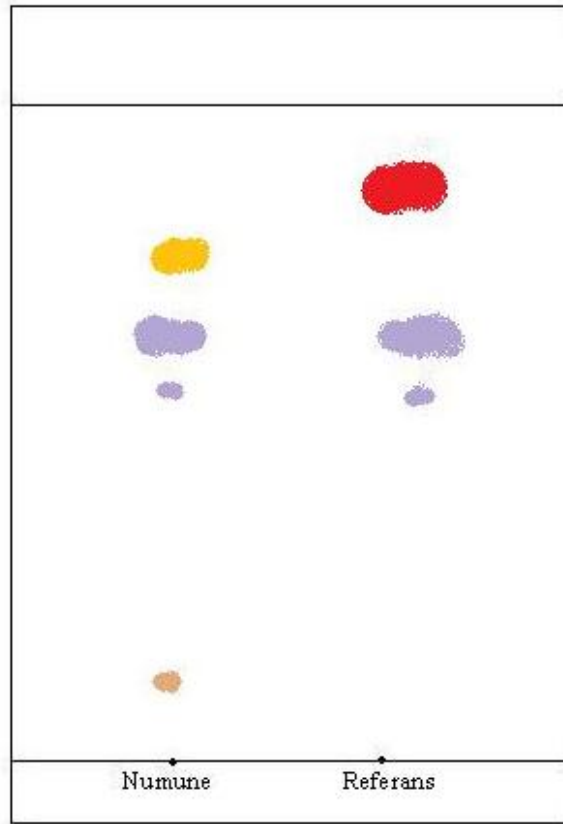
Şanlıurfa-Kıyas Köyü'nden toplanan *Glycyrrhiza glabra* L. var. *glandulifera* (Waldst. & Kit.) Boiss. bitkisinin toz edilmiş kökleri, glisirhizik asit amonyum tuzu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Plak 254 nm UV ışık altında incelendiğinde, hem örnek çözeltiye, hem de referans çözeltisine ait kromatogramlarda glisirhetik asitin oluşturduğu koyu renk leke gözlenmiştir (Şekil 4-1).



Şekil 4-1: Drog ile referans karşılaştırma İTK plağının 254 nm UV ışık altında görünümü

Plağa anisaldehyd çözeltisi püskürtölmüş ve 105 °C derecede 10 dakika ısıtılmıştır. Gün ışığında yapılan incelemede, referans çözeltisinin kromatogramında glisirhetik asite ait mor leke ve de yukarıda timole ait kırmızı leke görölmüştür. Örnek çözeltisinde ise glisirhetik asite ait aynı mor leke ve de referans çözeltisinde görölen timol lekesinin alt hizasında bulunan izolikuiritigenine ait sarı renk leke gözlenmiştir (Şekil 4-2).

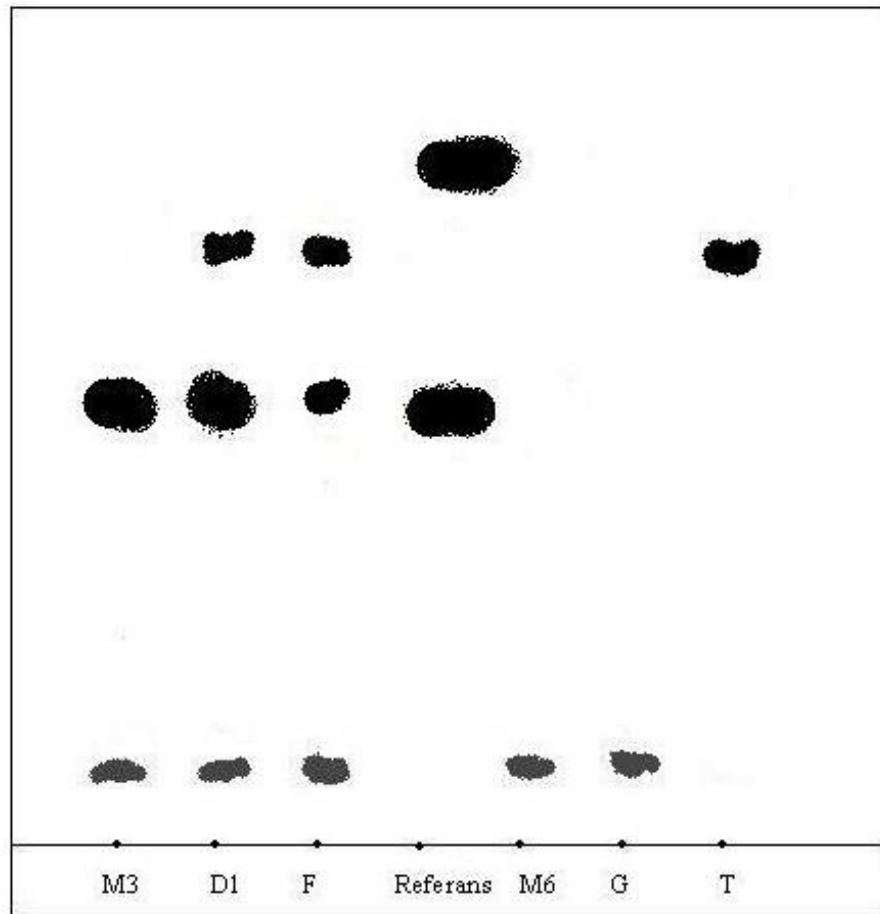


Şekil 4-2: Drog ile referans karşılaştırma İTK plağının gün ışığında görünümü

4.1.2.2. Çoklu Karşılaştırma Plağı

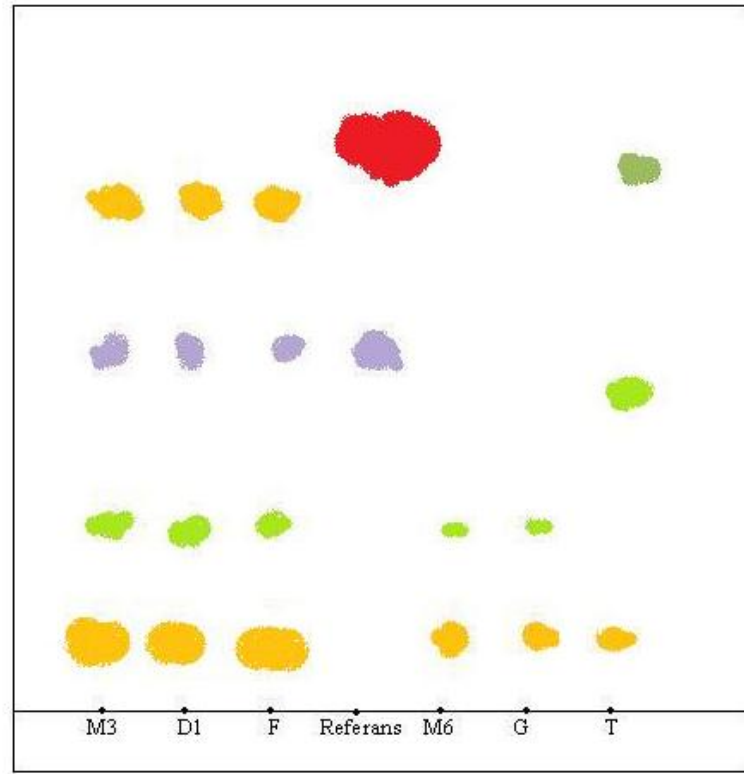
Köklerden hazırlanan D1 ekstresinden elde edilen meyan balı, piyasadan temin edilen M3 ve M6 meyan balı örnekleri, M1 örneğine glisirhizik asiti azaltılmış meyan balı elde etme metodu uygulanmasıyla hazırlanan G ekstresi ve yurtdışından temin edilen meyan şekerlemeleri (T, F) glisirhizik asit amonyum tuzu ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Plak 254 nm UV ışık altında incelendiğinde referans çözeltisi, M3, D1 ve F örneklerine ait kromatogramlarda glisirhetik asite ait koyu leke gözlenmiştir (Şekil 4-3).



Şekil 4-3: Çoklu karşılaştırma İTK plağının 254 nm UV ışık altında görünümü

Plağa anisaldehyd belirteci püskürtülmüş ve 105 °C derecede 10 dakika ısıtılmıştır. Gün ışığında yapılan incelemede referans çözeltisinin kromatogramında glisirhetik asite ait mor leke ve de yukarıda timole ait kırmızı leke görülmüştür. M3, D1 ve F örneklerine ait kromatogramlarda ise glisirhetik asite ait aynı mor leke ve de referans çözeltisinde görülen timol lekesinin alt hizasında bulunan izolikuiritigenine ait sarı renk leke gözlenmiştir. Görülen diğer lekeler Şekil 4-4'te gösterilmiştir.



Şekil 4-4: Çoklu karşılaştırma İTK plağının gün ışığında görünümü

4.1.3. Meyan Balının Elde Edilişine Ait Bulgular

Distile su ile perkolasyon metoduyla elde edilen Ekstre A, liyofilize edildiğinde hoş olmayan kuvvetli bir koku oluştuğu tespit edilmiştir.

Distile su ile maserasyon metoduyla elde edilen Ekstre B, 105 °C'lik etüvde kurutulduğunda yine hoş olmayan kuvvetli bir koku oluştuğu gözlenmiştir.

Amonyaklı su ile maserasyon sonucunda elde edilen Ekstre C'de amonyaktan kaynaklandığı düşünülen bir koku tespit edilmiş, ancak 105 °C'lik etüvde kurutulduğunda kokunun biraz azaldığı gözlenmiştir.

Kaynar su ile 24 saat maserasyon sonucunda elde edilen ekstre D1 105 °C'lik etüvde kurutulduğunda, kokusuz ve istenen kalitede meyan balı elde edilmiştir. D1 ekstresinden elde edilen meyan balı verimi % 21,9 olarak bulunmuştur.

Aynı drogun kaynar su ile maserasyonuna devam edilmesiyle elde edilen D2 ve D3 ekstreleri 105 °C'lik etüvde kurutulduğunda, hoş olmayan kokuya sahip meyan balları elde edilmiştir. Verim hesabına D2 ve D3 ekstrelerinden elde edilen meyan balları dahil edildiğinde, toplam verim % 30,6 olarak hesaplanmıştır.

4.1.4. YBSK ile Glisirhizik Asit Miktar Tayinine Ait Bulgular

Glisirhizik asit amonyum tuzundan hareketle hazırlanan referans çözeltilere ait kromatogramlar Şekil 4-5'te gösterilmiştir.



Şekil 4-5: Referans çözeltilere ait YBSK kromatogramı

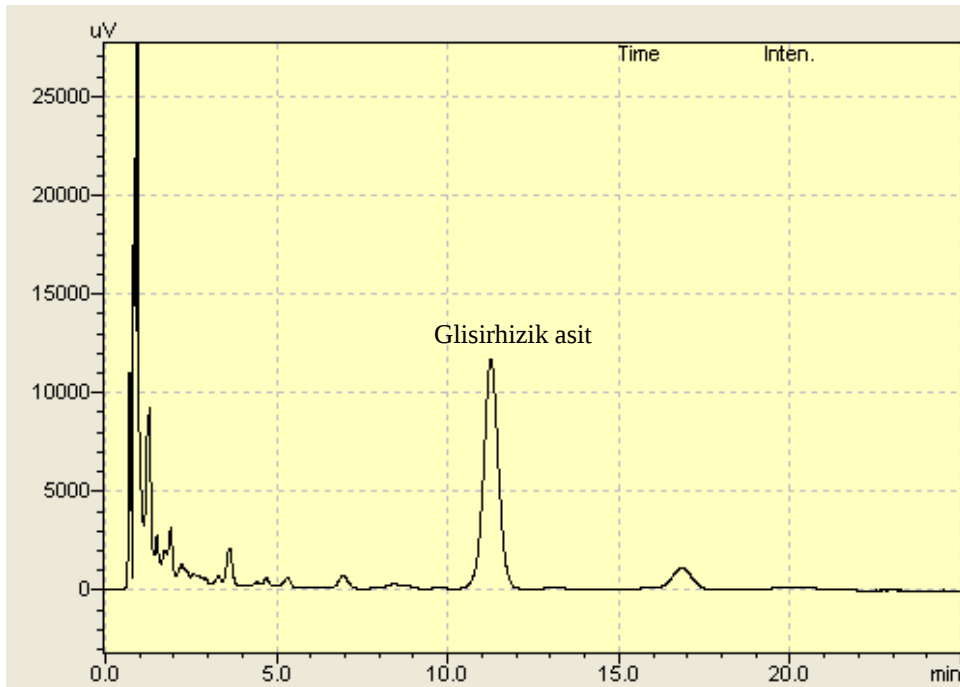
Referans çözelti a: Siyah, Referans çözelti b: Pembe, Referans çözelti c: Mavi

Şanlıurfa-Kısa Köyü'nden toplanan *Glycyrrhiza glabra* L. var. *glandulifera* (Waldst. & Kit.) Boiss. bitkisinin toz edilmiş köklerinden alınan örneklerde tespit edilen glisirhizik asit oranları Tablo 4-2'de gösterilmiştir.

Tablo 4-2: Meyan kök örneklerinde tespit edilen glisirhizik asit içerikleri

Örnek Adı	Glisirhizik Asit İçeriği
K1	% 2,050749
K2	% 2,614834
K3	% 2,422855
K4	% 3,034999
K5	% 2,661010
K6	% 3,980008

K6'ya ait YBSK kromatogramı Şekil 4-6'da görülmektedir.

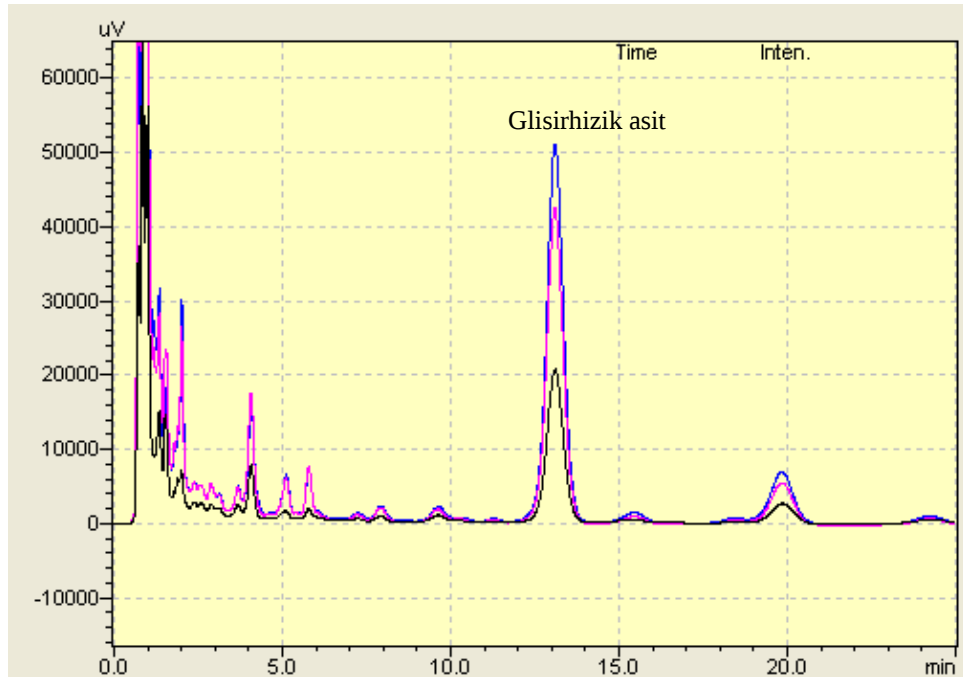
**Şekil 4-6: K6'ya ait YBSK kromatogramı**

Köklerden hareketle hazırlanan A, D1, D2 ve D3 ekstrelerinden elde edilen meyan ballarında bulunan glisirhizik asit oranı Tablo 4-3’de sunulmuştur.

Tablo 4-3: Elde edilen meyan ballarının glisirhizik asit içerikleri

Örnek Adı	Glisirhizik Asit İçeriği
A	% 11,54001
D1	% 7,70975
D2	% 10,61089
D3	% 22,20207

D1, D2 ve D3 ekstrelerinden elde edilen meyan ballarına ilişkin kromatogramlar karşılaştırmalı olarak Şekil 4-7’de gösterilmiştir.



Şekil 4-7: D1, D2, D3 ekstrelerinden elde edilen meyan ballarına ait karşılaştırmalı YBSK kromatogramları

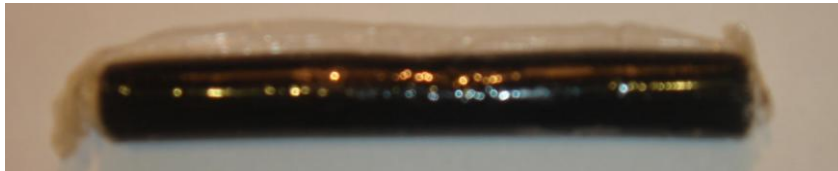
D1: Siyah, D2: Pembe, D3: Mavi

Piyasadan temin edilen meyan balı örneklerine ait glisirhizik asit oranları Tablo 4-4'te görülmektedir.

Tablo 4-4: Piyasadan temin edilen meyan balı örneklerinin glisirhizik asit içerikleri

Örnek Adı	Glisirhizik Asit İçeriği
M1	% 9,020899
M2	% 8,148634
M3	% 8,967553
M4	% 0,245681
M5	% 0,793855
M6	% 0,297431
M7	% 6,242573
M8	% 0,432596
S*	% 2,195814

*S örneği Almanya'da bir eczaneden temin edilmiştir. (Şekil 4-8)



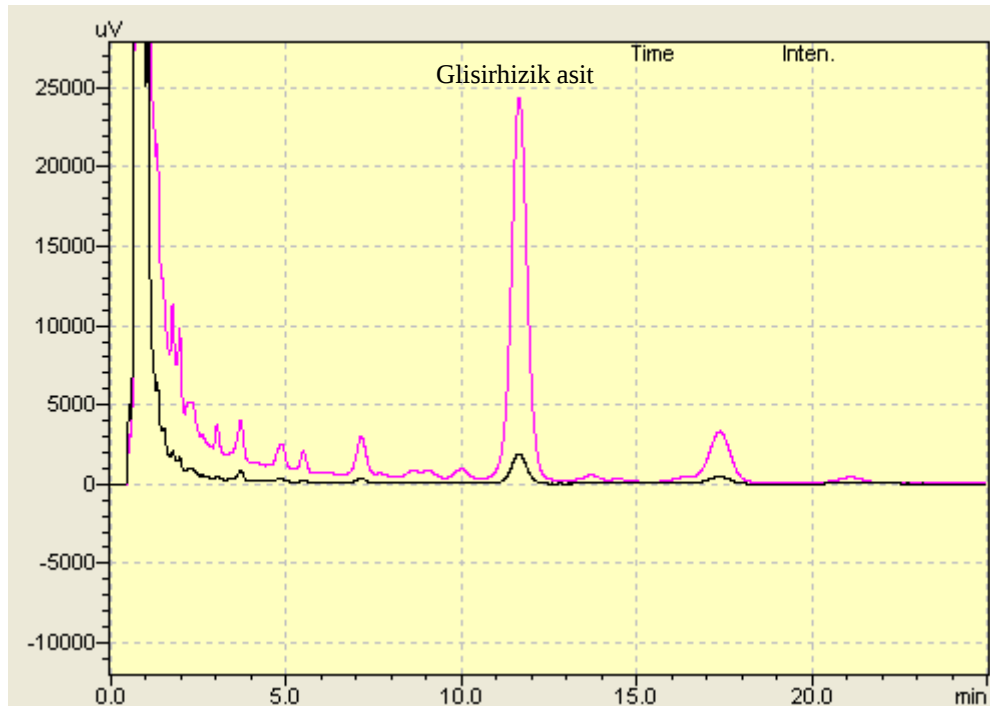
Şekil 4-8: S örneği

M1 örneğine glisirhizik asiti azaltılmış meyan balı elde etme metodu uygulamasıyla hazırlanan Ekstre G’de bulunan glisirhizik asit oranı Tablo 4-5’te gösterilmiştir.

Tablo 4-5: Ekstre G’nin glisirhizik asit içeriği

Örnek Adı	Glisirhizik Asit İçeriği
Ekstre G	% 0,177261

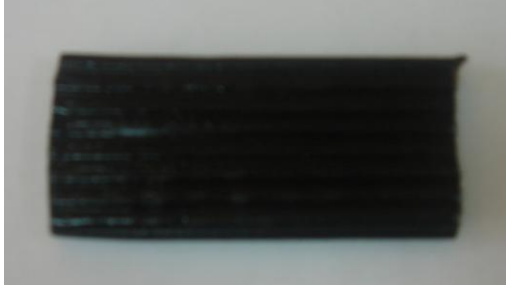
M1 örneği ile Ekstre G’nin kromatogramları karşılaştırmalı olarak Şekil 4-9’da verilmiştir.



Şekil 4-9: M1 örneği ile ekstre G’nin karşılaştırmalı YBSK kromatogramları

M1: Pembe, Ekstre G: Siyah

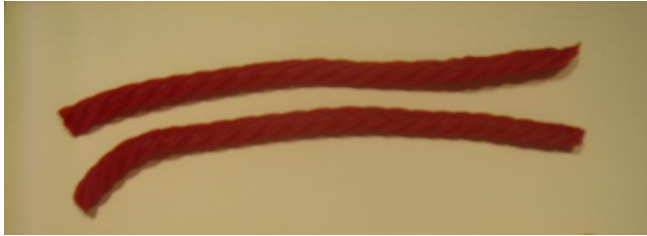
Yurtdışından temin edilen meyan şekerlemelerine ait fotoğraflar (Şekil 4-10, Şekil 4-11, Şekil 4-12, Şekil 4-13) ve glisirhizik asit içerikleri (Tablo 4-6) gösterilmiştir.



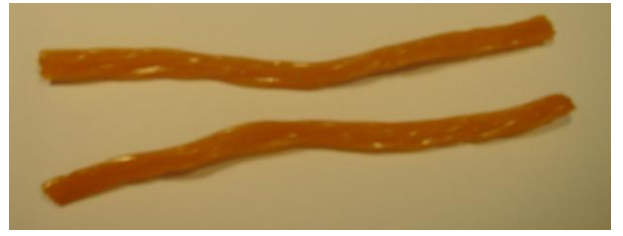
Şekil 4-10: F örneği



Şekil 4-11: P örneği



Şekil 4-12: R örneği



Şekil 4-13: T örneği

Tablo 4-6: F, P, T ve R örneklerinin glisirhizik asit içerikleri

Örnek Adı	Glisirhizik Asit İçeriği
F	% 1,239792
P	% 0,474892
T*	_____
R*	_____

*T ve R örnekleri yurtdışında “Karışık Meyan Şekerleri” yazan ambalajlarda bulunmalarına rağmen, bu renkteki şekerlerin ürün içerik bilgilerinde meyan içermedikleri gözlenmiştir. Ancak yine de içerikleri YBSK yöntemiyle incelenmiştir.

4.2. *Dorystoechas hastata* Boiss. & Heldr. ex Benth

4.2.1. Fitokimyasal Ön Denemelere Ait Bulgular

Dorystoechas hastata Boiss. & Heldr. ex Benth bitkisinin yapraklarında yapılan fitokimyasal ön denemelerin sonuçları Tablo 4-7’de gösterilmiştir.

Tablo 4-7: *Dorystoechas hastata* yapraklarında yapılan fitokimyasal ön denemelerin sonuçları

Ön Deneme	Yaprak
Flavon	+
Antrasen	-
Saponin	+
Tanen	+ (Kateşik)
Alkaloit	-
Su Miktar Tayini	% 7,57
Kül Miktar Tayini	% 6,33

4.2.2. Uçucu Yağ Verimine Ait Bulgular

300 g drogdan hareketle 10,5 ml uçucu yağ elde edilmiştir. Verim % 3,5 (h/a) olarak hesaplanmıştır.

4.3. Meyan Balından Hareketle Preparat Hazırlanması

4.3.1. Preparat Hazırlanması İçin Uygun Ortamın Belirlenmesine Ait Bulgular

Hazırlanan karışımların ısıtılınca cama ve yağlı kağıda yapıştığı, alüminyum folyo ve özel tasarım metal yüzeye (paslanmaz çelik) yapışmadığı gözlenmiştir.

En iyi sonucun istenen ölçülerde hazırlanan özel tasarım metal yüzey (paslanmaz çelik) ile elde edildiği tespit edilmiş ve kullanımına karar verilmiştir.

4.3.2. Yardımcı Maddelerin Belirlenmesine Ait Bulgular

4.3.2.1. Karboksimetil Selüloz

Optimum CMC oranının belirlenmesi için hazırlanıp 24 saat bekletilen A (% 0,1'lik CMC çözeltisi) ve B (% 0,5'lik CMC çözeltisi) karışımlarının çok sulu oldukları, C karışımının (% 1'lik CMC çözeltisi) daha koyu kıvamlı ancak yine sıvı halde olduğu gözlenmiştir. D karışımının (% 2,5'lik CMC çözeltisi) yumuşak bir bulamaç kıvamında olduğu tespit edilmiştir.

Preparat için en uygun karışımın jöle kıvamında olan Karışım E (% 5'lik CMC çözeltisi) olduğuna karar verilmiştir.

4.3.2.2. Gliserin ve Sorbitol

Yurtdışından temin edilen benzer tipteki preparat örnekleri esas alınarak yapılan değerlendirmede, optimum gliserin ve sorbitol oranının belirlenmesi için hazırlanan Karışım E1 ve E2'den hareketle yapılan preparatların çok sert oldukları, Karışım E3 ve

E5'ten hareketle yapılan preparatların istenen kıvamda olmadıkları gözlenmiştir. Karışım E4'ten hazırlanan preparatın istenen kıvamda olduğu tespit edilmiştir.

4.3.3. Uçucu Yağın Eklenmesine Ait Bulgular

Karışım E4 örneği üzerine pastör pipetiyle 15 damla *Dorystoechas hastata* uçucu yağının eklenmesiyle, gereken katılımın sağlandığı ve bitmiş üründe istenen aromanın elde edildiği tespit edilmiştir.

4.3.4. Preparatın Kurutma Koşullarının Belirlenmesine Ait Bulgular

4.3.4.1. Optimum Etüv Sıcaklığının Belirlenmesine Ait Bulgular

50 °C, 90 °C ve 95 °C sıcaklıklarda çalışıldığında preparatın istenen kıvama gelmesi için gereken proses süresinin çok uzun (6 saat) olduğu tespit edilmiştir.

Proses süresini kısaltmak amacıyla, optimum çalışma sıcaklığı 130 °C olarak belirlenmiştir. Bu sıcaklıkta herhangi bir kimyasal bozunmanın meydana gelmediği görsel olarak tespit edilmiştir.

4.3.4.2. Optimum Etüvde Kalma Süresinin Belirlenmesine Ait Bulgular

Hazırlanan Karışım E4 örneği metal kalıp içerisinde 130 °C'lik etüvde 1 saat boyunca ısıtıldığında (Deneme 1), halen sulu kaldığı ve istenen kıvamda olmadığı tespit edilmiştir.

Karışım E4 örneği metal kalıp içerisinde 130 °C'lik etüvde 2 saat 15 dakika boyunca ısıtıldığında (Deneme 2), üst yüzeyinin istenen kıvama geldiği, ancak alt

yüzeyin halen sulu kaldığı tespit edilmiştir. Bu nedenden dolayı, preparatın bu aşamada kendi üzerinde 180° (ters-düz) çevrilerek, bir süre daha etüvde tutulması düşünülmüştür.

Karışım E4 örneği metal kalıp içerisinde 130 °C'lik etüvde 2 saat 15 dakika boyunca ısıtılıp, kendi üzerinde 180° (ters-düz) çevrilerek 1 saat daha etüvde tutulduğunda (Deneme 3), istenen kıvam elde edilmiştir.

4.3.5. Meyan Balının Dozaj Ayarına Ait Bulgular

Preparatta D1 ekstresinden hareketle elde edilen meyan balının kullanımına karar verilmiştir.

D1 ekstresinin glisirhizik asit içeriği YBSK yöntemiyle % 7,70975 olarak belirlenmiştir. Günlük tedavi dozu olan 60-200 mg (6) aralığında kalmak için, hazırlanacak preparatta 1,5 g meyan balı (115 mg glisirhizik asit) kullanılması uygun bulunmuştur.

4.3.6. Preparatın Ambalajlanmasına Ait Bulgular

Hazırlanan preparatın parafilm ile hava almayacak şekilde ambalajlanması uygun bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Tıbbi bitkiler açısından çok önemli kaynaklara sahip olan ülkemizde, bitkisel ilaç sanayi ülke endüstrisinde yeterince yer bulmadığı için, bu bitkisel zenginliğimiz etkin bir şekilde kullanılmamakta ve bu alanda sıkça ithalata yönelim gözlenmektedir. Bu aşamada tıbbi bitkilerden hareketle preparatların hazırlanması teşvik edilerek, ülke ekonomimize katkıda bulunulması ve katma değer in ülkemizde kalması hedeflenmelidir. Bu yaklaşım mevcut çalışmamızın temelini oluşturmaktadır.

Bu çalışmada ülkemizde çok yaygın olarak yetişmesine rağmen, Türkiye’de bitkisel ilaçlarda kullanımı nadir olan, köklerinin sekretolitik ve ekspektoran etki gösterdiği kanıtlanmış, bilimsel adı *Glycyrrhiza glabra* L. olan meyan kökünden hareketle üst solunum yollarına etkili bir preparat hazırlanması hedeflenmiştir. Hazırlanacak formülasyonda, hem hoş bir aroma vermesi, hem de üst solunum yollarına etkiyi desteklemesi açısından endemik monotipik *Dorystoechas hastata* Boiss. & Heldr. ex Benthām bitkisinin yapraklarından elde edilen ve 1,8-sineol, α -pinen, borneol, guayol ve kafur açısından zengin olduğu tespit edilen uçucu yağ ile bir kombinasyon yapılması düşünülmüştür.

Çalışma için Şanlıurfa-Kısa Köyü’nden Haziran’da toplanan *Glycyrrhiza glabra* L. var. *glandulifera* (Waldst. & Kit.) Boiss. taksonunun toz edilmiş kökleri YBSK yöntemiyle incelenmiş ve glisirhizik asit içeriğinin % 2,050749 ile % 3,980008 arasında değiştiği tespit edilmiştir.

Köklerden distile su ile perkolasyon, distile su ile maserasyon, amonyaklı su ile maserasyon ve kaynar su ile maserasyon yöntemleri kullanılarak ekstreler elde edilmiş, ekstrelerden hareketle liyofilizasyon ve etüvde yoğunlaştırma yöntemleriyle meyan balları hazırlanmıştır. En iyi sonucun kaynar su ile 24 saat maserasyon sonucunda hazırlanan ekstrenin 105 °C’lik etüvde kurutulmasıyla elde edildiği tespit edilmiştir. Bu yöntemle elde edilen meyan balı verimi % 21,9; YBSK yöntemiyle belirlenen

glisirhizik asit içeriği ise % 7,70975 olarak bulunmuş ve preparatta kullanımına karar verilmiştir. Aynı drogun kaynar su ile maserasyonuna devam edilmesiyle hazırlanan ekstreler 105 °C’lik etüvde kurutulduğuunda, glisirhizik asit içeriğinin arttığı ancak hoş olmayan kokuya sahip bir meyan balı elde edildiği tespit edilmiştir.

Çalışmanın bir kısmında, piyasadan temin edilen meyan balı örnekleri YBSK metoduyla incelenmiş, glisirhizik asit içeriklerinin % 0,245681 ile % 9,020899 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Bu kapsamda bazı örneklerin yok denecek kadar az glisirhizik asit taşıdıkları farkedilmiştir.

Uzun süre yüksek dozda meyan kullanımı sonucunda görülen mineralokortikoid tipteki yan etkilerin glisirhizik asite bağlı olarak geliştiği bilinmektedir. Bu yüzden yurtdışında glisirhizik asit içermeyen, gastrik ve duodenal ülserlerde kullanılmak üzere hazırlanan meyan çiğneme tabletleri (DGL = Deglycyrrhizinated licorice) bulunmaktadır. Bu tabletlerin ülser hastalarında çok etkili olduğunu gösteren klinik çalışmaların yanısıra, plaseboda üstün sonuçlar doğurmadığını gösteren araştırmalar da mevcuttur. Bu çalışmada, glisirhizik asiti azaltılmış meyan balı da elde edilmek istenmiştir. Bu kapsamda piyasadan temin edilen ve % 9,020899 oranında glisirhizik asit içerdiği bilinen bir örneğe glisirhizik asiti azaltılmış meyan balı elde etme metodu uygulanmış ve içeriğin % 0,177261 oranına düştüğu YBSK metoduyla tespit edilmiştir. Söz konusu metodun glisirhizik asiti azaltılmış meyan preparatlarının hazırlanmasında kullanılabileceği düşünölmüştür.

Yurtdışından temin edilen ve içerik bilgilerinde meyan ekstresi taşıdıkları ifade edilen meyan şekerlemelerinin glisirhizik asit içeriklerinin % 0,474892 ile % 2,195814 arasında değiştiği YBSK metoduyla tespit edilmiştir. Bu kapsamda “Karışık Meyan şekerleri” yazan ambalajlarda satılan, ancak içerik bilgilerinde meyan içermedikleri gözlenen renkli şekerlemeler de incelenmiştir. Yapılan YBSK çalışmaları sonucunda söz konusu şekerlemelerin, meyan taşımadıkları gösterilmiştir.

Preparatı hazırlamak için yapılan formülasyon çalışmalarında, en uygun çalışma ortamının metal yüzey olduğu tespit edilmiştir. Meyan balının yoğun tadını yumuşatmak, kıvamı ve şekil verilebilirliği sağlamak için CMC kullanımı denenmiş ve 24 saat bekletilen % 5'lik CMC çözeltisiyle olumlu sonuçlar alınmıştır. Preparatın istenen yumuşaklıkta olması için yardımcı madde olarak gliserin ve sorbitol kullanımı denenmiş, iki maddenin eşit oranda kullanımıyla optimum sonuca ulaşılmıştır. Hazırlanan karışıma bu aşamada *Dorystoechas hastata* uçucu yağı eklenmiş ve istenen katılımın sağlandığı görülmüştür. 11,5 x 3 cm boyutlarındaki özel tasarım metal kaba dökülen karışımın kurutma koşullarının belirlenmesi için yapılan çalışmalar sonucunda, optimum etüv sıcaklığı 130° C olarak tespit edilmiştir. Etüvde preparatın üst ve alt yüzeylerinin eşit oranda katılaşmadığı gözlenmiş, bu yüzden etüv aşamasında prosese bir çevirme işlemi eklenmesi uygun bulunmuştur. Preparat etüvde 2 saat 15 dakika boyunca tutulmuş, daha sonra kendi ekseninde 180° (ters-düz) çevrilip 1 saat daha tutulmuş, bu şekilde istenen kıvam elde edilmiştir. Hazırlanan preparat parafilm ile sıkıca ambalajlanarak buzdolabında saklanmış ve 30 gün sonra görsel olarak incelendiğinde hiçbir değişim gözlenmemiştir.

Preparatta kullanılmak üzere, Antalya–Altınyaka'dan toplanan *Dorystoechas hastata* bitkisinin yapraklarından su distilasyonu ile uçucu yağ elde edilmiştir. Bu metod ile elde edilen uçucu yağın verimi % 3,5 (h/a) olarak bulunmuştur.

Glisirhizik asitin günlük tedavi dozu olan 60-200 mg aralığında kalmak için, preparatta % 7,70975 oranında glisirhizik asit içeren meyan balından 1,5 g kullanılması uygun bulunmuştur. Böylece hazırlanan preparat 115 mg glisirhizik asit içerecek, dolayısıyla günde 1-2 adet tüketilebilecektir. Ancak günde 5 preparattan fazla tüketildiğinde glisirhizik asitin günlük maksimum dozu olan 600 mg aşılmış olacaktır.

Preparatta kullanılan *Dorystoechas hastata* uçucu yağının istenmeyen bileşikler olan α -tuyon ve β -tuyon içermediği, dolayısıyla kullanım açısından güvenli olduğu bilinmektedir. Preparatta uçucu yağ çok az miktarda bulunduğu için, dozaj konusunda

herhangi bir ayarlama gerekli görülmemiştir. Ancak preparat uçucu yağ içerdiği için, sıkıca ambalajlanması ve serin koşullarda saklanması gerekmektedir.

Yapılan formülasyon çalışmalarının sonucunda istenen preparatın hazırlanması için tespit edilen en uygun metot şu şekildedir: 1,5 g meyan balı 50 ml sıcak distile suda çözülür. 2,5 g CMC eklenir, iyice karıştırılır ve karışım 24 saat bekletilir. 0,75 g gliserin, 0,75 g sorbitol ve 15 damla *Dorystoechas hastata* uçucu yağı eklenir. Karışım 11,5 x 3 cm boyutlarındaki özel tasarım metal kaba dökülür, 130 °C'lik etüvde 2 saat 15 dakika ısıtılır, kendi ekseninde 180° (ters-düz) çevrildikten sonra 1 saat daha etüvde tutulur. Preparat parafilm ile hava almayacak şekilde sıkıca ambalajlanır ve buzdolabında saklanır.

Bu şekilde mevcut çalışmayla ülkemizde yaygın olarak yetişen *Glycyrrhiza glabra* L. türünden hareketle sekretolitik ve ekspektoran etkili, kolay yenebilen, hoş bir kıvam ve aromaya sahip bir preparat geliştirilmiştir. Preparatta ülkemizde endemik olarak yetişen *Dorystoechas hastata* bitkisinin uçucu yağı kullanılarak, hem terapötik etki desteklenmiş, hem hoş bir aroma sağlanmış, hem de ürüne ülkemize özgü bir değer kazandırılmıştır. Hazırlanan preparat bitmiş ürün olarak takdim edilmiş olup, endüstriyel ölçekte yapılacak araştırmalarla desteklendikten sonra Türk ilaç sanayiine sunulabilecektir.



Şekil 5-1: Hazırlanan preparat



Glycyrrhiza glabra L. / Şanlıurfa – Kıyas Köyü

(Fotoğraflar: Ecz. S. Buket HEKİMAN)



Dorystoechas hastata Boiss. & Heldr. ex Benth. / Antalya – Altınyaka

(Fotoğraflar: Prof. Dr. Ali H. MERİÇLİ)

KAYNAKLAR

1. Chamberlain DF. *Glycyrrhiza* L. İçinde Davis PH, editor. *Flora of Turkey and the East Agean Islands* Volume III. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1970. pp. 260-261.
2. Blumental M, Goldberg A, Brinckmann J. *Herbal Medicine*. Newton: Integrative Medicine Communications; 2000.
3. Baytop T. Anadolu Meyan Kökü ve Meyan Balı Üzerinde Farmakognostik Araştırmalar. Doçentlik tezi, İstanbul Üniversitesi, 1952.
4. Baytop T. Meyankökünü veren bitkiler hakkında. *Folia Pharmaceutica* 1995; 3: 114-116.
5. Akan H, Balos MM. GAP Bölgesi'nden toplanan meyan kökü taksonunun ihracat durumu, etnobotanik özellikleri ve tıbbi önemi. *Fırat Üniv. Fen ve Müh. Bil. Dergisi* 2008; 20: 233-241.
6. *ESCOP Monographs*. 2nd ed. New York: Thieme; 2003.
7. Baytop T. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi*. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti; 1999.
8. Wichtl M. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Bisset NG, editor. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994.
9. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines*. 3rd ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2007.
10. Tuzlacı E. *Şifa Niyetine*. İstanbul: ALFA Basım Yayım Dağıtım; 2006.
11. *PDR for Herbal Medicines*. 4th ed. Montvale, NJ: Thomson Healthcare Inc.; 2000.
12. Çubukçu B, Ergezen K. Türkiye'nin meyan kökü ve meyan hılasası bakımından dünya ticaretindeki yeri. *Acta Pharm. Turcica* 1988; 30: 3-6.
13. Baytop T. De la composition chimique de la racine et du suc de réglisse d'Anatolie. *Materiae vegetabiles* 1954; 1: 369-371.
14. Başer HC. *Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin İlaç ve Alkollü İçki Sanayilerinde Kullanımı*. İstanbul: İstanbul Ticaret Odası; 1997.
15. Başer HC, Öztürk N. Composition of the essential oil of *Dorystoechas hastata*, a monotypic endemic from Turkey. *J. Essent. Oil Res.* 1992; 4: 369-374.

16. Davis PH, editor. *Flora of Turkey and the East Agean Islands* Volume III. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1970.
17. Aksu Ş. *Glycyrrhiza glabra*. İçinde Demirezer Ö, editor. *Tedavide Kullanılan Bitkiler "FFD Monografları"*. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2007. pp. 117-123.
18. Monder C, Stewart PM, Lakshmi V, Valentino R, Burt D, Edwards CRW. Licorice inhibits corticosteroid 11 β -dehydrogenase of rat kidney and liver: in vivo and in vitro studies. *Endocrinology* 1989; 125: 1046-1053.
19. Kamei J, Nakamura R, Ichiki H, Kubo M, Antitussive principles of *Glycyrrhizae radix*, a main component of the Kampo preparations Bakumondo-to. *Eur J Pharmacol* 2003; 469: 159-163.
20. Kamei J, Saitoh A, Asano T, Nakamura R, Ichihi H, Iiduka A ve ark. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of the antitussive principles of *Glycyrrhizae radix* (licorice), a main component of the Kampo preparation Bakumondo-to (Mai-men-dong-tang). *Eur J Pharmacol* 2005; 507: 163-168.
21. Özkal N, Mitscher LA, Drake S. Türkiye’de yetişmekte olan *Glycyrrhiza glabra* L. varyetelerinin antimikrobiyal etkileri. *Pharmacia* 1984; 24: 105-115.
22. Khayyal MT, El-Ghazaly MA, Kenawy SA, Seif-El Nasr M, Mahran LG, Kaifi YAH ve ark. Anti-ulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plants extracts and their combination. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 2001; 51: 545-553.
23. Bernardi M, D’Intino PE, Trevisani F, Cantelli-Forti G, Raggi MA, Turchetto E ve ark. Effects of prolonged ingestion of graded doses of licorice by healthy volunteers. *Life Sci* 1994, 55: 863-72.
24. Ichikawa T, Ishida S, Sawada Y, Hanano M. Biliary excretion and enterohepatic cycling of glycyrrhizin in rats. *J Pharm Sci* 1986; 75: 672-675.
25. Krähenbühl S, Hasler F, Krapf R. Analysis and pharmacokinetics of glycyrrhizic acid and glycyrrhetic acid in humans and experimental animals. *Steroids* 1994; 59: 121-126.
26. Cantelli-Forti G, Maffei F, Hrelia P, Bugamelli F, Bernardi M, D’Intino P ve ark. Interaction of licorice on glycyrrhizin pharmacokinetics. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 9: 65-68.

27. Terasawa K, Bando M, Tosa H, Hirate J. Disposition of glycyrrhetic acid and its glycosides in healthy subjects and patients with pseudoaldosteronism. *J Pharmacobio-Dyn* 1986; 9: 95-100.
28. Nishioka Y, Kyotani S, Miyamura M, Kusunose M. Influence of time of administration of a Shosaiko-to extract granule on blood concentration of its active constituents. *Chem Pharm Bull* 1992; 40: 1335-1337.
29. Komiyama K, Kawakubo Y, Fukushima T, Sugimoto K, Takeshima H, Ko Y ve ark. Acute and subacute toxicity test on the extract from *Glycyrrhiza*. *Oyo Yakuri* 1977; 14: 535-548.
30. Takahashi K, Shibata S, Yano S, Harada M, Saito H, Tamura Y ve ark. Chemical modification of glycyrrhetic acid in relation to the biological activities. *Chem Pharm Bull* 1980; 28: 3449-3452.
31. Sobotka TJ, Spaid SL, Brodie RE, Reed GF. Neurobehavioral toxicity of ammoniated glycyrrhizin, a licorice component, in rats. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1981; 3: 37-44.
32. Lee HK, Kim YK, Kim Y-H, Roh JK. Effect of bacterial growth-inhibiting ingredients on the Ames mutagenicity of medicinal herbs. *Mutation Res* 1987; 192: 99-104.
33. Ergezen K. Türkiye’de Meyan Kökünün Farmakognozi Yönünden Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1987.
34. TÜİK. 1998-2008 Yılları Meyan Kökü İhracat Bilgileri. İstatistiki Bilgi Talebi. Yayın ve Bilgi Dağıtım Daire Başkanlığı, Ankara.
35. Baytop T. *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü*. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları; 1994.
36. Davis PH, editor. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands Volume VII*. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1998.
37. Hedge IC. *Dorystoechas* Boiss. & Heldr. ex Bentham corr. Bentham. İçinde Davis PH, editor. *Flora of Turkey and the East Aegean Islands Volume VII*. Edinburgh: Edinburgh University Press; 1998. pp. 461-462.
38. Meriçli F, Meriçli AH. The essential oil of *Dorystoechas hastata*. *Planta Medica* 1986; 6: 506.

39. Venturella P, Venturella G, Marino ML, Meriçli AH, Çubukçu B. Phytochemical Investigation of the Labiatae *Dorystoechas hastata*. *Giorn Bot Ital* 1988; 122: 291-294.
40. Ulubelen A, Meriçli AH, Meriçli F. Diterpenes and norditerpenes from the roots of *Dorystoechas hastata*. *Pharmazie* 2004; 59: 301-303.
41. Kantarcı G, Öztürk B, Karabay Yavaşoğlu NÜ, Konyalıoğlu S. Endemik *Dorystoechas hastata* Boiss. & Heldr. ex Benthام uçucu yağının antimikrobiyal, DPPH serbest radikal süpürücü ve antioksidan etkileri üzerine araştırmalar. *Fitomed* 2008; 6: 60.
42. Karagözler AA, Erdağ B, Emek YC, Uygun DA. Antioxidant activity and proline content of leaf extracts from *Dorystoechas hastata*. *Food Chemistry* 2008; 111: 400-407.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Sabiha Buket	Soyadı	Hekiman
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	27.02.1985
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	16814354710
Email	bukethekiman@gmail.com	Tel	0533 242 57 91

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2008
Lise	Notre Dame de Sion Fransız Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Kalite Operasyonları Uzman Yardımcısı	PharmaVision San. Ve Tic. A.Ş.	2010-halen

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	-	-
Fransızca	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi	93.750	-
İspanyolca	Orta	Orta	Orta	-	-

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	82.799	85.227	87.170

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office 2007	İyi
ChemDraw	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 2007-2008 Dönem Birinciliği Ödülü

Homeopati ve Homeopatik İlaçlar. Fitomed 2009; 7: 57-59.

Yaşam Zenginleştirici Tonik Ginseng. Fitomed 2009; 10: 28-36.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Sinema, kayak, tenis, puzzle.

