



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



**PIYASADA SATILAN FOLIA MELISSAE DROG  
ÖRNEKLERİ ÜZERİNDE KALİTE KONTROL  
ÇALIŞMALARI**

**Yüksek Lisans Tezi**

Ayşegül KARADENİZ

Farmakognozi Anabilim Dalı

İZMİR  
2019

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**PİYASADA SATILAN FOLIA MELISSAE DROG  
ÖRNEKLERİ ÜZERİNDE KALİTE KONTROL  
ÇALIŞMALARI**

Yüksek Lisans Tezi

Ayşegül KARADENİZ

Danışman  
Prof. Dr. Gülen İrem KAYA

Farmakognozi Anabilim Dalı  
Fitoterapi Tezli Yüksek Lisans Programı


İZMİR  
2019

## Tez Deęerlendirme Kurulu Üyeleri

(Adı Soyadı)

(İmza)

**Başkan** : Prof.Dr. G.İrem KAYA

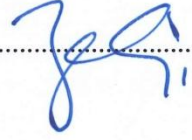


(Danışman)

**Üye** : Prof.Dr. Nehir SOMER



**Üye** : Doç.Dr. Zeki HAZNEDAROĞLU



Yüksek Lisans Tezinin Kabul Edildięi Tarih: ..... 22.08.2019 .....

## Önsöz

Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fitoterapi eğitimime 2012 yılında başladım. Bir yıl boyunca yüksek lisans derslerini tamamladım. Sonraki yıl tez danışmanım Prof.Dr.Gülen İrem Kaya ile tez konuma karar verdik.‘Piyasada satılan Folia Melissaе drog örnekleri üzerindeki kalite kontrol çalışmaları’ isimli tez çalışmamı başlarken Türkiye’nin çeşitli illerinden ve çeşitli firmalardan drog örnekleri temin ettim. Sonrasında hızla laboratuvar çalışmalarına başladım. Eş zamanlı olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi’nde çalıştığımдан, laboratuvar çalışmalarım uzun bir sürece yayıldı ve 2015 yılında bitebildi. Bu süreçte evlendim ve bir yıl sonra hamile kaldım, doğum yaptım. O nedenle tezimin yazım aşamasına uzun bir ara vermek zorunda kaldım. Değerli hocam Prof.Dr. Gülen İrem Kaya’nın motivasyonu ve büyük destekleri sayesinde tezimi tamamladım. Çalışmalarımın ve sonuçlarının eczacılık bilimi adına faydalı olmasını diliyorum.

İzmir, 31.07.2019

Ayşegül KARADENİZ

## Özet

### Piyasada Satılan Folia Melissa Drog Örnekleri Üzerinde Kalite Kontrol Çalışmaları

*Melissa officinalis* L. (oğul otu) yatıştırıcı, gaz giderici, midevi ve terletici olarak yıllardır halk arasında kullanılmakta olup, bu kullanımları deneysel olarak da kanıtlanmıştır. Bitkinin taze veya kurutulmuş yapraklarından hazırlanan ekstreleri içeren fitoterapötikler sinirsel gerginliğe bağlı uykusuzluğun tedavisinde ve sedatif olarak kullanılmaktadır.

Yapraklarındaki başlıca sekonder metabolitlerden biri olan rozmarinik asit (hidroksisinnamik asit türevi), *M. officinalis* için belirleyici bir bileşiktir. Avrupa Farmakopesi 6.0'da yer alan monografında verilen yöntemde droğun içermiş olduğu toplam hidroksisinnamik asit yüzdesi rozmarinik asit üzerinden hesaplanmıştır. Aktar'dan ve eczanelerden alınan örneklerin Avrupa Farmakopesi 6.0'da belirtilen analizlere uygunluğu araştırılmıştır.

Bu amaçla örnekler üzerinde kurutma kaybı ve total kül tayini yapılmıştır. Kurutma kaybı %8.513-16.528 ve total kül değerleri %8.408-11.333 değerleri arasındadır. Avrupa Farmakopesi 6.0'a göre spektrofotometrik yöntem ile rozmarinik asit üzerinden toplam % hidroksisinnamik asit değerleri hesaplanmış ve 4.449-12.969 aralığında bulunmuştur. Drog örnekleri üzerinde ayrıca İTK ile bir karşılaştırma yapılmış ve antioksidan aktivite tayini için ise DPPH radikalini süpürücü etkisi araştırılmıştır. Standart olarak askorbik asidin kullanıldığı bu çalışmada EC<sub>50</sub> değerlerinin 10.60-19.10 µg/ml arasında olduğu tespit edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Folia Melissa, Avrupa Farmakopesi Analizi, İTK, Antioksidan Aktivite, Rozmarinik asit

## Abstract

### Quality Control Studies On Commercial Folia Melissa Samples

*Melissa officinalis* (lemon balm) has long been used as sedative, carminative, sudorific and stomachic in folk medicine and these effects have been proved experimentally. The phytotherapeutics, containing the extracts prepared from fresh or dried leaves are utilized as sedative and in the treatment of insomnia due to nervousness.

Rosmarinic acid (hydroxycinnamic acid derivative), which is one of the main secondary metabolites in the leaves, is used as a marker compound for *M. officinalis*. In the monograph of European Pharmacopoeia, the percentage of total hydroxycinnamic acid derivatives of the drug is calculated over rosmarinic acid. The suitability of the samples obtained from herbalist and pharmacists were investigated according to the analyzes described in European Pharmacopoeia 6.0. In this context, drying loss and total ash were determined. Drying loss values found to be between 8.513-16.528% and total ash values between 8.408-11.333%. Total waste hydroxycinnamic acid percentage was calculated based on rosmarinic acid by a spectrophotometric method according to European Pharmacopoeia 6.0 and found in the range of 4.449-12.969.

Drug samples were also compared with TLC and the scavenging effect of DPPH radical was investigated in the antioxidant activity assay. In this study using ascorbic acid as a standard, EC<sub>50</sub> values were found to be between 10.60- 19.10 µg/ml.

**Keywords:** Folia Melissa, European Pharmacopoeia Analysis, TLC, Antioxidant Activity, Rosmarinic acid

## İçindekiler

Önsöz.....	II
Özet.....	III
Abstract.....	IV
İçindekiler.....	V
Çizelge Dizini.....	VII
Şekiller Dizini.....	VIII
Kısaltma Listesi.....	IX
Giriş.....	1
Genel Bilgiler .....	3
2.1 Botanik Bilgiler .....	3
2.1.1 Labiatae familyasının Genel Özellikleri .....	3
2.1.2 <i>Melissa officinalis</i> L.....	4
2.2. Kimyasal Bileşimi.....	4
2.3 Biyolojik Aktivite Çalışmaları .....	4
2.3.1. Antioksidan Aktivite.....	4
2.3.2. Antiviral Etki.....	5
2.3.3. Antibakteriyel ve Antifungal Etki.....	5
2.3.4. Sedatif Etki.....	6
2.3.5. Demans ve Alzheimer Hastalığı Üzerine Etki.....	6
2.4. Kalite Kontrol Çalışmaları.....	7
2.4.1. Rosmarinik Asit Üzerinden Hesaplanmış Total Hidroksisinnamik Asit Türevlerinin Miktar Tayini.....	7
Gereç ve Yöntem .....	9
3.1 Bitkisel Materyal .....	9
3.2 Yöntem .....	10
3.2.1. Kurutmada Kayıp Miktar Tayini.....	10

<b>3.2.2.Total Kül Miktar Tayini .....</b>	<b>10</b>
<b>3.2.3. Spektrofotometrik Olarak Rosmarinik Asit Üzerinden Hesaplanmış Total Hidroksisinnamikasit Türevlerinin Miktarı Tayini.....</b>	<b>10</b>
<b>3.2.4. Droğların İnce tabaka Kromatografisi (İ.T.K) ile Saflık Kalite Kontrolü.....</b>	<b>10</b>
<b>3.2.4.1. Örnek ve Standart Çözeltilerinin Hazırlanışı.....</b>	<b>11</b>
<b>3.2.4.2. İ.T.K. Kontrol Çalışmaları.....</b>	<b>11</b>
<b>3.2.5. Antioksidan Aktivite Tayini.....</b>	<b>12</b>
<b>Bulgular.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1 Kalite Kontrol Çalışmalarına Ait Bulgular .....</b>	<b>13</b>
<b>4.1.1.Kurutmada Kayıp (Nem, Su) Miktar Tayini.....</b>	<b>13</b>
<b>4.1.2.Total Kül Miktar Tayini.....</b>	<b>14</b>
<b>4. 2. Spektrofotometrik Olarak Rosmarinik Asit Üzerinden Hesaplanmış Total Hidroksisinnamikasit Türevlerinin Miktar Tayini.....</b>	<b>19</b>
<b>4.3. Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları.....</b>	<b>21</b>
<b>Tartışma.....</b>	<b>23</b>
<b>Sonuç ve Öneriler.....</b>	<b>24</b>
<b>Kaynaklar .....</b>	<b>25</b>
<b>Teşekkür.....</b>	<b>29</b>
<b>Özgeçmiş.....</b>	<b>30</b>

## Çizelge Dizini

<b>Çizelge 1</b> : A <sub>karişik</sub> Örneğinde Yapılan Kurutmada Kayıp Miktar Tayini Sonuçları.....	13
<b>Çizelge 2</b> : A <sub>temiz</sub> Örneğinde Yapılan Kurutmada Kayıp Miktar Tayini Sonuçları.....	13
<b>Çizelge 3</b> : B Örneğinde Yapılan Kurutmada Kayıp Miktar Tayini Sonuçları.....	14
<b>Çizelge 4</b> : C Örneğinde Yapılan Kurutmada Kayıp Miktar Tayini Sonuçları.....	14
<b>Çizelge 5</b> : D Örneğinde Yapılan Kurutmada Kayıp Miktar Tayini Sonuçları.....	15
<b>Çizelge 6</b> : A <sub>karişik</sub> Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	16
<b>Çizelge 7</b> : A <sub>temiz</sub> Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	16
<b>Çizelge 8</b> : B Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	16
<b>Çizelge 9</b> : C Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	16
<b>Çizelge 10</b> : D Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	17
<b>Çizelge 11</b> : A <sub>karişik</sub> Örneğinde Yapılan Total Hidroksisinnamikasit Türevlerinin Miktar Tayini Sonuçları .....	19
<b>Çizelge 12</b> : A <sub>temiz</sub> Örneğinde Yapılan Total Hidroksisinnamikasit Türevlerinin Miktar Tayini Sonuçları.....	19
<b>Çizelge 13</b> : B Örneğinde Yapılan Total Hidroksisinnamikasit Türevlerinin Miktar Tayini Sonuçları.....	19
<b>Çizelge 14</b> : C Örneğinde Yapılan Total Hidroksisinnamikasit Türevlerinin Miktar Tayini Sonuçları .....	20
<b>Çizelge 15</b> : D Örneğinde Yapılan Total Hidroksisinnamikasit Türevlerinin Miktar Tayini Sonuçları .....	20
<b>Çizelge 16</b> : A <sub>Karişik</sub> Örneği için Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları (µg/ml).....	21
<b>Çizelge 17</b> : A <sub>Temiz</sub> Örneği için Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları (µg/ml).....	21
<b>Çizelge 18</b> : B Örneği için Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları (µg/ml).....	21
<b>Çizelge 19</b> : C Örneği için Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları (µg/ml).....	22
<b>Çizelge 20</b> : D Örneği için Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları (µg/ml).....	22
<b>Çizelge 21</b> : Standart Askorbik Asit ile Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları.....	22

## Şekiller Dizini

<b>Resim 1.</b> Folia Melissaee.....	9
<b>Resim 2.</b> İTK plağının Anisaldehyt-sülfürük asit revelatör püskürtölüp, ısıtıldıktan sonra çekilen fotoğrafı.....	18



## Kısaltma Listesi

CMAI . Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri

DPPH: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil

EC<sub>50</sub> : Etkin konsantrasyon

GC-MS: Gas Kromatografisi-Kütle Spektroskopisi

İTK: İnce Tabaka Kromatografisi

YPSK: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

YPİTK :Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi



## Giriş

*Melissa officinalis* L. (Labiatae) 2000 yılı aşkın süredir bilinip kullanılan kokulu şifalı bir bitkidir. İngilizce lemon balm, türkçe oğul otu, kovanotu, limon nanesi, melisaotu isimleriyle tanınır. Tıbbi olarak kullanılan kısmı yapraklarıdır. (Baytop, 1999).

“Melissa” kelimesi, Yunan 'melitos'tan geliyor, bu kelime bal ve arılara ilgiyi ifade eder. Dioscorides'in “*Materia Medica*” isimli eserinde, *Melissa officinalis* (melissophullon) dekoksiyonunun akrep sokmalarına ve diş ağrısına karşı kullanıldığı belirtilmiş, ayrıca kadınların menstrüasyon döneminde banyo olarak kullanmaları tavsiye edilmiştir (Diascorides, 2000). İbn-i Sina'nın “*El-Kanun fi't-Tib*” adlı eserinde ise oğulotu, “Bazrenbuyeh” adıyla geçmekte; “bütün balgam cinsi hastalıklarla sevdavi hastalıklar üzerine etkilidir, ağız kokusuna iyi gelir, sevdavi kaşıntılarına iyi gelir, beyindeki tıkanıkları ve nefes darlığını giderir, kalbi ferahlatır, sindirim için uygundur ve hiçkırığa hayırlıdır” şeklinde ifadelerle etkileri belirtilmiştir (Kahya, 2000).

Bu bitkinin yaprakları Avrupa'da uzun yıllardır lezzet vermek için yemek pişirmede yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu bitki aynı zamanda zihinsel engellilerin tedavisinde yer almaktadır. Kardiyovasküler ve solunum problemleri, çeşitli kanserle, hafıza arttırıcı, kardiyotonik, anti-depresan, uyku yardımcısı ve panzehir olarak kullanımından da bahsedilmektedir.(Dastmalchi ve diğerleri, 2008)

Ülkemizde Anadolu'nun kenar kısımlarında ve Akdeniz bölgesinde yayılış gösteren bir bitki olan *Melissa officinalis* L. (Labiatae) (oğulotu) bitkisinin yapraklarının kurutulmasıyla elde edilen Folia Melissa droğu, halk arasında genelde infüzyonu halinde yatıştırıcı, midevi, gaz söktürücü, terletici ve antiseptik etkileriyle kullanılmaktadır (Başer, 2009, Baytop, 1999, Bisset 1994). 1984'ten beri, *M. officinalis* “*The Komisyon E Monographs*”da yer almıştır (Blumenthal, 1998). Dahili olarak çay, kuru ve sıvı ekstre, tentür ve diğer galenik preparatları halinde sinirsel uyku problemleri, tedirginlik, huzursuzluk, asabiyet durumlarında ve fonksiyonel gastrointestinal sistem şikayetlerinde kullanılır. Haricen topikal olarak %1 'lik liyofilize sulu ekstre içeren (70:1) kremi “*Herpes labialis*”in neden olduğu rahatsızlıkların tedavisinde kullanılır (Koytchev ve ark1999)

*M. officinalis* üzerinde yapılmış olan fitokimyasal çalışmalar, bitkinin hidroksisinnamik asit türevi, flavonoid, uçucu yağ, tanen ve terpenik yapıda sekonder metabolitler içerdiğini ortaya koymuştur (Carnat ve ark 1998, Mencherini ve ark 2007, Dastmalchi ve ark 2008). *M. officinalis* yapraklarında bulunan hidroksisinnamik asit türevi olan rozmarinik asit, bu bitki için biyobelirteç (belirleyici bir bileşik) olarak kabul edilmekte olup (WHO) antiviral, antibakteriyel, antioksidan ve antienflamatuvar gibi birçok biyolojik aktiviteye sahiptir (Petersen ve ark 2003).

Bu bitki ülkemizde hem iç piyasada pazarlanan, hem de ihracatı yapılan bitkilerden biridir (Zeybek, 1987).

Bu araştırmamızın amacı ülkemizde aktarlarda ve eczanelerde satılan fitoterapi açısından önemli bir yeri olan oğulotu (*Melissa officinalis*) yapraklarının, Avrupa farmakopesi'nde bulunan *Melissae folium* (Oğulotu yaprağı) monografına uygunluğunun araştırılması, sonuçların karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.

## Genel Bilgiler

### 2.1.Botanik Bilgiler

#### 2.1.1. Bitkinin Yayılışı

*Melisa officinalis* dünyada Avrupa'nın güneyinde, Asya ve Kuzey Amerika'da doğal olarak yetişmektedir. (Simon ve ark., 1984; Ceylan, 1997)

Türkiye'de Akdeniz bölgesinde doğal yayılım göstermektedir. *Melisa officinalis*'in üç alt türü (*officinalis*, *altissima*, *inodora*) Türkiye'de doğal olarak yetişmektedir. Tıbbi değeri olan *Melisa officinalis* subsp. *officinalis* ülkemizde özellikle Bursa, Bilecik, Bolu, İstanbul, Ankara, Amasya, Samsun, Kütahya, Malatya, Tunceli ve Muğla illerinde doğal yayılış göstermektedir. *M. officinalis* bitkisi orman alanları, makilerin yetiştiği bölgeler, kayalık yamaçlar ve yarıklar, akarsu kenarları, boş ve ıssız araziler, yol kenarlarında 1800 m yüksekliğe kadar yetişmektedir (Mill, 1982; Baytop, 1984).

#### 2.1.2.Labiatae (Lamiaceae) Familyasının Genel Özellikleri

Yeryüzünde 200 kadar cins ve 3200 tür ile temsil edilen bu familyanın 45 cins ve 550 türü yurdumuzda yetişir. Bu familya bitkileri genel olarak otsu bitki veya çalı formundadır, salgı tüyleri taşır ve uçucu yağ içerir. Familya için karakteristik özellikler, gövde dört köşeli, yapraklar çoğu zaman basit, bazen parçalı ve dekussat dizilişlidir, çiçekler her nodusta vertisillastrum durumundadır; zigomorf ve bilabiattır. Labiatae tipi salgı tüyü taşır. Bu tüyler uçucu yağ içerir, tek sap, 8 baş hücreli olup pul şeklindedir. Hermafrodit olan çiçeklerde kaliks 5 loblu kalıcı, bazen bilabiat, korolla bilabiat, üst dudak bazen eksiktir. Stamen 4 tane, çoğu zaman didinamdır, bazen 2 stamen bulunur. Ovaryum 2 karpelden meydana gelmiş, 4 gözlü ve üst durumludur, her gözde bir ovül bulunur, stilus ginobaziktir. Meyve 4 nukstan meydana gelen bir şizokarptır (Tanker, 2007).

### 2.1.3. *Melissa L.* Cinsinin Genel Özellikleri

*Melissa* cinsi bitkileri, çok yıllık bitkilerdendir. Vertisillatları tek yönlü, çiçekli yaprakların koltuk kısımlarında birkaç veya birçok çiçeklenme, kaliks tüpsü kampanulat, 13 damarlı, 2 dudaklı; üst dudak basık, 3 dişlidir, (orta diş Türkiye türlerinde genellikle yoktur), alt dudak yarık; boğaz kısmında  $\pm$  tüyler eksiktir. Korolla 2 dudaklı olup, tüp kavisli, orta kısmın üzerinden başlayarak genişler; üst dudak dik veya hafif kukuletalı olup, emerginat, alt 3 lobludur. Stamenleri 4 ve korolla içinde, yaysı ve birbirine yönelmiştir; anter tekaları ayrıdır. Stilus boyları aşağı yukarı eşit olup, nukslar pürüzsüzdür. (Mill,1982).

### 2.1. Kimyasal Bileşimi

Ana bileşenleri olarak hidroksisinnamik asit türevleri (%4-7) taşır. Rosmarinik asit ve daha az miktarlarda olmak üzere p-kumarinik, kafeik ve klorojenik asitler bu grup bileşiklerin temel bileşenleri olarak kabul edilir. Ayrıca %0.02-0.37 oranında uçucu yağ içerir. Uçucu yağın temel bileşenleri, sitronellal, sitral (*E* ve *Z*), sitronellool,  $\beta$ -karyofilen, germakren D ve  $\beta$ -karyofilen oksit olarak tespit edilmiştir (Kittler ve ark. 2018). Droğta ayrıca benzoik asitler, flavonoidler; triterpenler ve fenilpropanoit glikozitleri de bulunmaktadır (Dastmalchi ve ark., 2008).

### 2.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

#### 2.3.1. Antioksidan Aktivite

*M. officinalis* yapraklarından elde edilen uçucu yağın DPPH radikallerine karşı radikal süpürücü kapasitesi incelenmiştir. Uçucu yağ bileşenlerinin tayini için İTK ve GC-MS analizleri yapılmıştır. En etkin bileşiklerin sitral, sitronellal, izomenton, menton ile  $\beta$ -karyofillen olduğu saptanmıştır. Uçucu yağın DPPH radikaline karşı

güçlü bir radikal süpürücü etki'ye (IC<sub>50</sub> 7.58 µg/ml) sahip olduğu bulunmuştur (Mimica ve ark 2004).

*Melissa officinalis* bitkisine ait kuru ekstre ve farklı fraksiyonlarının antioksidan aktivite potansiyellerinin ölçüldüğü bir çalışmada, DPPH radikalini süpürücü etkisinin kuru ekstere için IC<sub>50</sub> değeri 379.98 µg/ml olduğu saptanmıştır (Pereira ve ark., 2014). Diğer bir çalışmada *Melissae officinalis* etanol ekstresi antioksidan aktivite potansiyeli DPPH yöntemi ile değerlendirilmiş ve sonuç olarak IC<sub>50</sub> değeri 65.14 µg/ml olarak bulunmuştur (Benedec ve ark., 2015).

*Melissa officinalis* bitkisinin kimyasal kompozisyonunun ve in vitro antioksidan aktivitesinin çalışıldığı bir diğer çalışmada, bitkinin yaprakları sulu etanol ile orta basınçlı sıvı-katı ekstraksiyonuna tabi tutulmuş ve ekstrenin antioksidan kapasitesi farklı yöntemlerle hesaplanmıştır. DPPH radikale karşı süpürücü etkisi IC<sub>50</sub> değeri 134.16 µg/ml olarak bulunmuştur (Dastmalchi ve ark., 2008).

### **2.3.2. Antiviral Etki**

*Melissa officinalis* yapraklarının sulu ekstresi “*Herpes simplex*” virüs tip 2’yi, “*influenza virüs A2 (Manheim 7)*” ve “*Vaccinia virüs*” in vitro olarak inhibe etmiştir (ESCOP 2003). Yine *Melissa officinalis* yapraklarının sulu alkollü ekstresinin , Vero hücreleri üzerinde HSV-2 virüs tipine (Mazanti 2008) karşı antiviral etkinliği tespit edilmiştir (Mazanti ve ark., 2008) .

*Melissa officinalis* uçucu yağının da “*Herpes simplex*” virüsü üzerine inibe edici etkisi in vitro ortamda incelenmiş, çok düşük konsantrasyonlarda bile (% 0.0004 ve 0.00008 dilüsyonlarda) HSV-1 ve HSV-2 virüsüne karşı güçlü antiviral aktivite tespit edilmiştir (Schnitzer ve ark., 2008).

### **2.3.3. Antibakteriyel ve Antifungal Etki**

Kültürü suretiyle yetişen *M. officinalis* bitkisinden elde edilen uçucu yağın antibakteriyel etkinliği, çukur agar difüzyon yöntemi ile incelenmiştir. İncelenen bütün bakteri suşlarına karşı uçucu yağın değişen seviyelerde antibakteriyel aktivitesi ortaya çıkmıştır. Aynı çalışmada uçucu yağın, *Trichophyton tonsurans*

mantarına karşı antifungal aktiviteside araştırılmış, uçucu yağın (MFC=15 µl/ml) standard olarak kullanılan antifungal bir ilaç olan bifonazole yakın düzeyde antifungal aktivite gösterdiği bulunmuştur (Mimica ve ark, 2004).

#### **2.3.4. Sedatif Etki**

10 erkek, 8 kadın toplam 18 sağlıklı gönüllünün katıldığı, çift körlü, plasebo kontrollü, randomize, çapraz kontrollü bir çalışmada kişilere iki farklı doz(300 mg, 600 mg) *M. officinalis* standart ekstresi ile plasebo araya 7 günlük temizlenme süreleri verilerek,

ayrı günlerde verilmiştir. Gönüllülerin duygusal değişimi özel bilgisayar destekli bir alet “*DISS Battery*” doz öncesi ve doz verildikten 1 saat sonra ölçülmüş, sonuçlar değerlendirilmiştir. 600 mg *M. officinalis* standart ekstresi dozu belirgin bir miktarda olumsuz duygulanma durumunu düzeltirken, (sakinlik hali artmış, tetikte olma hali azalmıştır). Ancak 300 mg doz uygulandığında ise duygusal durum ölçümlerinde hiçbir değişiklik görülmemiştir (Kennedy 2004).

#### **2.3.5. Demans ve Alzheimer Hastalığı Üzerine Etki**

Ulusal Sağlık Servisi'nde (İngiltere) şiddetli demans bağlamında klinik olarak önemli ajitasyona sahip bakım tesislerinde yaşayan yetmiş iki kişiye, *Melissa* esansiyel yağı (N = 36) veya plasebo (ayçiçek yağı) (N =36 ) ile aromaterapi uygulaması yapıldı. Aktif tedavi veya plasebo yağı bir baz losyon ile birleştirildi ve bakım personeli tarafından günde iki kez hastaların yüzlerine ve kollarına uygulandı. Klinik olarak anlamlı ajitasyonda (Cohen-Mansfield Ajitasyon Envanteri [CMAI]) ve yaşam kalitesi endekslerinde (sosyal olarak çekilmiş harcanan zaman yüzdesi ve yapıcı faaliyetlere katılan zaman yüzdesi, Demans Bakım Haritalaması ile ölçülen) 2 grup arasında karşılaştırıldı. 4 haftalık tedavi süresini 71 hasta tamamladı. Önemli bir yan etki gözlenmedi. Aktif tedavi grubunun %60'ı (21/35) ve plasebo ile tedavi edilen grubunun % 14'ü (5/36) CMAI skorunda% 30'luk bir azalma yaşadı. Genel olarak ajitasyonda (CMAI skorunda) *Melissa* uçucu yağı alan hastalarda %35 ve plasebo ile tedavi edilenlerde % 11 gelişim skoru izlenmiştir.Yaşam kalitesi

endekslerinde de melisa uçucu yağı alan kişilerde anlamlı olarak daha fazla iyileşmiştir. (Ballard 2002)

Hafif-orta şiddette 42 Alzheimer hastası dört ay süresince *M. officinalis* veya plasebo ile tedavi edilmiştir. *M. officinalis* kullanan hastalarda kognitif fonksiyonların plaseboya göre daha iyi olduğu saptanmıştır. Ayrıca melisa hastalardaki ajitasyonu da belirgin bir şekilde azaltmıştır. Bu sonuç bitkinin halk arasında kaygı durumlarının tedavisinde kullanılışı ile uyum göstermektedir. (Izzo ve ark., 2007).

## **2.4. Kalite Kontrol Çalışmaları**

### **2.4.1. Rosmarinik Asit Üzerinden Hesaplanmış Total Hidroksisinnamik Asit Türevlerinin Miktar Tayini**

*Melissa* türlerinin yer aldığı Labiatae familyasının en çok çalışılan fitokimyasalları, hidroksisinnamik ve hidroksibenzoik asit türevleri olan fenolik asitler vardır. Bunların insan sağlığı üzerinde, serbest radikal süpürücü etki, enzimatik reaksiyonları düzenleme görevleri gibi pek çok yararları vardır (Rice-Evans ve ark., 1996).

Folia Melissae droğunun kalitesini belirlemede önemli bir kriter hidroksisinnamik asit içeriğinin miktarının tayin edilmesidir. *Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda* droğun içerdiği toplam hidroksisinnamik asit spektrofotometrik yöntemlerle tayin edilmiştir. Bu sonuçlara göre yaprakların rozmarinik asit üzerinden hesaplanmış %11 total hidroksisinnamik asit içerdiği saptanmıştır. YPSK yöntemiyle yapraklarda %4.1 oranında rozmarinik asit varlığı saptanmıştır (Carnat ve ark., 1998). Bir diğer çalışmada spektrofotometrik yöntem ile rozmarinik asit üzerinden toplam yüzde hidroksisinnamik asit değerleri, doğadan toplanan Folia Melissae örneklerinde %10.12 ve kültüre alınmış örneklerde ise % 8.45 olarak bulunmuştur. Yüksek Performanslı İnce Tabaka Kromatografisi yöntemi kullanılarak yapılan tayinde ise rozmarinik asit yüzdeleri doğadan toplanan örnekte % 3.4 ve kültüre alınmış örnekte ise % 7.2 olarak tayin edilmiştir (İşman, 2010).

Bir başka çalışmada, Slovakya'da yetişen *M. officinalis*'in YPSK ile analizi yapılmıştır. Metanolsu (60:40) karışımının en etkili ekstraksiyon çözücüsü olduğu saptanan yöntemde, ekstredeki fenolik asitlerin verimleri şöyledir: rozmarinik asit 17.03 mg/g, kafeik asit 1.99 mg/g ve protokateşik asit 0.041 mg/g (Caniova ve ark., 2001; Karasova ve ark., 2005).



## Gereç ve Yöntem

### 3.1.Bitkisel Materyel

Bu çalışmada piyasada satılan 4 ayrı örnek (farklı illerdeki baharatçılardan temin edilmiş örnekler ile eczanelerde satılan markalı ürünler) A,B,C,D adı altında kodlanmış, bunlardan A kodlu ürünün sap kısmı çok miktarda olduğundan, sap kısımlarından ayrılarak; A<sub>karişik</sub> ve A<sub>temiz</sub> olarak iki defa incelenmiştir.

A: Malatya’da bir baharatçıdan temin edilmiştir.

A<sub>karişik</sub>: Saplarından ayrılmadan incelenmiştir.

A<sub>temiz</sub>: Saplarından ayrılarak incelenmiştir.

B: “*Nutraxin*” firmasının eczanelerde satılan drogları

C: “*Fitomed*” firmasının eczanelerde satılan drogları

D: İstanbul’da Mısır Çarşısı’ndaki bir baharatçıdan temin edilmiştir.



**Resim 1.** Folia Melissa

## **3.2. Yöntem**

Örnekler üzerinde Avrupa Farmakopesine 6.0 (European Pharmacopeia, 2007) uygun olarak, gravimetrik yöntem ile nem, total kül ve spektrofotometrik olarak rosmarinik asit üzerinden hesaplanmış total hidroksisinnamikasit türevlerinin miktarı tayin edilmiştir.

### **3.2.1. Kurutmada Kayıp (Nem, Su) Miktar Tayini Yöntemi:**

Deney şartlarında önceden sabit ağırlığa getirilen cam nem miktar kabı içerisine tam olarak tartılan drog, 100–105 °C lik etüvde yaklaşık bir saat süre ile tutulur. Etüvden çıkarıldıktan sonra, desikatörde soğutularak tartılır. Tartma işlemlerine, sabit vevne gelinceye kadar devam edilir.

### **3.2.2. Total Kül Miktarı Tayini**

Drog, deney şartlarında önceden sabit ağırlığa getirilmiş olan porselen kroze içerisine tam olarak tartılır. Sonra sıcaklığı 600 °C olan fırına konulur ve drog yaklaşık bir saat süreyle yakılır. Bu süre sonunda kroze desikatöre alınıp soğutulur ve tartılır. Yakma, soğutma ve tartma işlemlerine, külü içeren krozenin ağırlığı sabit vevne gelinceye kadar devam edilir.

### **3.2.3. Spektrofotometrik Olarak Rosmarinik Asit Üzerinden Hesaplanmış Total Hidroksisinnamikasit Türevlerinin Miktarı Tayini**

Stok solüsyon hazırlamak üzere 0.200 g toz drog 190 ml etanol (%50 v/v) ile su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 30 dk kaynatıldı. Soğumaya bırakıldı ve süzüldü. Süzgeç kağıdı 10ml etanol ile mümkün olduğunca temizlendi. Filtrat etanol (%50 v/v) ile 200ml'ye tamamlandı.

Stok solüsyondan 1 ml solüsyon bir test tübüne alındı. Üzerine 2ml 0.5M hidroklorik asit; 2 ml, 10g sodyum nitrit ve 10 g sodyum molibdat'ın 100 ml suda hazırlanan

çözeltisi; 2 ml dilüe sodyum hidroksit (% 8.5) ilave edildi. Çözelti distile su ile 10 ml'ye tamamlandı, çalkalanarak test solüsyonu hazırlandı.

505 nm'de spektrofotometrik ölçüm yapılarak, hidroksisinnamik asit türevlerinin yüzde içeriği rosmarinik asit üzerinden (%)= $A \times 5/m$  formülü ile hesaplandı (European Pharmacopeia, 2007).

$A=505$  nm'de ölçülen absorbans

$m=$  örnek miktarı g olarak

### **3.2.4. Drogların İnce tabaka Kromatografisi (İ.T.K) ile Saflık Kalite Kontrolü**

#### **3.2.4.1. Örnek ve Standart Çözeltilerinin Hazırlanışı**

0,5 g toz drog 5 ml diklormetan ile bir kapsülde karıştırıldı, su banyosunda bir süre yoğunlaştırıldı. Cam pamuğu ve susuz sodyum sülfat kullanılarak süzüldü. Bakiye 2 ml diklormetan ile yıkandı. Filtrat su banyosunda kuruluğa kadar uçuruldu ve 0.1 ml etilasetat da çözüldü, ve İTK plağı üzerine bant şeklinde uygulandı. (Egon Stahl, 1981). Standart olarak sitral çözeltisi kullanıldı. Standart madde de toluol'de çözünerek bant şeklinde uygulandı.

#### **3.2.4.2. İ.T.K. Kontrol Çalışmaları**

Farklı drog örneklerinden elde edilen ekstreler ile standartlara ait çözeltiler hazır kromatografi plağına (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 20 cm x 20 cm, Merck) uygulandı. Kromatografi plağı ekstre ve standart maddeler için ön deneylerle saptanmış uygun çözücü sisteminde sürüklendi.

Plak kromatografi tankından çıkarıldıktan sonra, anisaldehit-sülfürik asit revalatör çözeltisi püskürtülerek, ısıtıldı ve fotoğrafı çekildi.

### 3.2.5. Antioksidan Aktivite Tayini Yöntemi

Folia Melissaе drog örneklerinin farklı konsantrasyonlarda metanol ekstreleri hazırlanmıştır. Antioksidan aktivite tayini için uygun olan konsantrasyonları bulmak için ön denemeler yapılmış ve (2.5-100µg/mL) arası uygun görülmüştür. Ekstrenin 6 farklı konsantrasyon'da çözeltisi hazırlanmıştır. Çalışmalar 3 ekstreten 3'er paralel olarak yürütülmüştür.

2.5 ml ekstre üzerine 0.3 mM metanollü DPPH (2,2-diphenyl-2-picrylhydrazyl) çözeltisinden 1 ml konuldu. 30 dakika bekletildikten sonra 517 nm dalga boyunda absorpsiyon ölçülerek % DPPH inhibisyonu hesaplandı (Brand-Williams, 1995)

$$\% \text{ EC} = 100 - \left[ \frac{(\text{Abs örnek} - \text{Abs boş}) \times 100}{\text{Abs kontrol}} \right]$$

Abs örnek: Farklı konsantrasyondaki ekstrelerin, DPPH ilavesinden sonraki absorpsiyon değeri

Abs boş: Ekstre'nin metanol deki çözeltisinin absorpsiyon değeri

Abs kontrol: Metanol ve DPPH ile hazırlanan çözeltinin absorpsiyon değeri

GraphPad Prism 5.03 programı kullanılarak EC<sub>50</sub> değeri hesaplandı.

Standart madde olarak askorbik asit kullanıldı.

## Bulgular

### 4.1.Kalite Kontrol Çalışmalarına Ait Bulgular

#### 4.1.1.Kurutmada Kayıp (Nem, Su) Miktar Tayini

A<sub>karışık</sub>, A<sub>temiz</sub>, B, C, D kodlu örnekler üzerinde ayrı ayrı olmak üzere üç paralel deney yapıldı. Bu deneylerde elde edilen sonuçlar aşağıda yer almaktadır.

**Çizelge 1: A<sub>karışık</sub> Örneğinde Yapılan Kurutmada Kayıp Miktar Tayini Sonuçları**

Drog Miktarı (g)	% Kurutmada Kayıp
1.0001	12.228
1.0001	12.108
1.0001	11.908
<b>Ortalama ± SD: 12.082 ± 0.161</b>	

**Çizelge 2: A<sub>temiz</sub> Örneğinde Yapılan Kurutmada Kayıp Miktar Tayini Sonuçları**

Drog Miktarı (g)	% Kurutmada Kayıp
0.9999	10.461
0.9999	10.531
1.0004	10.285
<b>Ortalama ± SD: 10.425 ± 0.126</b>	

**Çizelge 3: B Örneğinde Yapılan Kurutmada Kayıp Miktar Tayini Sonuçları**

<b>Drog Miktarı (g)</b>	<b>% Kurutmada Kayıp</b>
1.0002	8.458
1.0011	8.460
1.0021	8.621
<b>Ortalama ± SD: 8.513 ± 0.093</b>	

**Çizelge 4 : C Örneğinde Yapılan Kurutmada Kayıp Miktar Tayini Sonuçları**

<b>Drog Miktarı (g)</b>	<b>% Kurutmada Kayıp</b>
1.0001	16.858
1.0001	16.368
1.0000	16.360
<b>Ortalama ± SD: 16.528 ± 0.285</b>	

**Çizelge 5 : D Örneğinde Yapılan Kurutmada Kayıp Miktar Tayini Sonuçları**

<b>Drog Miktarı (g)</b>	<b>% Kurutmada Kayıp</b>
1.0001	11.388
0.9999	11.191
1.0000	11.060
<b>Ortalama ± SD: 11.213 ± 0.165</b>	

#### **4.1.2.Total Kül Miktar Tayini**

A<sub>karişik</sub>, A<sub>temiz</sub>, B, C, D kodlu örnekler üzerinde ayrı ayrı olmak üzere üç paralel deney yapıldı. Bu deneylerde elde edilen sonuçlar aşağıda yer almaktadır.

**Çizelge 6 : A<sub>karişik</sub> Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları**

<b>Drog Miktarı (g)</b>	<b>% Total Kül Miktarı</b>
1.0000	9.520
0.9998	9.371
1.0002	9.318
<b>Ortalama ± SD: 9.318 ± 0.104</b>	

**Çizelge 7 : A temiz Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları**

<b>Drog Miktarı (g)</b>	<b>% Total Kül Miktarı</b>
1.0002	8.398
1.0000	8.470
1.0005	8.355
<b>Ortalama ± SD: 8.408 ± 0.058</b>	

**Çizelge 8 : B Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları**

<b>Drog Miktarı (g)</b>	<b>% Total Kül Miktarı</b>
0.9964	11.310
0.9977	11.285
0.9981	11.341
<b>Ortalama ± SD: 11.312 ± 0.028</b>	

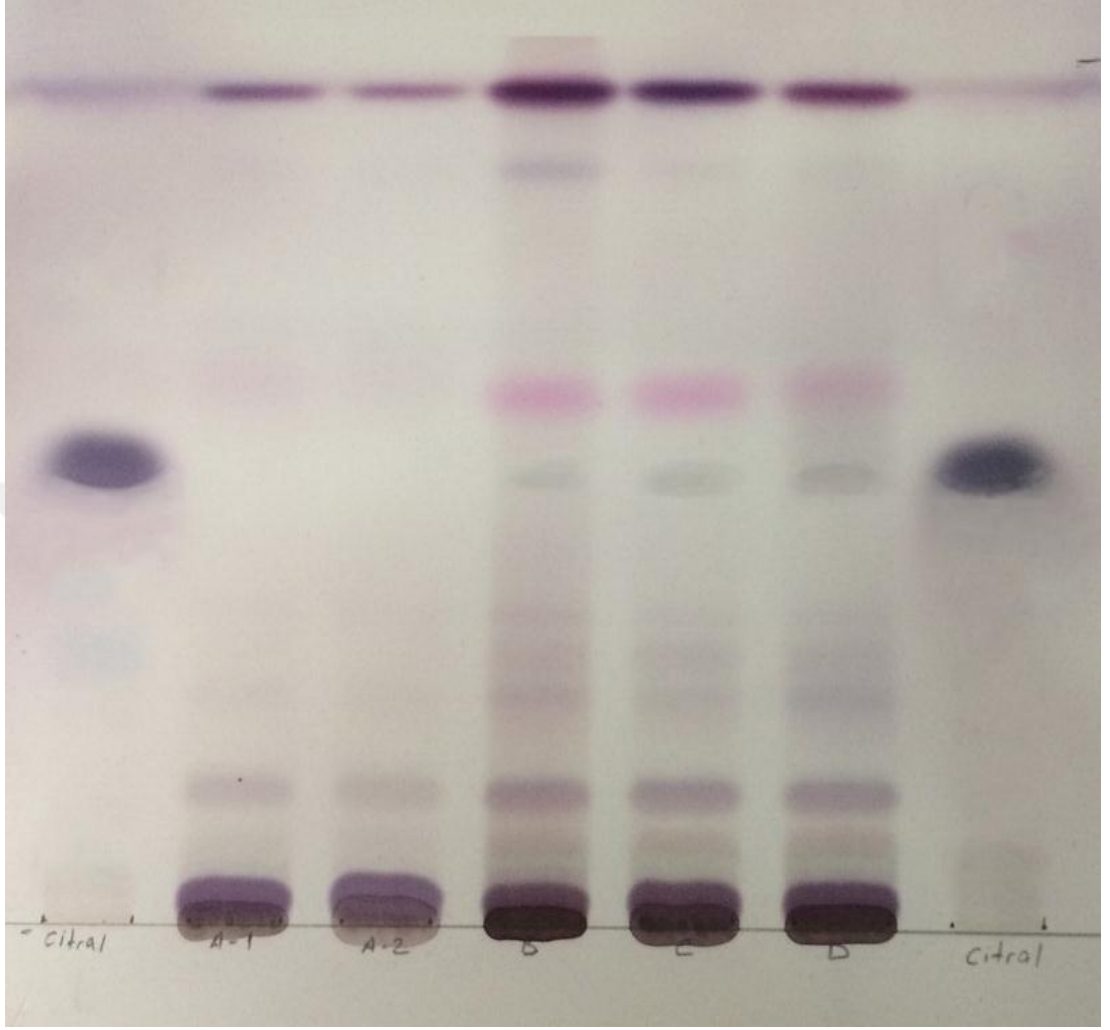
**Çizelge 9 : C Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları**

<b>Drog Miktarı (g)</b>	<b>% Total Kül Miktarı</b>
1.0000	10.060
0.9999	9.950
0.9999	10.121
<b>Ortalama ± SD: 10.043 ± 0.086</b>	

**Çizelge 10 : D Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları**

<b>Drog Miktarı (g)</b>	<b>% Total Kül Miktarı</b>
1.0000	11.430
0.9999	11.221
1.0001	11.348
<b>Ortalama ± SD: 11.333 ± 0.105</b>	

#### 4.1.3. Drogların İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K) ile Saflık Kalite Kontrolüne Ait Bulgular



**Resim 2 : İTK plağının Anisaldehit-sülfürik asit revelatör püskürtülüp, ısıtıldıktan sonra çekilen fotoğrafı**

Developman solvanı: Kloroform

Mukayese çözeltisi: Sitral

**4.2. Spektrofotometrik Olarak Rosmarinik Asit Üzerinden Hesaplanmış Total Hidroksisinnamikasit Türevlerinin Miktar Tayini**

**Çizelge 11 : A<sub>karışık</sub> Örneğinde Yapılan Total Hidroksisinnamikasit Türevlerinin Miktar Tayini Sonuçları**

<b>Drog miktarı(g)</b>	<b>% Total Hidroksisinnamik asit Türevleri</b>
0.2001	4.422
0.2001	4.547
0.1999	4.377
<b>Ortalama ± SD: 4.449 ± 0.088</b>	

**Çizelge 12 : A<sub>temiz</sub> Örneğinde Yapılan Total Hidroksisinnamikasit Türevlerinin Miktar Tayini Sonuçları**

<b>Drog miktarı(g)</b>	<b>% Total Hidroksisinnamik asit Türevleri</b>
0.2000	5.497
0.2000	5.800
0.9958	5.645
<b>Ortalama ± SD: 5.650± 0.151</b>	

**Çizelge 13 : B Örneğinde Yapılan Total Hidroksisinnamikasit Türevlerinin Miktar Tayini Sonuçları**

<b>Drog miktarı(g)</b>	<b>% Total Hidroksisinnamik asit Türevleri</b>
0.1999	8.579
0.2001	9.495
0.2002	8.466
<b>Ortalama ± SD: 8.850 ± 0.56</b>	

**Çizelge 14 : C Örneğinde Yapılan Total Hidroksisinnamik asit Türevlerinin Miktar Tayini Sonuçları**

<b>Drog miktarı(g)</b>	<b>% Total Hidroksisinnamik asit Türevleri</b>
0.2001	12.49
0.2000	12.65
0.2001	13.768
<b>Ortalama ± SD: 12.969 ± 0.70</b>	

**Çizelge 15 : D Örneği Örneğinde Yapılan Total Hidroksisinnamik asit Türevlerinin Miktar Tayini Sonuçları**

<b>Drog miktarı(g)</b>	<b>% Total Hidroksisinnamik asit Türevleri</b>
0.1999	6.128
0.2000	6.275
0.2050	5.512
<b>Ortalama ± SD: 5.970 ± 0.40</b>	

### 4.3. Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları

**Çizelge 16: A<sub>Karışık</sub> Örneği için Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları (µg/ml)**

	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
EC <sub>50-1.PARALEL</sub>	22.70	15.10	17.57
EC <sub>50-2.PARALEL</sub>	22.56	15.86	19.63
EC <sub>50-3.PARALEL</sub>	22.29	16.25	16.75
EC <sub>50- 1.PARALEL+2.PARALEL+3.PARALEL</sub>	22.53	15.74	17.98
EC <sub>50-S1+S2+S3</sub>		18.75	

**Çizelge 17: A<sub>Temiz</sub> Örneği için Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları (µg/ml)**

	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
EC <sub>50-1.PARALEL</sub>	15.36	13.09	19,47
EC <sub>50-2.PARALEL</sub>	17.33	12.49	19,83
EC <sub>50-3.PARALEL</sub>	15.50	11.46	17,86
EC <sub>50- ort1.PARALEL+2.PARALEL+3.PARALEL</sub>	16.06	12.34	19,05
EC <sub>50-ort S1+S2+S3</sub>		15.82	

**Çizelge 18: B Örneği için Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları (µg/ml)**

	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
EC <sub>50-1.PARALEL</sub>	19.16	18.13	18.72
EC <sub>50-2.PARALEL</sub>	18.60	14.84	13.06
EC <sub>50-3.PARALEL</sub>	24.70	13.97	17.25
EC <sub>50- 1.PARALEL+2.PARALEL+3.PARALEL</sub>	20.82	15.65	16.34
EC <sub>50-S1+S2+S3</sub>		17.60	

**Çizelge 19: C Örneği için Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları (µg/ml)**

	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
EC <sub>50</sub> -1.PARALEL	10.34	15,32	7.14
EC <sub>50</sub> -2.PARALEL	8.97	13,30	9.58
EC <sub>50</sub> -3.PARALEL	9.45	14,30	7.02
EC <sub>50</sub> - 1.PARALEL+2.PARALEL+3.PARALEL	9.59	14,31	7.91
EC <sub>50</sub> -S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> +S <sub>3</sub>		10.60	

**Çizelge 20: D Örneği için Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları (µg/ml)**

	S <sub>1</sub>	S <sub>2</sub>	S <sub>3</sub>
EC <sub>50</sub> -1.PARALEL	21.59	13.73	22.72
EC <sub>50</sub> -2.PARALEL	18.95	13.42	22.06
EC <sub>50</sub> -3.PARALEL	21.90	14.17	24.13
EC <sub>50</sub> - 1.PARALEL+2.PARALEL+3.PARALEL	20.81	13.77	22.97
EC <sub>50</sub> -S <sub>1</sub> +S <sub>2</sub> +S <sub>3</sub>		19.1	

**Çizelge 21: Standart Askorbik Asit ile Antioksidan Aktivite Tayini Sonuçları\*(µg/ml)**

EC <sub>50</sub> -1.PARALEL	3.306
EC <sub>50</sub> -2.PARALEL	3.369
EC <sub>50</sub> -3.PARALEL	3.241
EC <sub>50</sub> -1.PARALEL+2.PARALEL+3.PARALEL	3.305

\*Tek Paralel olarak Çalışıldı

## Tartışma

İncelenen örneklerde kuru drog ağırlığı üzerinden kurutmada kayıp (nem) miktarlarının %8.513-16.528 arasında, total kül miktarının % 8.408-11.333 arasında ve total hidroksisinnamikasit türevlerinin de % 4.4449 -12.969 arasında olduğu tespit edilmiştir. En yüksek rozmarinik asit üzerinden hesaplanmış total hidroksisinnamikasit türevleri miktarı C kodlu örnekte tespit edilmiştir. Kurutma kaybı açısından incelendiğinde yalnızca B kodlu örneğin (%8.513) Avrupa Farmakopesi 6.0'a (%10'dan çok olmamalıdır) uygun olduğu, diğerlerinin % kurutmada kayıp (nem) miktarlarının sınır değerini geçtiği görülmektedir. Total kül miktarları açısından incelendiğinde ise bütün örneklerin Avrupa Farmakopesi 6.0'da sınır değerine (%12'den çok olmamalıdır) uyduğu tespit edilmiştir (European Pharmacopeia, 2007) .

İTK ile yapılan kontrolde sitral standart örneği ile drog ekstreleri karşılaştırılmış ve revelatör püskürtüldükten sonra B, C ve D örneklerinde kromatografik olarak sitral içeriği belirgin olarak gözlenmiştir. Antioksidan aktivite açısından değerlendirildiğinde örneklerin DPPH radikalini süpürücü etkilerinin EC<sub>50</sub> değerleri 10.60-19.10 µg/ml arasındaki konsantrasyonlar olarak tespit edilmiş olup, en aktif olan örneğin C kodlu örnek olduğu görülmüştür. Bu da bu örneğin hidroksisinnamikasit türevleri açısından da en yüksek değere sahip olmasıyla ilişkilendirilebilir.

## Sonuç ve Öneriler

Yaptığımız kalite kontrol çalışmaları Türkiye’de aktarlarda ve eczanelerde satılan Folia Melissa droglarının Avrupa Farmakopesi’ndeki drog için belirtilmiş standartlara uygunluğunu kontrol etmek için yapılmıştır. Sonuç olarak incelenen bütün örneklerin rozmarinik asit üzerinden hesaplanmış total hidroksisinnamikasit türevleri ( % 4’den az olmamalıdır) ve total kül miktarı (%12’den çok olmamalıdır) açısından Avrupa Farmakopesi 6.0 ‘a uygun olduğu tespit edilmiştir. Kurutma kaybı miktarı incelendiğinde ise yalnızca B kodlu örneğin (%8.513) Avrupa Farmakopesi 6.0’a (%10’dan çok olmamalıdır) uygun olduğu, diğerlerinin % kurutmada kayıp (nem) miktarlarının sınır değerinin üstünde olduğu görülmektedir.

Bir öneri yapmak gerekirse firma ve aktarların drogların kurutma ve saklama koşullarına daha çok dikkat etmeleri gerektiği söyleyebiliriz.

Ayrıca beklenen bir sonuç olarak, çok belirgin olmamakla beraber hidroksisinnamik asit içeriği ile antioksidan aktivite potansiyeli arasında doğru orantı şeklinde bir ilişki olduğu söylenebilir.

Ülkemizde *Melissa officinalis* bitkisi gibi fitoterapi açısından değerli drog elde edilen bitkiler maalesef çoğunlukla yabani ortamlardan sağlanmaktadır. Kaliteli drog elde etmek için ülkemizin iklimi bu bitkilerin yetişmesi için müsaittir. O nedenle bu bitkilerin kültürünün yapılması, bunlardan yola çıkarak daha çok ve daha kaliteli drog eldesi ve de ticari ürün haline getirilmesi desteklenmelidir.

## Kaynaklar

- Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, Perry EK. Aromatherapy as a Safe and Effective Treatment for the Management of Agitation in Severe Dementia: The Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with *Melissa*. J Clin Psychiatry 63: 553-8, 2002.
- Başer KHC. Oğulotu Yaprağı (*Melissa officinalis* L.). Bağbahçe, 2009. [http://www.ngbb.gen.tr/bagbahce/files/uploads/Bagbahce\\_22-15.pdf](http://www.ngbb.gen.tr/bagbahce/files/uploads/Bagbahce_22-15.pdf)
- Baytop T. Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün). Nobel Tıp Kitabevleri, 2. Baskı, Ankara, s. 307-308,1999.
- Benedec D, Hanganu D, Oniga I, Tiperciuc B, Olah N-K, Raita O, Bischin C, Silaghi-Dumitrescu R, Vlase L, Assessment of rosmarinic acid content in six Lamiaceae species extracts and their antioxidant and antimicrobial potential. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences 2015, 28(6); 2297-2303.
- Bisset NG, Max Wictl's Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals, CRC Press, Boca Raton FL, 329-32, 1994.
- Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruenwald J, Hall T, Riggins CW, Riister RS, editörler. The Complete German Commission E Monographs. Austin. The American Botanical Council, s. 160, 1998.
- Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E. ve Berset, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. LWT, Food Science and Technology, 28, 25-30
- Caniova A, Brandsteterova E. HPLC Analysis of Phenolic Acids in *Melissa officinalis*. J Liq Chromatogr R T 24 (17): 2647-2659, 2001.
- Carnat AP, Carnat A, Fraisse D, Lamaison JL. The Aromatic and Polyphenolic Composition of Lemon Balm (*Melissa officinalis* L. subsp. *officinalis*) Tea. Pharmaceutica Acta Helvetiae 72: 301-305, 1998.

- Ceylan, A. 1997. Tıbbi Bitkiler-II (Uçucu Yağ Bitkileri). Ege Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayın No: 481. Bornova, İzmir, s. 163-175.
- Dastmalchi K, Damien Dorman HJ, Oinonen PP, Darwis Y, Laakso I, Hiltunen R. Chemical Composition and In Vitro Antioxidative Activity of a Lemon Balm(*Melissa officinalis* L.) Extract. LWT 41: 391-400, 2008.
- Dioscorides de Materia Medica, Being an Herbal with many other Medicinal Materials written in Greek in the first century of the common era a new indexed version in modern English by TA Osbaldeston and RPA Wood, DDD Press, Johannesburg South Africa, 2000.
- Egon Stahl, Werner Schild Pharmazeutische Biologie Drogenanalyse II;Inhaltstoffe und Isolierungen, Gustav Fischer Verlag, 1981, p 224-226.
- European Pharmacopeia 6<sup>th</sup> Edition. Strasburg, Fransa 16 July 2007. 5.6 Supplement; 1989-1990
- Izzo AA, Capasso F. Herbal Medicines to Treat Alzheimer's Disease. Pharmacol Sci 28, 2007.
- İşman Öznur Güven, “*Melissa Officinalis* L. subsp. *officinalis* Bitkisi Üzerinde Farmakognozik Çalışmalar” isimli Yüksek Lisans Tezi, Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi ve Fitoterapi Anabilim Dalı, İstanbul 2010
- Kahya E, El-Kanun Fi't Tıbb İbn-i Sina, İkinci Kitap, Atatürk Kültür Merkezi Başkanlığı Yayınları:234, Külliyyatlar Dizisi: 6, 141, 2000.
- Karasova G, Lehotay J. Chromatographic Determination of Derivatives of p-Hydroxybenzoic Acid in *Melissa officinalis* by HPLC. J Liq Chromatogr R T 28:2421-2431, 2005.
- Kennedy DO, Little W, Scholey AB. Attenuation of Laboratory-Induced Stress in Humans After Acute Administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). Psychosom Med 66: 607-613, 2004.

- Kittler J, Krüger H, Ulrich D, Zeiger B, Schütze W, Böttcher Ch, Krähmer A, Gudi G, Kästner U, Heuberger H, Marthe F: Content and composition of essential oil and content of rosmarinic acid in lemon balm and balm genotypes (*Melissa officinalis*). Genetic Resources and Crop Evolution 2018, 65:1517–1527.
- Koytchev R, Alken RG, Dundarov S. Balm Mint Extract (Lo-701) for Topical Treatment of Recurring Herpes Labialis. Phytomedicine 6(4): 225-30, 1999.
- Mazzanti G, Battinelli L, Pompeo C, Serrilli AM, Rossi R, Sauzullo I, Mengoni F, Vullo V. Inhibitory Activity of *Melissa officinalis* L. Extract on *Herpes simplex* Virus Type-2 Replication. Nat Prod Commun 22: 1433-1440, 2008.
- Mencherini T, Picerno P, Scesa C, Aquino. Triterpene, Antioxidant and Antimicrobial Compounds from *Melissa officinalis*. J Nat Prod 70 (12): 1889-1894, 2007.
- Mill RR, Melissa L. Flora of Turkey and The East Aegean Islands. Vol. 7 (Ed. Davis PH)' de University Press, Edingburg, 36-264, 1982.
- Mimica-Dukić N, Bozin B, Sokovic M, Simin N. Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) Essential Oil. J Agr Food Chem 52:2485-2489, 2004.
- Pereira RP, Fachinetto R, Prestes AS, Puntel RL, Santos da Silva GN, Heinzmann BM, Boschetti TK, Athayde ML, Bürger ME, Morel AF, Morsch VM, Rocha JBT: Antioxidant Effects of Different Extracts from *Melissa officinalis*, *Matricaria recutita* and *Cymbopogon citratus*, Neurochemical Research 2009, 34:973–983.
- Petersen M, Simmonds MSJ. Rosmarinic acid. Phytochemistry 62: 121-125, 2003.
- Rice-Evans, A.C., Miller, N.J., Papanga, G., “Structure-antioxidant activity relationship of flavonoids and phenolic acids”. Free Radical Biology and Medicine, 20: 933–956, (1996).

Schnitzer P, Schuhmacher A, Astani A, Reichling J. *Melissa officinalis* Oil Infectivity of Enveloped Herpesviruses. *Phytomedicine* 15: 734-740, 2008.

Simon, J.E., A.F. Chadwick and L.E. Craker. 1984. *Herbs: An Indexed Bibliography, 1971-1980. The Scientific Literature on Selected Herbs, and Aromatic and Medicinal Plants of the Temperate Zone.* Archon Books. Hamden, CT, USA.s. 770.

Tanker, N., Koyuncu, M., Coşkun, M. *Farmasötik Botanik Ders Kitabı*, Ankara Üniv. Ecz. Fak. Yayınları. No:93 ,2007.

Zeybek,N. 1987. İzmir'den İhraç Edilen Droglar. V. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı: Ankara, s. 59-64.

## **Teşekkür**

Tez çalışmamın her aşamasında bilgi birikimi ve tecrübesiyle bana yardımcı olan ve hoşgörüsünü esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Gülen İrem Kaya'ya teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmalarım süresince maddi ve manevi desteğiyle yanımda olan eşim Kerem Tosun'a ve kızım Melisa'ya, bütün öğrencilik hayatım ve sonrasında çalışma hayatımda her türlü desteklerini arkamda hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince destek ve özverilerini esirgemeyen mesai arkadaşlarım olan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Eczanesi eczacılarına teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca bu çalışmaya verdiği maddi desteği için Ege Üniversitesi Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğüne (Proje no: 14/ECZ/09) teşekkürlerimi sunarım.

İzmir, 31.07.2019

Ayşegül KARADENİZ

## **Özgeçmiş**

1988 yılında Tranzon'da doğdum. İlköğretim eğitimimi Beşikdüzü ilçesinde, lise eğitimimi Trabzon Kanuni Anadolu lisesinde tamamladım. 2011 yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nden mezun oldum. 2012 yılından beri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 'nde hastane eczacısı olarak çalışmaktayım. Yine 2012 yılında Ege üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fitoterapi Yüksek Lisans eğitimine başladım.

