

PAPER DETAILS

TITLE: EVALUATION WITH REGARD TO THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA OF THE HERBAL DRUGS WHICH SOLD IN THE NAME OF "HATMI" IN LOCAL HERB MARKETS IN ANKARA AND ADANA

AUTHORS: Özel KAYA GÜLEN,Nurgün KÜÇÜKBOYACI,Fatma AYAZ,Mesud HÜRKUL M,Erkan UZUNHISARCIKLİ M,Aysegül KÖROĞLU

PAGES: 291-316

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/424225>

Original article

**ANKARA VE ADANA’DA AKTARLARDA “HATMİ” ADI ALTINDA
SATILAN DROGLARIN AVRUPA FARMAKOPESİ’NE
UYGUNLUĞUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

EVALUATION WITH REGARD TO THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA OF
THE HERBAL DRUGS WHICH SOLD IN THE NAME OF “HATMİ” IN LOCAL
HERB MARKETS IN ANKARA AND ADANA

**Gülen Özel KAYA¹, Nurgün KÜÇÜKBOYACI¹, Fatma AYAZ¹,
M. Mesud HÜRKUL², M. Erkan UZUNHİSARCIKLİ³, Ayşegül KÖROĞLU²**

¹Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı,
06330 Etiler-Ankara, TÜRKİYE

²Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı,
06100 Tandoğan-Ankara, TÜRKİYE

³Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü,
06500 Teknikokullar-Ankara, TÜRKİYE

ÖZET

Althaea officinalis L. (Malvaceae) ülkemizde doğal olarak yetişen ve “hatmi” adıyla bilinen, Avrupa Farmakopesi’nde kökü “Althaeae radix” ve yaprağı “Althaeae folium” adıyla drog olarak kayıtlı olan bir bitkidir. Bitkinin kök ve yaprakları taşıdığı yüksek oranda müsilajdan dolayı antitussif olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, aktarlarda “hatmi” adı altında satılan örneklerin Avrupa Farmakopesi 7.3 monografında belirtilen özelliklere uygunluğunun tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla Adana ve Ankarada’ki aktarlardan örnekler satın alınmıştır. Standart numune olarak doğadan toplanan A. officinalis örneği kullanılmıştır. Örneklerin morfolojik ve anatomik özellikleri yanında İTK, yabancı madde, kurutmada kayıp, bütün kül miktarı, hidroklorik asitte çözünmeyen kül miktarı ve şişme indisi tayin edilmiştir. Aktarlardan satın alınan örneklerin morfolojik analizinde, bu

örneklerin farmakopede ofisinal olarak belirtilen kök ve yaprak kısımlarından oluşmadığı tespit edilmiştir. İlave olarak, bu örneklerin *A. officinalis*'e değil, tamamının *Alcea* cinsine ait olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, *A. officinalis* kök ve yaprak droğu için farmakopede istenen analizler aktar örneklerinde değil standart olarak kullanılan *A. officinalis* üzerinde yapılmıştır. Elde ettiğimiz bulgulara göre, doğadan toplanan *A. officinalis* örneğinin yaprak ve kökünün şişme indisi haricinde yapılan tüm analizlerde farmakopeye uygun değerlerde olduğu görülmüştür. Doğadan toplanan örneğin Avrupa Farmakopesi 7.3'de belirtilen değerden daha düşük müsilaj taşıdığı bulunmuştur. Sonuç olarak hatmi adı altında satılan örneklerin ofisinal tür ve droğa ait olmadığı, organik ve inorganik safsızlıklar içerdiği, bu yüzden bilimsel drog tanımına uymadığı ve halk sağlığı açısından tehdit oluşturduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Althaea officinalis*, *Alcea*, *Malvaceae*, Avrupa Farmakopesi.

ABSTRACT

Althaea officinalis L. (*Malvaceae*), commonly known as “hatmi”, is native in our country. The roots “*Althaeae radix*” and the leaves “*Althaeae folium*” of the plants are registered as herbal drugs in European Pharmacopoeia. Regarding to the high mucilage amounts, the roots and leaves of the plants are used as antitussive agents.

The aim of this study is to determine the accordance of the samples sold in local herb markets to the European Pharmacopoeia monographs. Therefore, samples are bought from Adana and Ankara. Samples are analyzed by morphologic and microscobic means as well as TLC, foreign matter, loss on drying, total ash, ash insoluble in hydrochloric acid and swelling index. According to results of morphological analysis of the samples purchased from local herb markets, it was determined that the samples was not contained root and leaves of the officinal plant in Pharmacopoeia. Moreover, it was determined that these samples belonged to *Alcea* genus and were not *A. officinalis*. For this reason, the analysis indicated the roots and leaves of *A. officinalis* in Pharmacopoeia were not subjected to samples from the local herb market, were subjected to standard specimen of *A. officinalis*. According to our results, the root and leaves of *A. officinalis* samples collected from nature were in good accordance with the Pharmacopoeia analyses except swelling index. The samples collected from nature were found to contain less mucilage than the value stated in European Pharmacopoeia 7.3. As a result it was determined that the samples sold in local herb markets in the name of “hatmi” belong to officinal species and drug, contain a lot of organic and inorganic matter, for this reason local herb market samples were not match as a scientific drug and they were a threat for public health.

Key words: *Althaea officinalis*, *Alcea*, *Malvaceae*, European Pharmacopoeia.

GİRİŞ

Althaea officinalis L. (Malvaceae) 2 m'ye kadar uzayabilen, tüm kısımları yumuşak, sık ve kadifemsi tüylerle kaplı, pembemsi-beyaz çiçekli çok yıllık bir bitkidir (1,2). Avrupa, Asya ve Amerika'da doğal olarak yetişen bitkinin Batı Avrupa'dan Rusya'ya kadar kültürü yapılmaktadır (3). Anadolu'da yaygın olarak bulunmakla birlikte, az sayıda bireyle temsil edilen bir yayılışa sahiptir (1). Geleneksel Avrupa Tıbbında 2000 yıldan uzun süredir kullanılan bir bitkidir (1). Dünyada birçok ülkede uzun yıllardır halk arasında bitkinin kök, yaprak ve çiçekleri başlıca soğuk algınlığı ve öksürükte antitussif olarak, gastrik, renal ve ürolojik rahatsızlıklarda, ayrıca emoliyan ve antiseptik olarak kullanılmıştır (4-8). Türkiye'de halk arasında idrar söktürücü, göğüs yumuşatıcı ve koruyucu olarak, öksürükten ileri gelen solunum yolu tahrişlerinde ve cilt yaralarında yumuşatıcı, koruyucu ve yara iyi edici olarak kullanılmaktadır (9).

Avrupa Farmakopesi'nde drog olarak bitkinin yaprağı "*Althaeae folium*", kökü ise "*Althaeae radix*" adıyla kayıtlıdır (10). Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları ile bitkinin başlıca antitussif, mukoz membranlarda hücre koruyucu (sitoprotektif) ve antienflamatuvar etkileri yanında, antioksidan, antimikrobiyal, antiprotozoal, antimelanosit, hipoglisemik, fagositik, lipidemik, antiülser, antiplatelet, antikompleman ve sitotoksik etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir (11-16).

A. officinalis'in kimyasal bileşiminde başlıca poliholozitler (müsilaj poliholozitleri, nişasta ve pektin), fenolik bileşikler (fenolik asitler, flavonoidler ve kumarinler), azotlu bileşikler (betainler ve aminoasitler), seskiterpenler, steroidler, lipitler ve mineraller bulunmaktadır. Bitkinin özellikle kökleri müsilaj poliholozitleri bakımından oldukça zengindir (3,14,17-20).

A. officinalis kök, yaprak ve çiçeği taşıdığı müsilaj nedeniyle antitussif etkiye sahiptir. Başlıca müsilaj yapısında bulunan ramnogalakturonanlardan dolayı dahilen ağız ve farenksin mukoz membranlarının irritasyonunda ve bununla ilişkili kuru öksürükte kullanılmaktadır (11,12,21,22). Kökün sulu ekstresi taşıdığı müsilaj nedeniyle doku hücrelerinde koruyucu bir tabaka oluşturmaktadır (23). Bu etkisine dayanarak oral, farengeal ve gastrik mukozanın enflamasyonunda (gastroenterit, peptik ve duodenal ülserler ve ülseratif kolit gibi) yatıştırıcı olarak kullanılmaktadır (3,21,22,24,25). *A. officinalis*'in kökü haricen emoliyan ve yara iyileştirici etkilerinden dolayı topikal olarak ekzema, dermatit ve fronkülozis'te, ayrıca farenksin enflamasyonu için gargara veya ağızsuyu olarak kullanılmaktadır (3,24,25). Bitkinin kökü ile ilgili olarak, kuru öksürüğün tedavisinde sulu soğuk maseratı, infüzyon ve dekoksyonu şeklinde pek çok farmakope, kodeks, monograf ve referans kitapta hazırlanış şekli verilmiştir (3,21,22,24,26,27). Ayrıca *A. officinalis*'in kökleri tek veya karışım halinde birçok preparatın bileşiminde yer

almaktadır (28-30). Ülkemizde, aktarlarda “hatmi” adı altında bitkinin değişik kısımları paketlenmiş veya açık olarak satılmaktadır.

Çalışmamızda aktarlar tarafından satışa sunulan hatmi örneklerinin Avrupa Farmakopesi 7.3 monografında belirtilen özellikleri taşıyıp taşımadığı ve farmakopeye uygunluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla Adana ve Ankara'daki çeşitli aktarlardan hatmi örnekleri satın alınmıştır. Bu örneklerin analizinde standart numune olarak kullanılmak üzere *A. officinalis* doğal olarak yetiştiği bölgeden toplanmıştır. Çalışmamızda, hatmi örneklerinin morfolojik ve anatomik özellikleri yanında, farmakopede belirtilen diğer analizler yapılarak elde edilen bulgular Avrupa Farmakopesi değerleri ile karşılaştırılmış ve böylece örneklerin uygun olup olmadıkları tespit edilmiştir.

MATERYAL ve YÖNTEM

Materyal

Materyal temini için Adana ve Ankara'da bulunan 14 ayrı aktardan 4-23 Kasım 2012 tarihleri arasında 14 hatmi numunesi satın alınmıştır. Çalışma sırasında materyal olarak kullanılan aktar numunelerinin numaraları, alındıkları il ve semtler Tablo 1'de verilmiştir.

Morfolojik ve mikroskobik özellikleri türe özgü olarak belirlemek ve Avrupa Farmakopesi 7.3'te belirtilen diğer analizlerde numune olarak kullanılmak üzere *A. officinalis* doğal olarak yetiştiği bölgeden toplanmıştır. Örneğin toplandığı lokalite şöyledir: C3 Burdur: Bucak, Kentsel Sağlık Ocağı yakını, 900-1000 m, nehir kıyısı 25.08.2005 (M.E. Uzunhisarcıklı 2122). Toplanan *A. officinalis*'e ait herbaryum örneği Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Herbaryumu'nda (GAZI) saklanmaktadır.

Farmakope Analizleri

Avrupa Farmakopesi 7.3'te yer alan "Althaeae radix" ve "Althaeae folium" monograflarında yer alan analizler yapılmıştır (10).

Morfolojik Analiz

Aktar numunelerinin morfolojik olarak genel görünüşleri belirlenmiş ve numunelerin içerdiği yaprak, çiçek, petal, meyve ve tomurcuk gibi değişik kısımları birbirinden ayrılarak droğa ait olmayan yabancı maddeler tespit edilmiştir. Bu yabancı maddelerin drog içerisindeki oranları belirlenmiş ve fotoğrafları (Sony Cybershot 12.1) çekilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada materyal olarak kullanılan aktar numunelerinin temin edildiği yerler.

Numunelerin alındığı il	Numunelerin alındığı semtler
Adana-1	Adana-Saydam Caddesi
Adana-2	Adana-Saydam Caddesi
Adana-3	Adana-Saydam Caddesi
Adana-4	Adana-Saydam Caddesi
Adana-5	Adana-Saydam Caddesi
Adana-6	Adana-Saydam Caddesi
Adana-7	Adana-Saydam Caddesi
Adana-8	Adana-Saydam Caddesi
Adana-9	Adana-Saydam Caddesi
Adana-10	Adana-Real AVM
Ankara-1	Ankara-Kızılay
Ankara-2	Ankara-Kızılay
Ankara-3	Ankara-Kızılay
Ankara-4	Ankara-Cebeci

Mikroskopik Analiz

Mikroskopik analizler için doğadan topladığımız ve standart drog olarak kullandığımız *A. officinalis*'in yaprak ve kökü, ayrıca aktar örnekleri arasından seçilen Adana-3 numunesinin yaprak kısmı, karakteristik elementlerinin belirlenmesi için toz haline getirilerek distile su, kloralhidrat reaktifi, Sartur reaktifi ve çini mürekkebi ile incelenmiştir. Örneklerin mikroskopik incelemeleri için Leica CME elektrik mikroskobu kullanılmış ve karakteristik elementlerin fotoğrafları Leica DM 4000 B ve Sony Cybershot 12.1 fotoğraf makinaları ile çekilmiştir.

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Analiz

Avrupa Farmakopesi'ne göre İTK analizi sadece yaprak üzerinde yapılmaktadır. Bu nedenle aşağıda belirtilen koşullarda doğadan topladığımız *A. officinalis* yaprakları üzerinde İTK analizi yapılmıştır. Analiz koşulları şöyle belirtilmiştir (10):

Test solüsyonu: 1 g toz droga 10 ml metanol (Merck) ilave edilmiş ve su banyosunda geri çeviren soğutucu altında 5 dakika ısıtılmıştır. Ardından soğutulmuş ve filtrat alçak basınç altında toplam hacmi yaklaşık 2 ml oluncaya kadar distillenmiştir.

Referans solüsyonu: 10 ml metanol'de 2.5 mg klorojenik asit (Sigma-Aldrich) ve 2.5 mg kersitrin (Sigma-Aldrich) çözölmüştür.

Plak: Silica gel 60 F₂₅₄ plak (Merck)

Hareketli faz: Anhidr formik asit:glasiyel asetik asit:su:etil asetat (11:11:27:100 H/H/H/H)

Tatbik: 10 µl bant olarak

İlerleme: en az 15 cm

Kurutma: 100-105 °C

Tespit: % 5 H₂SO₄ solüsyonu plağa püskürtülmüştür.

Testler

Yabancı Madde Tayini

Numuneler beyaz bir karton üzerine dökülerek homojen bir şekilde karıştırılmıştır. Gözle incelenerek yabancı maddeler ayrılmıştır.

Kurutmada Kayıp Tayini

1.00 g toz drog sabit tartıma getirilmiş tartım kaplarına konarak etüvde 105 °C' de 2 saat kurutulmuştur. İşlem bitince desikatöre alınarak oda sıcaklığına getirilen tartım kaplarında kurutma ile oluşan fark tartılarak kurutmada kayıp miktarı hesaplanmıştır. Her örnek için üç paralel deney yapılmıştır (10).

Bütün Kül Miktar Tayini

Bir silika kroze 30 dakika kor hale gelinceye kadar kızdırılmıştır. Desikatörde soğutulurken sabit ağırlığa getirilmiştir. 1.00 g toz edilmiş örnek kroze konmuş ve 100-105 °C'de 1 saat kurutulduktan sonra fırında 600 °C±25 °C'ye kadar yakılmıştır. Yakmadan sonra kroze desikatörde soğumaya bırakılmış ve sabit tartıma getirilerek tartılmıştır. Her örnek için üç paralel deney yapılmıştır (10).

Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini

Bu test Avrupa Farmakopesi'nde sadece yaprak için belirtilmiştir, kök için hidroklorik asitte çözünmeyen kül miktar tayini istenmemektedir. Toplam kül analizinden elde ettiğimiz artığı taşıyan kroze 15 ml su ve 10 ml hidroklorik asit koyarak, bir saat camı kapatılmış, hafif bir şekilde 10 dakika kaynatılmış ve soğumaya bırakılıp, kül bırakmayan süzgeç kağıdından süzümüştür. Süzgeç kağıdı üzerindeki artık sıcak su ile süzüntü nötr oluncaya kadar yıkanmış, kurutulmuş, donuk kırmızı oluncaya kadar yakılmış, desikatöre alınarak soğutulmuş ve tartılmıştır. *A. officinalis* yaprakları için üç paralel deney yapılmıştır (10).

Şişme İndisi

Şişme indisi, 1 g droğun sulu bir sıvıda 4 saat şişmesi sonucu, üzerinde oluşan müsilaaj dahil, ölçülen ml cinsinden hacmidir. 0.5 ml taksimatlı en az 125±5 mm boyunda derecelendirilmiş cam

şilifli kapaklı 25 ml’lik bir mezüre parçalanmış 1 g drog konmuştur. 1 ml alkol ile ıslatılarak 25 ml su ilave edilmiştir. Her 10 dakikada bir kuvvetli bir şekilde çalkalanarak 1 saat bekletilmiş ve 3 saat kendi haline bırakılmıştır. Deneyin başlangıcından 90 dakika sonra, droğun yüzeyinde tutulmuş sıvı ve sıvının üst kısmında yüzen katı drog parçaları, mezür kendi eksenini etrafında döndürülerek karıştırılmıştır. Drog tarafından tutulan, müsilaaj dahil sıvı hacmi ölçülmüştür. Aynı anda paralel üç deney yapılmıştır (10).

BULGULAR

Morfolojik Bulgular

Aktardan alınan örneklerden Adana-10, Ankara-1, Ankara-3 ve Ankara-4 numuneleri paket halinde satılırken, diğer numunelerin açıkta satıldığı görülmüştür. Satın alınan örneklerin morfolojik olarak incelenmesi sonucunda, tüm örneklerin taze olmağı, ayrıca bazılarının çok eski ve renk değiştirmiş halde olduğu tespit edilmiştir. Aktarlardan alınan “hatmi” örneklerinin morfolojik olarak incelenmesiyle elde edilen bulgular Tablo 2’de ve örneklerin morfolojik görünüşleri ise fotoğraflanarak Şekil 1’de verilmiştir.

Piyasadan satın alınan örnekler üzerinde yaptığımız morfolojik incelemeler, örneklerin hiçbirisinin ofisinal olarak kayıtlı olan *A. officinalis* olmadığını, piyasadaki örneklerin tamamının *Alcea* cinsine ait olduğunu göstermiştir. Aktar örneklerinin teşhisi Dr. Erkan Uzunhisarcıklı (Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü) tarafından yapılmıştır. Bununla birlikte, örnekler tür teşhisi için gerekli kısımları ihtiva etmediği için tür düzeyinde bilgi elde edilememiştir.

Tablo 2. Aktarlardan alınan “hatmi” örneklerinin genel görünüşlerinin karşılaştırılması.

Numune	Genel görünüş
Adana-1	Çoğunluğu bitkiye ait taze olmayan büyük çiçek, tomurcuk, meyve ve yapraklar.
Adana-2	Çoğunluğu bitkiye ait çok miktarda taze olmayan çiçekler, az miktarda tomurcuk ve petal.
Adana-3	Tamamı bitkiye ait, taze olmayan, çok tozlu büyük çiçek, az miktarda tomurcuk, parçalanmış yaprak ve petal.
Adana-4	Tamamı bitkiye ait, çok eski ve tozlu, kurumuş tomurcuk, yaprak ve çiçek.
Adana-5	Tamamı bitkiye ait, çok miktarda eski ve rengini kaybetmiş çiçek.
Adana-6	Çoğunluğu bitkiye ait taze olmayan çiçek ve tomurcuklar.
Adana-7	Tamamı bitkiye ait, çok eski ve tozlu meyve, az sayıda çiçek, tomurcuk, yaprak.
Adana-8	Tamamı bitkiye ait, taze olmayan çiçek ve tomurcuk.
Adana-9	Çoğunluğu bitkiye ait, eski meyve, çiçek ve tomurcuklar.
Adana-10	Tamamı bitkiye ait çiçek.
Ankara-1	Tamamı bitkiye ait, çok eski ve tozlu, çoğunluğu böcekler tarafından yenmiş meyve.
Ankara-2	Tamamı bitkiye ait, taze olmayan büyük çiçekler ve tomurcuklar.
Ankara-3	Tamamı bitkiye ait taze olmayan büyük çiçekler, parçalanmış yapraklar ve tomurcuklar.
Ankara-4	Çok eski meyve, az miktarda yaprak, tomurcuk, çiçek.

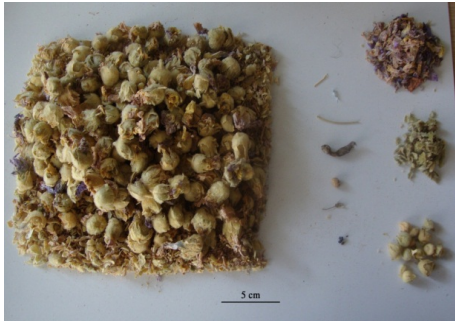
Örneklerin birbirinden ayrılmış olan kısımları ayrı ayrı tartılarak bu kısımların numunede bulunma oranları % cinsinden hesaplanmış ve sonuçlar Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3’deki sonuçlara göre, satılan örneklerde çiçek, meyve ve tomurcuk gibi kısımların daha çok bulunduğu gözlenmiştir. Adana-4 numunesinde en çok tomurcuk bulunurken, Adana-2, Adana-3, Adana-5, Adana-6, Adana-8, Adana-10, Ankara-2 ve Ankara-3’ te en çok çiçek, Adana-1, Adana-7, Adana-9, Ankara-1 ve Ankara-4’te ise en çok meyve bulunduğu belirlenmiştir. Yaprak ve petallerin numunelerde az miktarda olduğu görülmüştür. Bu değerlerden yola çıkarak örneklerin hepsinin birbirinden farklı zamanlarda toplandığı sonucuna varılmıştır.

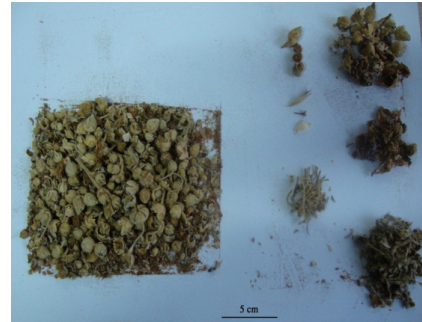
Tablo 3. Numunelerde yer alan bitki kısımlarının % değerleri.

Numune adı	Yaprak (%)	Çiçek (%)	Petal (%)	Tomurcuk (%)	Meyve (%)
Adana-1	8.78	17.77	2.17	28.43	41.80
Adana-2	0.48	84.82	3.47	7.08	3.67
Adana-3	1.34	94.05	2.73	1.53	-
Adana-4	7.34	9.46	2.68	77.67	-
Adana-5	-	49.22	-	21.51	29.11
Adana-6	4.45	69.83	1.87	18.22	2.85
Adana-7	1.57	11.45	1.42	8.70	75.58
Adana-8	6.70	50.65	-	39.33	-
Adana-9	1.87	23.26	2.40	22.60	48.58
Adana-10	0.36	87.29	12.35	-	-
Ankara-1	1.04	12.33	1.25	-	84.80
Ankara-2	1.84	58.97	4.05	34.94	-
Ankara-3	9.71	58.23	1.98	23.94	3.66
Ankara-4	6.93	16.58	0.44	18.38	56.27

Avrupa Farmakopesi’nde ofisinal olarak *A. officinalis*’in yaprağı ve kökü kayıtlı olmasına rağmen, ülkemizdeki aktarlardan satın alınan ve *Alcea* cinsine ait olduğunu tespit ettiğimiz örneklerde, yaprak genellikle az miktarda, kök ise hiç bulunmamaktadır. Örnekler daha çok çiçek ve meyve kısımlarından oluşmaktadır (Tablo 3).



1. Adana-3



2. Adana-4



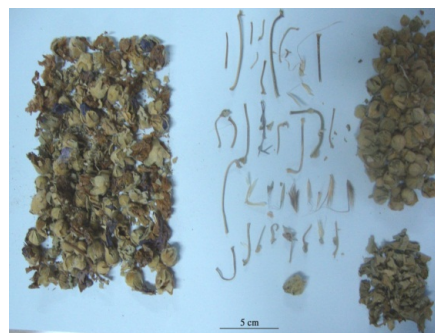
3. Adana-5



4. Adana-6



5. Adana-7



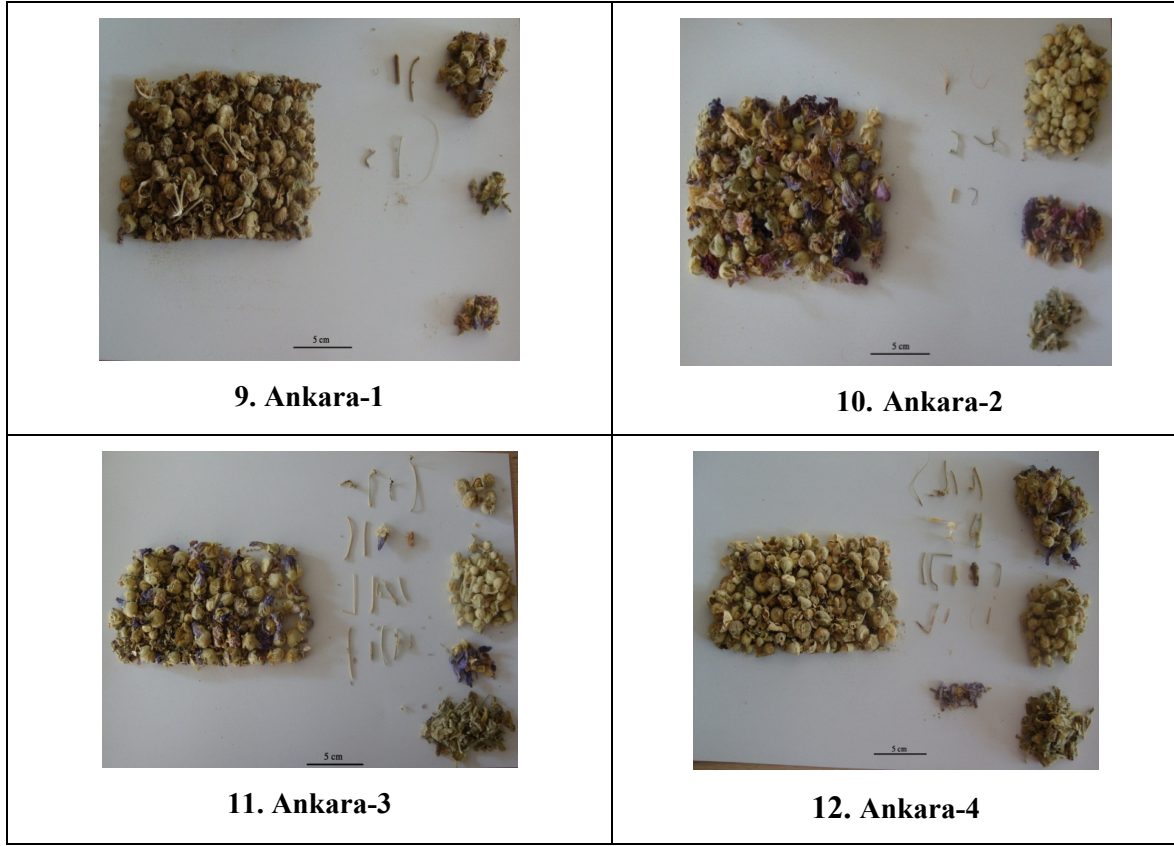
6. Adana-8



7. Adana-9

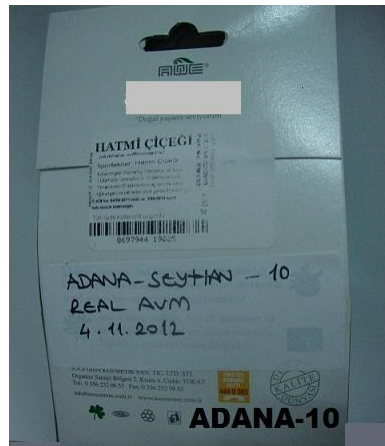


8. Adana-10



Şekil 1. Aktarlarda “hatmi” adıyla satılan numunelerin morfolojik görünümü.

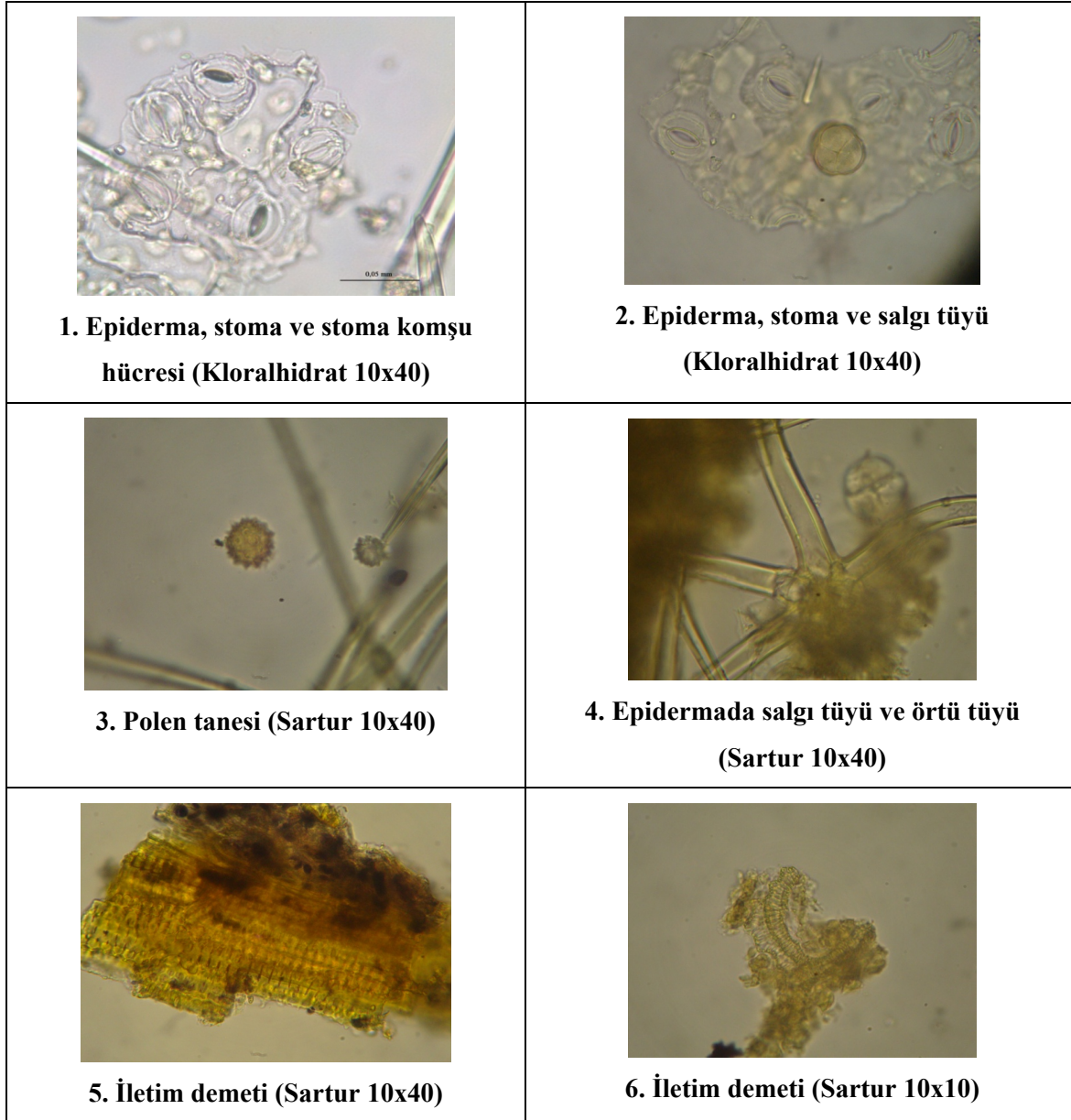
Aktardan satın alınan paketli örneklerin üzerinde bitkinin Latince ve Türkçe isimlerinin yazıldığı görülmüştür. Adana-10 örneğinde paketin üzerinde bitkinin *A. officinalis* ve hatmi çiçeği olduğu yazmaktadır (Şekil 2), fakat örneğin morfolojik incelemesi sonucu *A. officinalis* bitkisi ve hatmi çiçeği olmadığı tespit edilmiştir.



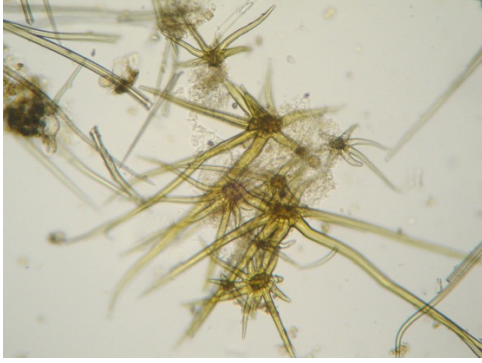
Şekil 2. Adana-10 örneği.

Mikroskopik Bulgular

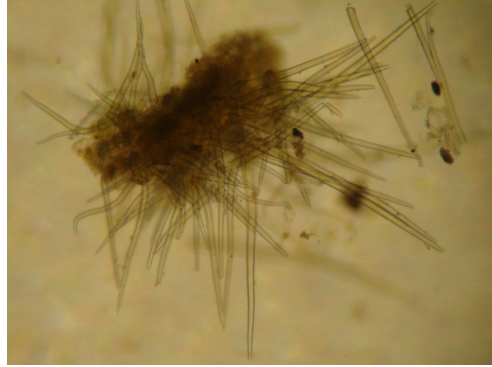
Doğadan toplanan standart *A. officinalis* droğunun toz edilen yaprak kısmında karakteristik element olarak; stomalı yaprak epiderması ve 3-4 tane stoma komşu hücresi, epidermada salgı tüyü, çok sayıda yıldız (demet) şeklinde örtü tüyleri, büyük ve dikenli polenler, damarlar boyunca druz ve iletim demetleri tespit edilmiştir (Şekil 3 ve 4).



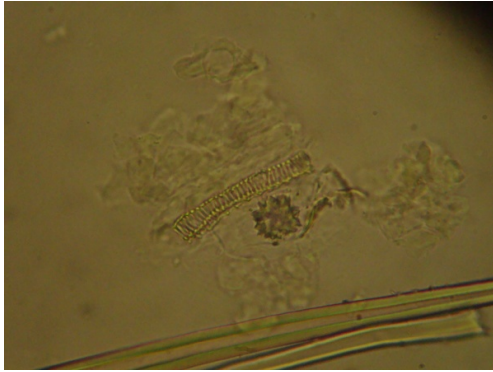
Şekil 3. Althaea folium tozu mikroskopik görünümü 1. Epiderma, stoma, stoma komşu hücresi, 2. Epiderma, stoma ve salgı tüyü, 3. Polen tanesi, 4. Epidermada salgı tüyü ve örtü tüyü, 5. ve 6. İletim demeti.



1. Yıldız şeklinde örtü tüyleri
(Sartur 10x10)



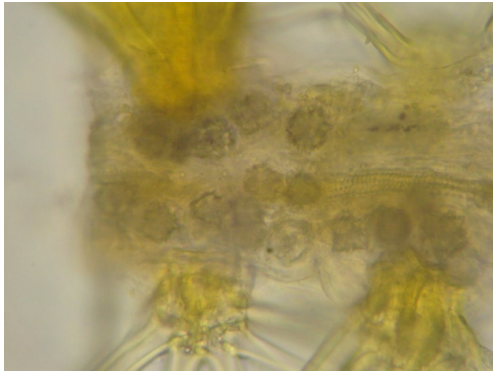
2. Yıldız şeklinde örtü tüyleri
(Sartur 10x10)



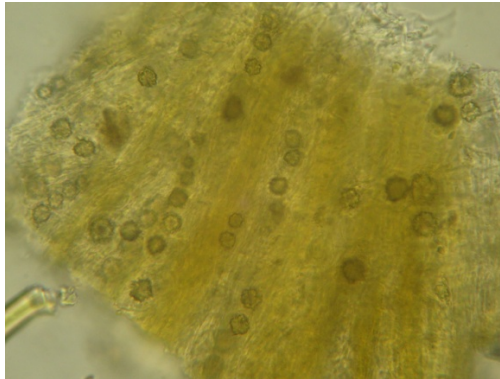
3. İletim demeti ve druz (Sartur 10x40)



4. Epidermada örtü tüyü (Sartur 10x40)



5. Epidermada druz ve örtü tüyü tabanı
(Sartur 10x40)



6. Epidermada druz (Sartur 10x10)

Şekil 4. *Althaea folium* tozu mikroskopik görünümü **1.** ve **2.** Yıldız şeklinde örtü tüyleri, **3.** İletim demeti ve druz, **4.** Epidermada örtü tüyü, **5.** Epidermada druz kümesi ve örtü tüyü tabanı **6.** Epidermada druz kümesi.

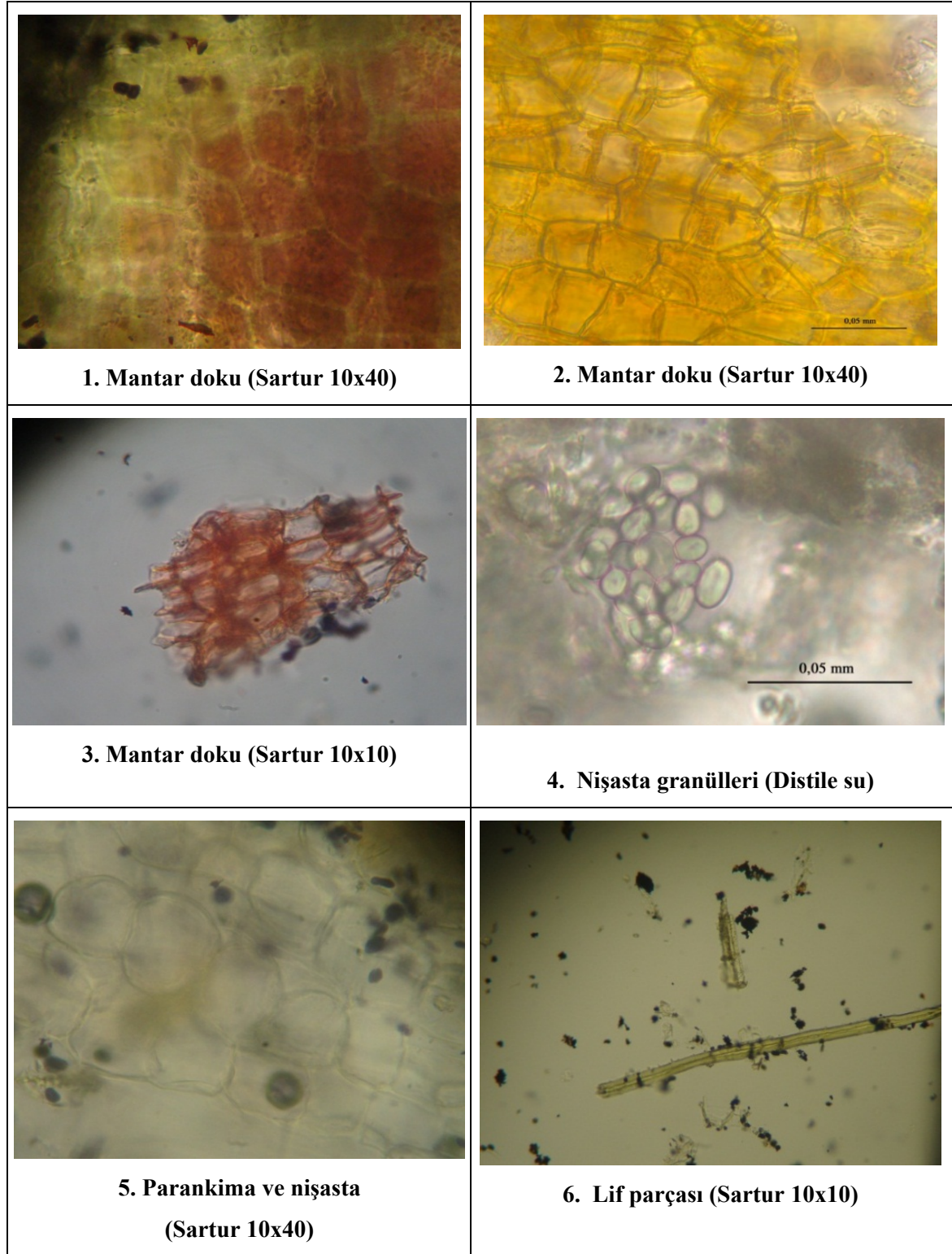
Piyasada "hatmi" adı altında satılan örneklerden alınan numuneler üzerinde yapılan morfolojik incelemelerde, örneklerin *A. officinalis* olmadığı tespit edildiğinden, bu örneklerden sadece bir tanesi (Adana-3) üzerinde mikroskobik analiz yapılmıştır.

Adana-3 örneğinin toz edilmiş yaprağından kloralhidrat reaktifi ile preparat hazırlanarak mikroskopta incelenmiştir. *Althaea* cinsine çok benzer özellikte, büyük ve dikenli polenler ve bol miktarda yıldız şeklinde örtü tüyleri taşıdığı belirlenmiştir (Şekil 5).

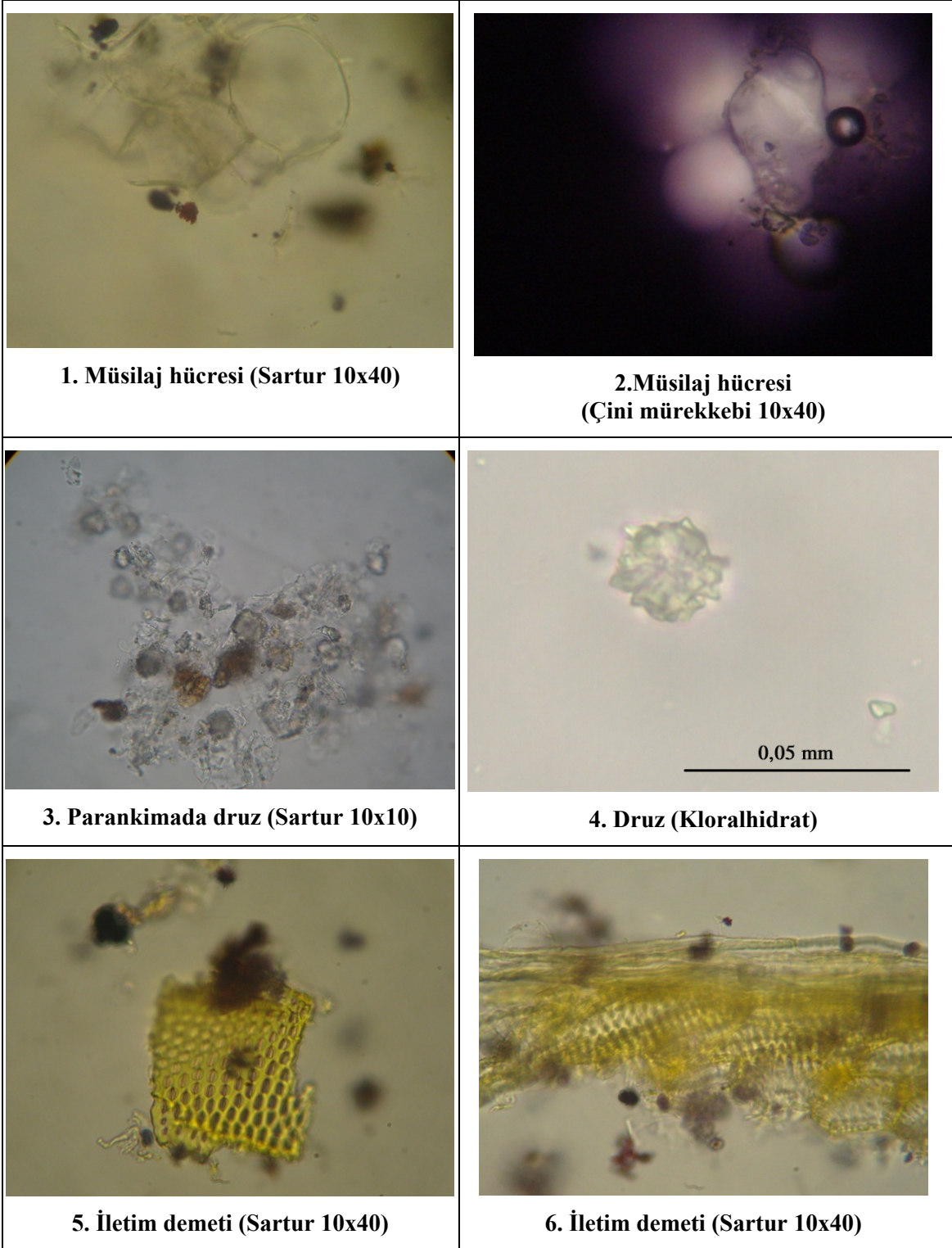


Şekil 5. Adana-3 numunesinin mikroskobik görünümü. 1. Yıldız şekline örtü tüyü. 2. Polen.

Doğadan toplanan standart *A. officinalis* droğunun toz edilen kök kısmında karakteristik element olarak; mantar doku, bol miktarda nişasta granülleri, müsilaç içeren parankima hücreleri, lif parçaları, iletim demetleri ve druz şeklinde kalsiyum okzalat kristalleri tespit edilmiştir (Şekil 6 ve 7).



Şekil 6. *Althaeae radix* tozu mikroskopik görünümü **1, 2 ve 3.** Mantar doku, **4.** Nişasta granülleri, **5.** Parankima ve nişasta, **6.** Lif parçası.



Şekil 7. Althaeae radix tozu mikroskopik görünümü 1. ve 2. Müsilaj hücresi, 3. Parankimada druz, 4. Druz, 5. ve 6. İletim demeti.

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Bulguları

Aktar örneklerinin *A. officinalis* olmaması nedeniyle, sadece doğadan topladığımız *A. officinalis* yapraklarından farmakopede belirtildiği şekilde metanollü ekstre hazırlanmış ve İTK ile analizi yapılmıştır. Referans olarak farmakopede de belirtildiği üzere klorojenik asit ve kersitrin kullanılmıştır. Uygun solvan sisteminde sürüklenme tamamlandıktan sonra, plak havada kurutularak önce UV ışık altında incelenmiş, ardından % 5 H₂SO₄ ile renklendirilmiştir. *A. officinalis* metanollü ekstresinde tespit edilen açık kahverengi ve sarı renkli lekeler referans maddelerin R_f değerleri ve verdikleri renklerle mukayase edilerek sırasıyla klorojenik asit ve kersitrin olarak belirlenmiştir (10).

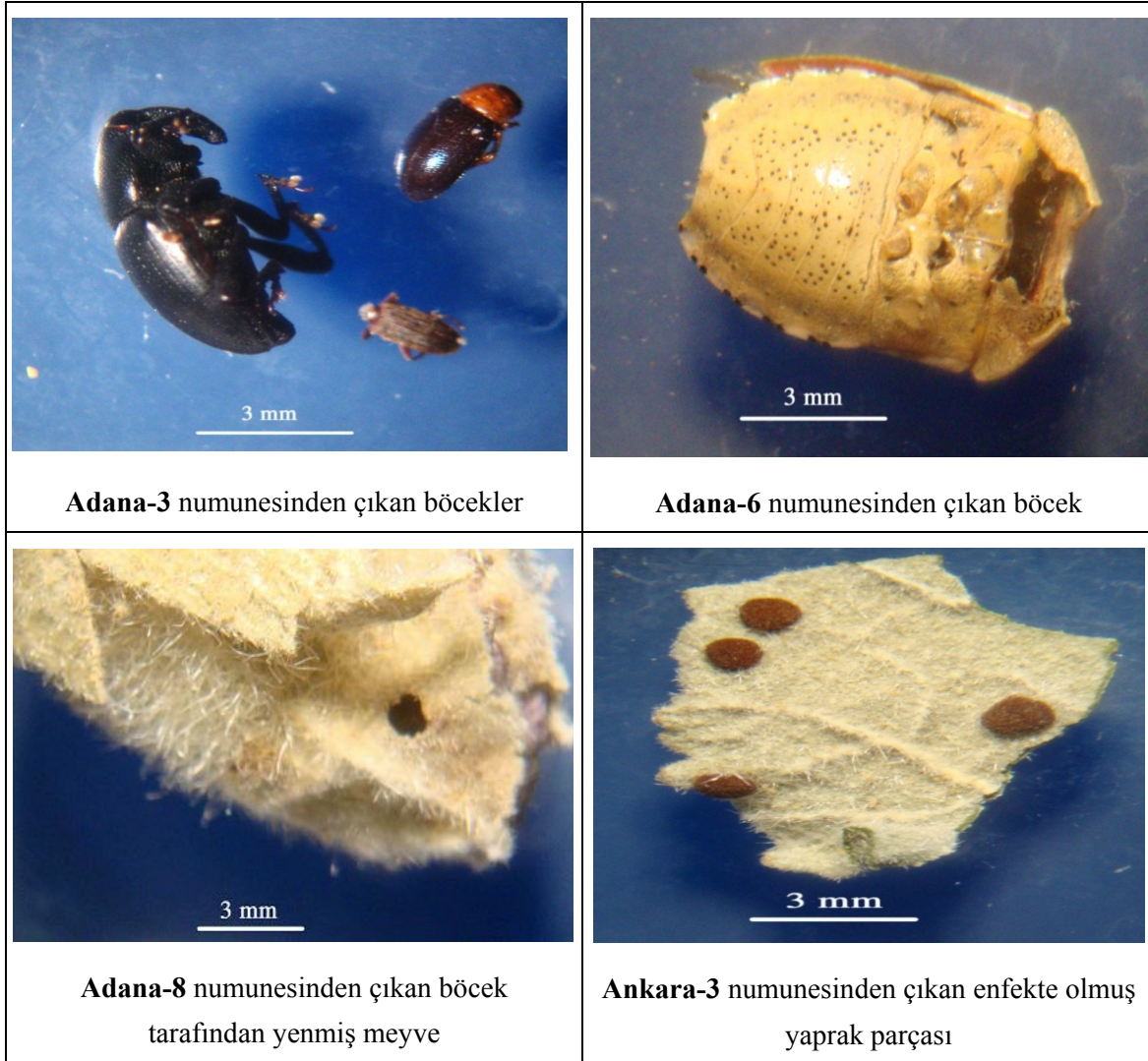
Farmakope Testlerinin Bulguları

Yabancı Madde

Adana-10 numunesi dışında tüm numunelerde birçok yabancı maddeye rastlanmıştır. Bazı numunelerin böcek tarafından yendiği, içinde böcek larvaları bulunduğu veya bitkinin bir mikroorganizma ile enfekte olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 8). Tablo 4'te numunelerde bulunan yabancı maddeler ve bu maddelerin numunede bulunma % oranları verilmiştir.

Tablo 4. Numunelerde bulunan yabancı maddeler ve bulunma oranları.

Numune adı	Yabancı Maddeler	Yabancı Madde (%)
Adana-1	Birkaç saç teli, çok sayıda sap	1.04
Adana-2	Başka bitkilere ait sapsar ve yapraklar, Poaceae familyasına ait parçalar	0.48
Adana-3	Birkaç böcek, birkaç saç teli, naylon parçaları, başka bitkiye ait parçalar	0.35
Adana-4	Çok sayıda sap, Poaceae familyasından bir bitkiye ait kısımlar, başka bitkilere ait parçalar, böcek tarafından yenmiş bitki parçaları	2.85
Adana-5	Az sayıda başka bitkilere ait parçalar	0.16
Adana-6	Bitki sapsarları, kiraz sapsarları, başka bitkilere ait parçalar, Compositae familyasına ait parçalar, Poaceae familyasından bir bitkiye ait parça, böcek kalıntıları	2.78
Adana-7	Çok sayıda bitki sapsar ve çöp, bir adet kıl	1.28
Adana-8	Çok sayıda bitki sapsar, böcek tarafından yenmiş bir çiçek parçası, Poaceae familyasından bitkilere ait birkaç parça, birkaç adet kiraz sapsar	3.32
Adana-9	Birkaç parça naylon iplik, bitki sapsarları, küflenmiş bitki parçası, başka bitkilere ait parçalar, Poaceae familyasından bir bitkiye ait parçalar	1.29
Adana-10	Yok	Yok
Ankara-1	Bitki sapsarları, başka bitkilere ait parçalar	0.58
Ankara-2	Başka bitkilere ait parçalar, birkaç sap, ip şeklinde naylon parçası	0.2
Ankara-3	Çok sayıda bu bitkiye ve diğer bitkilere ait sapsarlar, mikroorganizma ile enfekte olmuş sapsarlar, kurumuş bir bitki parçası	2.48
Ankara-4	Bir kıl parçası, başka bitkilere ait parçalar ve bitki sapsarları	1.4



Şekil 8. Adana-3, Adana-6, Adana-8 ve Ankara-3 numunelerinde tespit edilen yabancı maddeler.

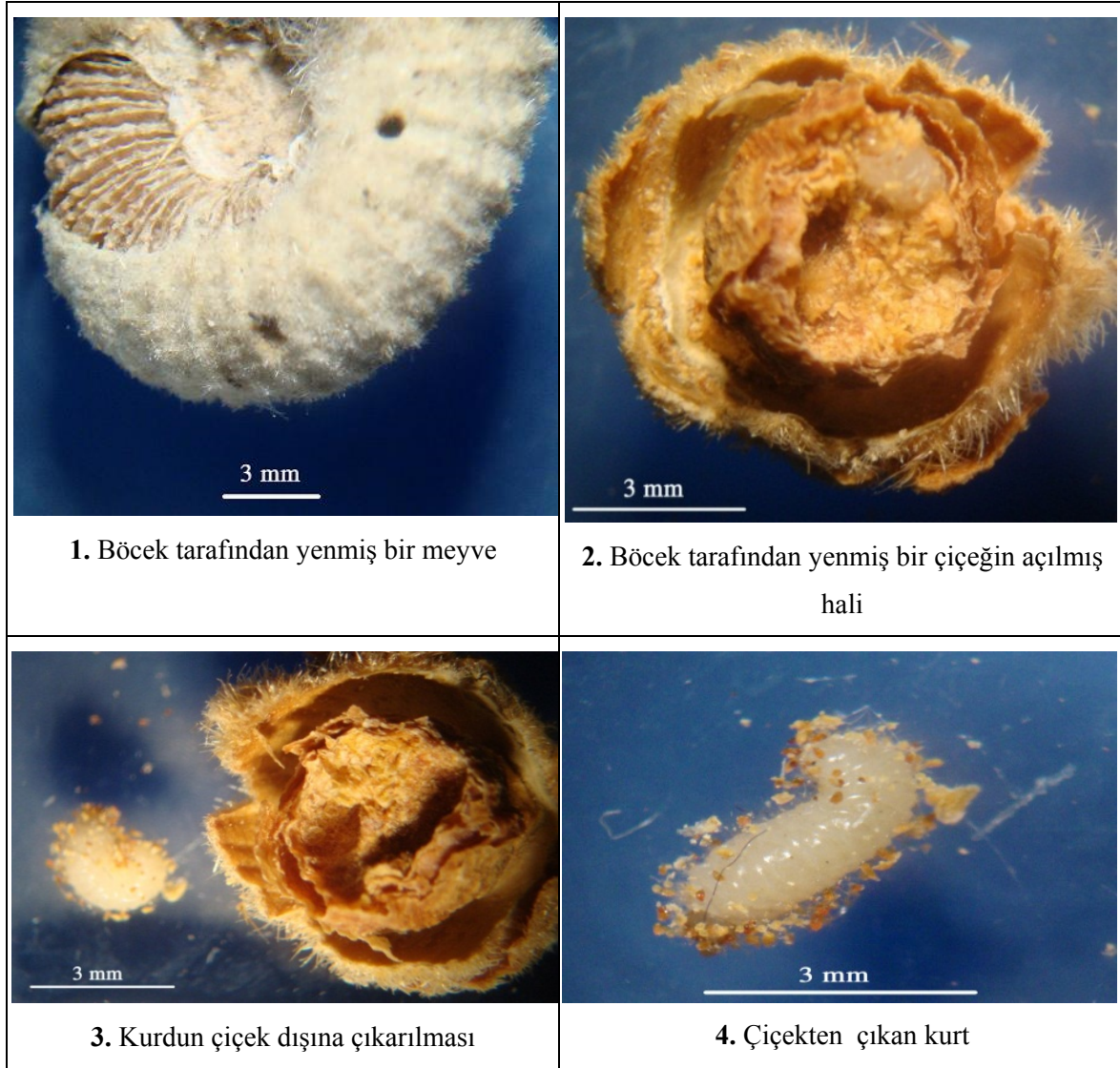
Adana-4 numunesi içinde böcek tarafından yenmiş meyve ve çiçek örnekleri tespit edilmiştir. Çiçek örneği açılmak suretiyle incelenmiş ve içinde böceğe ait kurtçuk tespit edilmiştir (Şekil 9).

Kurutmada Kayıp Tayini

Standart *A. officinalis* yaprak ve kök numuneleri için 3'er örnek çalışılmış ve ortalaması alınarak kurutmada kayıp, yaprakta % 7.38 ve kökte % 7.16 oranında hesaplanmıştır.

Bütün Kül Miktar Tayini

Yaprak ve kök numuneleri için 3'er örnek çalışılmış ve bunların ortalaması alınarak bütün kül sonuçları yaprakta % 17.27 ve kökte % 7.27 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 9. Adana-4 numunesinden çıkan yabancı maddeler.

Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini

A. officinalis yaprak numunesi için 3'er örnek çalışılmış ve bunların ortalaması alınarak yaprağın asitte çözünmeyen kül miktarı % 1.42 olarak hesaplanmıştır.

Şişme İndisi

Yaprak ve kök için 3'er örnek çalışılmış ve bunların ortalaması alınarak yaprağın şişme indisi 2.42, kökün şişme indisi 3.92 olarak hesaplanmıştır.

SONUÇ ve TARTIŞMA

A. officinalis ülkemizde ve dünyada Avrupa, Asya ve Amerika kıtalarında doğal olarak yetişen; ülkemizde, geleneksel Avrupa tıbbında ve dünyanın diğer pek çok ülkesinde halk arasında yaygın kullanımı olan ve Avrupa Farmakopesi yanında birçok farmakope, kodeks ve monografda kayıtlı olan bir bitkidir (1-3,9,19). Avrupa Farmakopesi'nde bitkinin yaprağı "*Althaeae folium*" (Marshmallow leaf) *Althaea officinalis* L.'in bütün veya parçalanmış, kurutulmuş yaprağı olarak tanımlanmıştır. Kök droğu "*Althaeae radix*" (Marshmallow root) *Althaea officinalis* L.'in kabuğu soyulmuş veya soyulmamış, bütün veya parçalanmış kurutulmuş kökü olarak bildirilmiştir (10).

Bu çalışmada, aktarlarda "hatmi" adı altında satılan örneklerden alınan numuneler, Avrupa Farmakopesi 7.3 monografında belirtilen özelliklere uygunluğu açısından incelenmiştir. Hatmi örneklerinin analizinde referans numune olarak kullanılmak üzere *A. officinalis* doğal olarak yetiştiği bölgeden toplanmıştır.

Aktarlardan alınan numunelerin morfolojik incelemesi sonucunda numunelerin daha çok çiçek, tomurcuk ve meyveden oluştuğu belirlenmiş, ofisinal drog olarak kayıtlı olan köke ait parçalara hiç rastlanmamış ve yaprağın da az miktarda olduğu görülmüştür (Tablo 3). Yapraklar parçalanmış, eski ve az miktarda olduğu için farmakopede yer alan tanıma uygun olup olmadığı belirlenememiştir. Avrupa Farmakopesi'nde bitkinin ofisinal kısımları içerisinde çiçek, tomurcuk, petal ve meyve yer almamaktadır. Dolayısıyla numunelerin farmakopede belirtilen kök veya yaprak kısımlarından oluşmadığı tespit edilmiştir.

Piyasadan satın alınan örnekler tarafımızdan teşhis edilmiş ve örneklerin hiçbirisinin *A. officinalis*'e ait olmadığı, tamamının *Alcea* cinsine ait olduğu belirlenmiştir. Ancak örnekler tür teşhisi için gerekli bitki kısımlarını ihtiva etmediği için tür düzeyinde bilgi edinilememiştir. Ülkemizde *A. officinalis* çiçekleri yerine gülhatmi çiçeklerinin (*Alcea rosea* L.) kullanıldığı, ticarete ise bu bitki yerine *Althaea cannabina* L., *Alcea pallida* Waldst. et Kit., *Alcea setosa* (Boiss.) ve *Hibiscus syriacus* L. gibi türlerden elde edilen çiçeklerin "hatmi çiçeği" adı altında satıldığı bildirilmiştir (9). Çalışmamızda, tüm örneklerin hatmi adı altında satılan *Alcea* türleri olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca hazır paketler içinde alınan bazı örnekler üzerinde belirtilen "*Althaea officinalis*" ifadelerinin (Şekil 2, Adana-10 örneği) de hatalı olduğu belirlenmiştir.

Son yapılan çalışmalarda dikkate alındığında aşağıdaki ayırıcı karakterler sayesinde *Alcea* ve *Althaea* cinslerinin rahatlıkla ayrılabilceği görülmektedir. *Alcea* ve *Althaea* cinsleri için ayırıcı özellikler (1,2,31):

1-Petaller 30 mm, karpel hemen hemen iki gözlü, perikarp içinde çıkıntıyla bölünür, anterler sarımsı.....*Alcea*

1-Petaller 9-16 mm, karpel tek gözlü, anterler mor veya kahverengimsi mor.....*Althaea*

Adana ve Ankara’da aktarlardan satın alınan ve çalışma materyallerimizi oluşturan hatmi örneklerinin *A. officinalis* olmadığı belirlenmesi üzerine, Avrupa Farmakopesi’nde *Althaeae folium* ve *Althaeae radix* için istenen mikroskopik analizler ve testler bu örneklerde yapılmamıştır. Çalışmamızda standart olarak doğadan topladığımız *A. officinalis* örneği üzerinde mikroskopik incelemeler ve diğer farmakope analizleri gerçekleştirilmiştir.

Avrupa Farmakopesi’ne göre; *Althaeae folium* tozu grimsi-yeşildir. Kloralhidrat ile mikroskop altında incelenen tozda, çok sayıda tepede sivri uçlu, tabanda köşeli ve çukurlu, uzun, sert, tek hücreli, kalın duvarlı örtü tüyleri; tek hücreli ve küremsi veya çok hücreli salgı tüyü; anomositik ve parasitik stomalı yaprak epiderması parçaları; kalsiyum okzalat kristalleri (druzar); odun borulu damar parçaları; eksinli polen taneleri görülmektedir. Avrupa Farmakopesi’ne göre; *Althaeae radix* tozu grimsi-kahverengidir. Kloralhidrat reaktifi ile mikroskop altında incelendiğinde renksiz, odunlaşmamış lif parçaları; kenarlı veya merdiven biçiminde damar parçaları; kalsiyum okzalat kristal kümeleri; müsilaç içeren parankima hücreleri; ince duvarlı yassı mantar hücreleri vardır. Distile su ile mikroskop altında incelendiğinde çok sayıda basit nişasta taneciği görülmektedir (10). Doğadan topladığımız standart *A. officinalis* örneklerinin toz haline getirilerek mikroskopta incelenmesi sonucu, Avrupa Farmakopesi’nde belirtilen karakteristik mikroskopik elementlerden yaprakta epiderma, stoma ve stoma komşu hücresi, salgı tüyü, çok sayıda yıldız örtü tüyü, büyük ve dikenli polen, damarlar boyunca druz ve iletim demetleri (Şekil 3 ve 4); kökte mantar doku, nişasta taneleri, müsilaç içeren parankima hücreleri, druz, lif parçaları ve iletim demetleri olarak tespit edilmiştir (Şekil 6 ve 7). Piyasadan satın alınan ve aktar örnekleri arasından seçilen, *Alcea* cinsine ait olduğunu belirlediğimiz Adana-3 numunesinin yaprak örneği toz haline getirilerek mikroskopta incelenmiş ve *Althaea* cinsine çok benzer özellikte büyük ve dikenli polenler ve bol miktarda örtü tüyleri taşıdığı belirlenmiştir (Şekil 5).

Avrupa Farmakopesi’ne göre İTK analizi sadece *Althaeae folium* için istenmektedir (10). Standart olarak kullanılan *A. officinalis* yapraklarının metanollü ekstresinin farmakopede verilen koşullarda İTK ile analizi sonucunda, ekstrenin standart maddeler ile karşılaştırılmasıyla klorojenik asit ve kersitrin taşıdığı tespit edilmiştir.

Aktar örneklerinin yabancı maddeler açısından incelenmesi sonucu, Adana-10 numunesi dışında tüm numunelerde birçok yabancı maddeye rastlanmıştır. Numunelerin bazılarının böcek

tarafından yendiği, hatta içinde böcek bulunduğu veya bitkinin bir mikroorganizma ile enfekte olduğu gözlenmiştir (Şekil 8 ve 9). Avrupa Farmakopesi'ne göre ofisinal drogta, *Puccinia malvacearum* ile enfekte olmuş yapraklar en fazla % 4, diğer yabancı maddeler ise en fazla % 2 oranında olmalıdır. Kökte ise en fazla % 2 kahverengi renkte bozulmuş drog olmalıdır (10). Numunelerde bulunan yabancı maddeler ve bu maddelerin numunede bulunma % oranları Tablo 4'de verilmiştir. Avrupa Farmakopesi'nde bitkinin kök ve yaprak kısımları ofisinal drog olarak kayıtlıdır. Ancak çalışmamızda satın aldığımız örneklerde kök parçaları hiç olmadığı gibi, numuneler başlıca çiçek ve çiçek kısımları, meyve ve az miktarda da yaprak içermektedir. Dolayısıyla farmakopede yaprak için belirtilen yabancı madde sınır değeri olan % 2 değeri Adana-4, Adana-6, Adana-8 ve Ankara-3 numuneleri için farmakopede belirtilen sınır değerini geçmiştir ve farmakope monografına bu açıdan da uygun değildir. Aktarlarda "hatmi" adı altında satılan örneklerden Adana'da bir örnek dışında hepsinin ve Ankara'da ise bir örneğin açıkta ve paketsiz olarak kötü koşullarda satıldığı görülmüştür. Numunelerden çıkan yabancı maddeler de numunelerin uygun koşullarda satışa sunulmadığını göstermektedir.

Doğadan toplanmış olan *A. officinalis* örneklerinin kök ve yapraklarında Avrupa Farmakopesi tarafından istenen yabancı madde tayini, kurutmada kayıp, bütün kül ve asitte çözünmeyen kül miktar tayini ve şişme indisi yapılmış ve sonuçlar tablo halinde aşağıda verilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Doğadan topladığımız *A. officinalis* örneklerinde yapılan Avrupa Farmakopesi test sonuçları

	Kurutmada Kayıp (%)	Bütün Kül (%)	Asitte Çözünmeyen Kül (%)	Şişme İndisi
Yaprak	7.38	17.27	1.42	2.42
Kök	7.16	7.27	-	3.92

Standart *A. officinalis* yapraklarında kurutmada kayıp % 7.38, köklerinde % 7.16 olarak bulunmuştur. Avrupa Farmakopesi 7.3'e göre *A. officinalis* için kurutmada kayıp yaprakta % 10'dan, kökte ise % 12'den fazla olmamalıdır (10). Bu durumda hem yaprak hem kök örneğinde tespit edilen değerler farmakopede belirtilen değerlere uygundur. Avrupa Farmakopesi'ne göre, *A. officinalis* için bütün kül miktarı yaprakta % 18'den, kabuğu soyulmuş kökte % 6'dan, kabuğu soyulmamış kökte % 8'den fazla olmamalıdır (10). Standart olarak kullandığımız örnekte yer alan kök, doğadan toplanmış haliyle olan soyulmamış köktür. Bu durumda hem yaprak (% 17.27) hem kök (% 7.27) örneğinde tespit edilen değerler farmakope'de belirtilen değerlere uygun olup, bütün

kül miktarları yaprak ve kök örneklerinde sınır değerlere yakındır. Asitte çözünmeyen kül miktar tayini Avrupa Farmakopesi'ne göre sadece bitkinin yapraklarında yapılmaktadır ve % 2'den fazla olmamalıdır (10). Yaprak örneğinde tespit ettiğimiz % 1.42 değeri farmakopede belirtilen değerlere uygundur.

Avrupa Farmakopesi 7.3'e göre *A. officinalis* için şişme indisi yaprakta 12'den, kökte 10'dan az olmamalıdır (10). Çalışmamızda tespit edilen şişme indisi yapraklarda 2.42 ve köklerde 3.92 değerleri ile farmakopede istenen değerlerin çok altında kalmaktadır. Bu nedenle şişme indisi bakımından doğadan topladığımız *A. officinalis* örneği Avrupa Farmakope'sine uygun bulunmamıştır. Şişme indisinin farmakopede belirtilen değerlerden daha düşük olması, droğun istenilen değerlerin altında müsilaj taşıdığını göstermektedir. İçerdiği müsilajı dolayısıyla fitoterapötik olarak antitussif etkiye sahip olan *A. officinalis* drog olarak kullanılacak ise, PDR bitki monografında belirtildiği üzere en az ikinci yıldan itibaren sonbaharda, Ekim-Kasım aylarında topraktan çıkarılarak toplanmalıdır (31). Avrupa Farmakopesi'ne göre de kökler en az 2 cm çapa sahip olmalıdır (10). Kökler suyla temizlendikten ve dış kabuğu soyulduktan sonra veya soyulmadan, bütün olarak ya da parçalara bölünüp en fazla 35 °C'de kurutulmalıdır. Althaeae folium drog olarak kullanılacak ise, çiçeklenmeden hemen önce toplanıp, en fazla 40 °C'de kurutulmalıdır (10,32,33). Bu hususlar dikkate alındığında, doğadan topladığımız *A. officinalis* örneğinin köklerinin 2 cm'den daha az çapta olması içerdiği müsilaj oranının düşük bulunması sonucunu açıklamaktadır.

Elde ettiğimiz bulgulara göre, doğadan topladığımız *A. officinalis* örneğinin yaprak ve kökünün şişme indisi dışında tüm farmakope analizlerinde, farmakopeye uygun değerlerde olduğu görülmüştür. Bu bakımdan, ülkemizde doğal olarak yetişen *A. officinalis* bitkisinin yukarıda açıklandığı gibi, belirtilen zamanlarda toplanarak farmakopeye uygunluğu açısından incelenmesi uygun olacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, aktarlardan "hatmi" adı altında açıkta veya paket halinde satın aldığımız örneklerin *A. officinalis* bitkisine ait olmadığı, *Alcea* cinsine ait oldukları belirlenmiştir. Örneklerin böcek, kurt, saç, küflenmiş parçalar ve başka bitkilere ait kısımlar gibi birçok yabancı madde taşıması nedeniyle de bilimsel tıbbi drog tanımına uymadığı ve halk sağlığı açısından tehdit oluşturduğu görülmüştür. Bulgularımız bitkisel ürünlere duyulan ilginin hızla arttığı ülkemizde, bu ürünlerin bilinçli ve kontrollü bir şekilde denetiminin yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Aktarlarda tıbbi bitki droglarının satışa sunulmadan önce gerekli kontrollerinin yapılması, saklama koşullarının iyileştirilmesi ve uygun koşullarda paketlenmesi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Uzunhisarcıklı ME, Vural M, The taxonomic revision of *Alcea* and *Althaea* (Malvaceae) in Turkey, Turkish Journal of Botany, 36, 603-636, 2012.
2. Cullen J, “*Althaea* L.” in Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Vol. 2, ed. Davis PH, Edinburgh: Edinburgh University Press, p. 419-420, 1967.
3. Basch E, Ulbricht C, Hammerness P, Vora M, Monograph from natural standard, marshmallow (*Althaea officinalis* L. monograph), Journal of Herbal Pharmacotherapy, 3, 3, 71-81, 2003.
4. Leporatti ML, Ivancheva S, Preliminary comparative analysis of medicinal plants used in the traditional medicine of Bulgaria and Italy, Journal of Ethnopharmacology, 87, 123-142, 2003.
5. Miraldi E, Ferri S, Mostaghimi V, Botanical drugs and preparations in the traditional medicine of West Azerbaijan (Iran), Journal of Ethnopharmacology, 75, 77-87, 2001.
6. Šarić-Kundalić B, Dobeš C, Klatte-Asselmeyer V, Saukel J, Ethnobotanical survey of traditionally used plants in human therapy of East, North and North-East Bosnia and Herzegovina, Journal of Ethnopharmacology, 133, 1051-1076, 2011.
7. Blanco E, Macía MJ, Morales R, Medicinal and veterinary plants of El Caurel (Galicia, northwest Spain), Journal of Ethnopharmacology, 65, 113-124, 1999.
8. De Feo V, Senatore F, Medicinal plants and phytotherapy in the Amalfitan Coast, Salerno Province, Campania, Southern Italy, Journal of Ethnopharmacology, 39, 1, 39-52, 1993.
9. Baytop T, Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi, Geçmişte ve Bugün, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1999.
10. European Pharmacopoeia, 7th Edition, Supplement 7.3, Council of Europe, Marshmallow Leaf and Marshmallow Radix, Strasbourg, 2012.
11. Nosál’ová G, Strapkova A, Kardosova A, Capek P, Antitussive activity of a rhamnogalacturonan isolated from the roots of *Althaea officinalis* L. var. *robusta*, Journal of Carbohydrate Chemistry, 12, 4-5, 589-596, 1993.
12. Šutovská M, Nosál’ová G, Šutovský J, Fraňová S, Prisenžňáková L, Capek P, Possible mechanisms of dose-dependent cough suppressive effect of *Althaea officinalis* rhamnogalacturonan in guinea pigs test system, International Journal of Biological Macromolecules, 45, 27-32, 2009.

13. Elmastas M, Ozturk L, Gokce I, Determination of antioxidant activity of marshmallow flower (*Althaea officinalis* L.), Analytical Letters, 37, 9, 1859-1869, 2004.
14. Valiei M, Shafaghat A, Salimi F, Chemical composition and antimicrobial activity of the flower and root hexane extracts of *Althaea officinalis* in Northwest Iran, Journal of medicinal plant research, 5, 32, 6972-6976, 2011.
15. Hage-Sleiman R, Mroueh M, Daher CF, Pharmacological evaluation of aqueous extract of *Althaea officinalis* flower grown in Lebanon, Pharmaceutical Biology, 49, 3, 327-333, 2011.
16. Kobayashi A, Hachiya A, Ohuchi A, Kitahara T, Takema Y, Inhibitory mechanism of an extract of *Althaea officinalis* L. on endothelin-1-induced melanocyte activation, Biological and Pharmaceutical Bulletin, 25, 2, 229-234, 2002.
17. Rani S, Khan S, Ali M, Phytochemical investigation of the seeds of *Althaea officinalis* L., Natural Product Research, 24, 14, 1358-1364, 2010.
18. Tomoda M, Satoh N, Shimada K, Plant mucilages. XXIV. The structural features of *Althaea*-mucilage O, a representative mucous polysaccharide from the roots of *Althaea officinalis*, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 28, 3, 824-830, 1980.
19. Wichtl M, Bisset NG, Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals, 2. Edition, CRC Press, Stuttgart, 1994.
20. Gudej J, Flavonoids, phenolic acids and coumarins from the roots of *Althaea officinalis*, Planta Medica, 57, 284-285, 1991.
21. ESCOP Monographs, The scientific foundation for herbal medicinal products, 2. Edition, Thieme, Stuttgart, 2003.
22. Blumental M, Busse WR, The complete German commission E monographs: Therapeutic guide to herbal medicines, American Botanical Council, Austin, 1998.
23. Deters A, Zippel J, Hellenbrand N, Pappai D, Possemeyer C, Hensel A, Aqueous extracts and polysaccharides from Marshmallow roots (*Althaea officinalis* L.): Cellular internalisation and stimulation of cell physiology of human epithelial cells in vitro, Journal of Ethnopharmacology, 127, 62-69, 2010.
24. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, vol. 2, World Health Organization, Geneva, p. 5-11, 2002.

25. Bradley PR, British herbal compendium, Vol.1, Marshmallow root, British herbal medicine association, Bournemouth Great Britain, p.151-153, 1992.
26. British Herbal Pharmacopoeia, British Herbal Association, Great Britain, Biddles Ltd, 1996.
27. Deutsches Arzneimittel Codex 2004, E-020.
28. Hostanska K, Melzer J, Amon A, Saller R, Suppression of interleukin (IL)-8 and human beta defensin-2 secretion in LPS-and/or IL-1 β -stimulated airway epithelial A549 cells by a herbal formulation against respiratory infections (BNO 1030), Journal of Ethnopharmacology, 134, 228-233, 2011.
29. http://www.phytohustil.de/aw/~ceg/Phytohustil_Hustenreizstiller/ Eriřim tarihi: 10.10.2012.
30. Rx Media Farma İnteraktif Bilgi Kaynağı. Sürüm 12.0.0.0, Genel editör Prof. Dr. Levent Üstünes, İzmir: Gemař Genel Mühendislik, 2012.
31. Güner A, Akyıldırım B, Alkayış MF, Çingay B, Kanoğlu SS, Özkan AM, Öztekin M, Tuğ GN, Türkçe Bitki Adları. řu eserde: Güner A, Aslan S, Ekim T, Vural M, Babaç MT, (eds.), Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler), Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneğı Yayını, İstanbul, 2012.
32. PDR for Herbal Medicines. Second edition. Montvale, Thomson Medical Economics, New Jersey, p.505-506, 2000.
33. Zeybek U, Haksel M, Türkiye’de ve Dünyada Önemli Tıbbi Bitkiler ve Kullanımları, 2. Baskı, Argefar ve Helvacızade Sağık Yayınları, İzmir, 2011.

Received = 17. 02. 2015

Accepted = 07. 07. 2015

