

FARMAKOGNOZİ VE DOĐAL ÜRÜNLER KİMYASI

DOKTORA PROGRAMI

1. T**** A****

Origanum Onites L. Uçucu Yağından Karvakrol Eldesi Ve Kozmetikte Kullanılmak Üzere Karvakrol Yüklü Nanoformülasyon Geliştirilmesi

2. E**** İ***
K*****

Vitex Agnus-Castus L. (Hayıt) Bitkisinin Çiçek, Yaprak Ve Meyvelerinden Standardize Ekstrelerin Hazırlanması Ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması

ORIGANUM ONITES L. UÇUCU YAĞINDAN KARVAKROL ELDESİ VE KOZMETİKTE KULLANILMAK ÜZERE NANOFORMÜLASYON GELİŞTİRİLMESİ

ÖZET

Karvakrol molekülü önemli birçok biyolojik aktiviteye sahip monoterpenik bir uçucu yağ bileşimidir. *Origanum* türlerinin birçoğunda mayör bileşen olarak bulunur ve bu bitkilerde uçucu yağdaki aktiviteden sorumlu bileşik olarak değerlendirilir. Ancak bileşiğin biyolojik aktivitelerinin yanında kolay okside olması, keskin kokusu ve tahriş edici özellikleri kullanımını zorlaştırmaktadır. Bu çalışmada karvakrol ülkemizde önemli bir ticari değere sahip olan *Origanum onites* L. bitkisinin uçucu yağından elde edilmiş ve kozmetikte yaşlanma karşıtı potansiyel ürün olarak kullanılmak üzere polikaprolakton (PCL) nanopartiküller (NP) halinde formüle edilmiştir. Öncelikle uçucu yağdan elde edilen karvakrol ekstraktı GC-MS ile analiz edilmiştir. Karvakrol tek emülsiyon yöntemiyle PCL nanopartiküllerine yüklenmiş ve sentezlenen karvakrol-PCL-NP'lerin Dinamik Işık Saçılımı (DLS), UV-Vis spektroskopisi ve Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM) ile karakterizasyonu yapılmıştır. Karakterizasyonu yapılan karvakrol-PCL-NP'ler için antikollajenaz aktivite ve HaCaT hücre hattı kullanılarak sitotoksik aktivite çalışmaları yapılmıştır. Sonuçlara göre karvakrol, uçucu yağ içerisinde %85 oranında tespit edilmiştir. DLS ile yapılan karakterizasyon sonucunda polidispersite indeksi (PDI) $0,070 \pm 0,015$; zeta potansiyeli (ZP) $-8,51 \pm 0,76$ mV ve ortalama partikül boyutu $199,5 \pm 0,91$ nm olarak bulunmuştur. SEM ile yapılan morfolojik analizler ortalama partikül boyutu ile uyumlu sonuçlar vermiş ve homojen dağılım gösteren nanopartiküler yapıların varlığını doğrulamıştır. Karvakrol-PCL-NP'ler %98,55 oranında enkapsülasyon verimi göstermiş ve %20 oranında yükleme verimi tespit edilmiştir. Yapılan *in vitro* kontrollü salım çalışmalarıyla karvakrolün 48 saatte karvakrol-PCL-NP'lerden %95,55 oranında salındığı görülmüştür. Antikollajenaz aktivite sonuçları ile karvakrol-PCL-NP'lerin serbest karvakrolün iki katı oranda aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. *In vitro* sitotoksisite çalışmalarında serbest karvakrol en düşük konsantrasyonda (0,125 mg/mL) bile toksik etki gösterirken, PCL ile enkapsülasyon bu etkiyi elimine etmiş ve karvakrol-PCL-NP'ler 1 mg/mL konsantrasyonda $\%81,45 \pm 1,84$ oranında hücre canlılığı göstermiştir. Böylece başarıyla sentezlenen karvakrol-PCL-NP'ler sayesinde elde edilen karvakrolün toksik etkisi giderilmiş ve antikollajenaz aktivitesi iki katına çıkarılmıştır. Aynı zamanda serbest karvakrolün sahip olduğu keskin koku ortadan kaldırılmış ve biyouyumluluğu artırılmıştır. Sonuç olarak yüksek antikollajenaz aktivite ve düşük oranda toksisite ile biyouyumluluğu artırılan karvakrol-PCL-NP'lerin kozmetik endüstrisi için potansiyel yaşlanma karşıtı ürün adayları olabileceği öngörülmüştür.

Anahtar Kelimeler: *Origanum onites* L.; karvakrol; polikaprolakton; nanopartikül; antikollajenaz aktivite; *in vitro* hücre kültürü

VITEX AGNUS-CASTUS L. (HAYIT) BİTKİSİNİN ÇİÇEK, YAPRAK VE MEYVELERİNDEN STANDARDİZE EKSTRELERİN HAZIRLANMASI VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Bu çalışmada, Balıkesir (Burhaniye)'den toplanmış beyaz ve mor çiçekli *Vitex agnus-castus* L. bitkisi ile İstanbul (Zeytinburnu Tıbbi Bitkiler Bahçesi)'den toplanan kültüre alınmış mor çiçekli *V. agnus-castus* bitkisinin çiçek, yaprak ve meyve kısımları ayrılarak uçucu yağları elde edilmiştir. Uçucu yağların kimyasal bileşenleri GC-FD/MS ile tespit edilmiş, ardından da kemotipleri belirlenmiştir. Bitkinin geçmişteki kullanımları doğrultusunda, A549 ve MCF-7 hücre hatları seçilerek uçucu yağların sitotoksiteleri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlarla *V. agnus-castus* uçucu yağlarının yüksek sitotoksiteye sahip oldukları anlaşılmıştır. Balıkesir bölgesinden elde edilen uçucu yağların (özellikle de mor çiçek uçucu yağının) daha sitotoksik olduğu görülmüş ve bu sonuçlar uçucu yağların yüksek miktarda içerdikleri α -pinen, karyofilen ve limonen bileşikleriyle ilişkilendirilmiştir.

Balıkesir'den toplanmış mor çiçekli *V. agnus-castus* bitkisinden; meyve, çiçek ve yaprak %70 etanol ekstraları hazırlanmış ve bu ekstraların A549 ve MCF-7 hücre hatlarındaki sitotoksitesi değerlendirilmiştir. *V. agnus-castus* meyve ekstresinin her iki hücre hattı için de yaprak ve çiçek ekstralarından daha sitotoksik olduğu görülmüştür.

Balıkesir'den toplanmış *V. agnus-castus* çiçek, meyve ve yapraklarından %70 etanol ekstraları ve %100 su ekstraları hazırlanmış ve her birinin total fenolik, total flavonoit miktarları ile LC-HRMS cihazıyla fenolik içerikleri tayin edilmiştir. Bu ekstraların her biri, yüksek yağlı diyetle indüklenmiş obeziteye sahip erkek Wistar albino sıçan gruplarının diyetlerine dahil edilerek 7 hafta boyunca test edilmiştir. Çalışmanın sonucunda; hayıt yaprak %70 etanol, hayıt yaprak su ve hayıt çiçek %70 etanol ekstralarının obezite oluşturulmuş sıçanların vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu ve negatif kontrol grubu ile kıyaslandığında serum LDL, trigliserit, leptin, lipaz, TNF- α ve IL-1 β seviyelerinde düşüşe; HDL ve adinopektin düzeylerinde ise artışa neden olduğu görülmüştür. *V. agnus-castus* yaprak ve çiçeklerinin luteolin-7-glukozid ve kemferol bileşiklerince zengin olmalarının obezite üzerinde yararlı etki göstermelerinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Tez kapsamında, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü ile çalışılarak, 95 farklı bölgeden toplanmış *V. agnus-castus* meyve droglarının PDA dedektörlü HPLC cihazı ile Türk Farmakopesi "Hayıt, Meyve" monografındaki yöntem kullanılarak kistin içerikleri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, yerli ve başlıca kistin bileşiği olmak üzere fenolik ve flavonoit bileşiklerince zengin bir *V. agnus-castus* kültür çeşidi geliştirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hayıt, *Vitex agnus-castus*, obezite, uçucu yağ kemotipleri, sitotoksite, kalite kontrol