

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HELICHRYSUM ITALICUM
İÇEREN KOZMETİK FORMÜLASYONLARIN GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Esma Esin YILDIRIM

Farmakognozi ve Doğal Ürünler Kimyası Anabilim Dalı

Farmakognozi ve Doğal Ürünler Kimyası Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat KARTAL

HAZİRAN 2022

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HELICHRYSUM ITALICUM
İÇEREN KOZMETİK FORMÜLASYONLARIN GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Esmâ Esin YILDIRIM
205313003**

Farmakognozi ve Doğal Ürünler Kimyası Anabilim Dalı

Farmakognozi ve Doğal Ürünler Kimyası Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat KARTAL

HAZİRAN 2022

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 205313003 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Esmâ Esin YILDIRIM, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “**HELICHRYSUM ITALICUM İÇEREN KOZMETİK FORMÜLASYONLARIN GELİŞTİRİLMESİ**” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Murat KARTAL**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Doç. Dr. Ece SEVGİ**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

.....
Doç. Dr. Ali ŞEN
Marmara Üniversitesi

Teslim Tarihi : 28 Haziran 2022
Savunma Tarihi : 22 Haziran 2022

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Bezmialem Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Murat KARTAL danışmanlığında hazırlanarak Bezmialem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne Yüksek Lisans Tezi olarak sunulmuştur. Tez konusunun seçiminde, hazırlanmasında ve çalışmanın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Murat KARTAL'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin aşamalarında yardım ve desteğini gördüğüm, beni bilgi ve önerileriyle yönlendiren değerli hocam Dr. İlker DEMİRBOLAT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2022

Esma Esin Yıldırım
Kimya Mühendisi

BEYAN

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

Esma Esin Yıldırım

İmza

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iii
BEYAN.....	iv
SEMBOLLER	vii
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Botanik Bilgiler.....	3
2.1.1 Taksonomik Genel Bilgiler	3
2.1.2 Morfolojik Yapısı.....	4
2.2 Türkiye’de ve Dünyada Yetiştği Bölgeler	4
2.3 Fenolik Bileşikler	6
2.3.1 Flavonoidler	8
2.3.1.1 Flavanoller.....	10
2.3.1.2 Flavonoller	10
2.3.1.3 Flavonlar	11
2.3.1.4 Flavanonlar.....	11
2.3.1.5 İsoflavonlar	11
2.3.1.6 Antosiyaninler	12
2.3.2 Flavonoid Olmayanlar.....	12
2.3.2.1 Fenolik Asitler.....	12
2.3.2.2 Stilbenler	13
2.3.2.3 Lignanlar	13
2.3.3 Terpenler	14
2.3.3.1 Monoterpenler	15
2.3.3.2 Seskiterpenler	16
2.3.3.3 Diterpenler.....	16
2.3.3.4 Sesterterpenler.....	17
2.3.3.5 Triterpenler.....	17
2.4 <i>Helichrysum italicum</i> Bitkisinin ve Uçucu Yağının Kimyasal İçeriği	18
2.5 <i>Helichrysum italicum</i> Bitkisinin Geleneksel Kullanımı	19
2.6 Prekilinik ve Klinik Çalışmalar.....	20
2.7 Kozmetik ve Aromaterapi Alanında Kullanımı	23
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	27
3.1 Bitkilerin Toplanması	27

3.2 Uçucu Yağın Eldesi.....	28
3.3 Uçucu Yağın Kimyasal Analizi	29
3.4 Uçucu Yağın Antioksidan Aktivitesi	31
3.4.1 DPPH Radikal Süpürme Testi.....	31
3.4.2 Beta karoten/linoleik asit Antioksidan Testi	31
3.5 Uçucu Yağın Antimikrobiyal Aktivitesi	32
4. BULGULAR	33
4.1 <i>Helichrysum italicum</i> Uçucu Yağının Verimi ve Kimyasal Kompozisyonu ...	33
4.2 <i>Helichrysum italicum</i> Uçucu Yağının Antioksidan Aktiviteleri.....	36
4.3 <i>Helichrysum italicum</i> Uçucu Yağının Antimikrobiyal Aktiviteleri.....	37
4.4 Kozmetik Formülasyon Önerileri	37
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	40
KAYNAKLAR	42
ÖZGEÇMİŞ.....	46

SEMBOLLER

°C	: Derece Santigrat
g	: Gram
mg	: Miligram
µg	: Mikrogram
%	: Yüzde
IC50	: İnhibitör konsantrasyon
Dk	: Dakika
L	: Litre
mL	: Mililitre
µL	: Mikrolitre
m	: Metre
cm	: Santimetre
mm	: Milimetre

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1 : Ölmez Çiçek Bitkisinin Türkiye Taksonlarının Coğrafi Dağılımı	4
Tablo 3.1 : Uçucu Yağ Analiz Koşulları	30
Tablo 4.1 : <i>Helichrysum italicum</i> Uçucu Yağının Kimyasal Kompozisyonu	33
Tablo 4.2 : <i>Helichrysum italicum</i> Uçucu Yağının Antioksidan Aktiviteleri.....	36
Tablo 4.3 : <i>Helichrysum italicum</i> Uçucu Yağının Antimikrobiyal Aktiviteleri.....	37
Tablo 4.4 : Krem Formül Önerisi	38
Tablo 4.5 : Krem Formül Önerisi Proses Detayları	39
Tablo 4.6 : Serum Formülü Önerisi ve Proses Detayları	39

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1	: Polifenollerin Sınıflandırılması.....	7
Şekil 2.2	: Flavonoidlerin Alt Sınıfları.....	9
Şekil 2.3	: İzopren Yapısı.....	15
Şekil 2.4	: İki İzopren Biriminin Birleşim Şekilleri.....	16
Şekil 2.7	: Itolidion I,II,III Molekül Yapıları	18
Şekil 2.8	: <i>H. italicum</i> Uçucu Yağı Majör Bileşenlerinin Molekül Yapıları	19
Şekil 2.9	: <i>H. italicum</i> İçeren Bazı Kozmetik Ürünler	26
Şekil 3.1	: Datça-İnceburun Haritada Gösterimi.....	27
Şekil 3.2	: Clevenger Aparat Sistemi ile Hidrodistilasyon	28
Şekil 3.3	: Kurutulmuş <i>H. italicum</i> Bitkisinin Clevenger Aparatı İçerisindeki..... Görüntüsü.....	29
Şekil 3.4	: GC-MS/FID Cihazı.....	30
Şekil 4.1	: Elde Edilen Uçucu Yağ İçeriğindeki Majör Bileşenler	35
Şekil 4.2	: Elde Edilen Uçucu Yağ İçeriğindeki Gruplar	35
Şekil 4.3	: GC-MS Analizi Sonucunda Elde Edilen Kromatogram	36

HELICHRYSUM ITALICUM İÇEREN KOZMETİK FORMÜLASYONLARIN GELİŞTİRİLMESİ

ÖZET

Doğal bir antioksidan olan ölmez çiçek (*Helichrysum italicum* (Roth) G. Don) uçucu yağı kozmetik sektörü tarafından kullanılan en popüler bileşenlerden birisidir. Baharatımsı kokusu ile parfüm sektöründe de tercih edilmektedir. Bu çalışmamızda Datça bölgesinde yetişen ölmez çiçek bitkisinden elde edilen uçucu yağın kimyasal kompozisyonu, antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri incelenmiştir. Ölmez çiçek uçucu yağ verimi %0,27 olarak tespit edilmiştir. Uçucu yağın kimyasal kompozisyonu gaz kromatografisi kütle spektrometresi ve gaz kromatografisi alev iyonlaşma detektörü (GS-MS/FID) ile analiz edilmiş ve 30 adet bileşen tespit edilerek miktarları belirlenmiştir. Uçucu yağın ana bileşenleri γ -curcumene (%13,98), neril asetat (%11,67) ve alfa pinene (%10,84) olarak bulunmuştur. Uçucu yağın DPPH ile ölçülen antioksidan aktivitesi (IC_{50}) 37,63 ($\mu g/mL$) olarak bulunmuştur. Beta karoten/linoleik asit (BCB) antioksidan testinde ise ölmez çiçek uçucu yağı %78 inhibisyon yapmıştır. Ölmez çiçek uçucu yağı gram pozitif ve gram negatif 6 farklı bakteri ile 2 adet maya ile yapılan disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon antimikrobiyal aktivite testlerinde oldukça başarılı sonuçlar vermiştir.

Anahtar Kelimeler: Ölmez çiçek, uçucu yağ, kimyasal kompozisyon, antioksidan, antimikrobiyal

DEVELOPING COSMETIC FORMULAS WITH *HELICHRYSUM* *ITALICUM*

SUMMARY

Everlasting (*Helichrysum italicum* (Roth) G. Don) essential oil, a natural antioxidant, is one of the most popular ingredients used by the cosmetic industry. The spicy scented essential oil is also being requested in the perfume industry. In this study, the chemical composition, antioxidant and antimicrobial properties of the essential oil obtained from the *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don grown in Datça region of Turkey were investigated. The essential oil yield was determined as 0,27%. The chemical composition of the essential oil was analysed by gas chromatography mass spectrometry and gas chromatography flame ionization detector (GS-MS/FID). 30 components of the essential oil were determined and quantified. The main components of the essential oil were found to be γ -curcumene (13,98%), neryl acetate (11,67%) and alpha pinene (10,84%). The antioxidant activity (IC_{50}) of the essential oil was measured by DPPH and found to be 37,63 (μ g/mL). In the beta carotene/linoleic acid (BCB) antioxidant test, essential oil of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don had an inhibition of 78%. *Helichrysum italicum* essential oil performed high antimicrobial activities measured with CLSI disc diffusion and broth microdilution methods against 6 different bacteria and 2 yeast strains.

Keywords: Everlasting flower, essential oil, chemical composition, antioxidant, antimicrobial

1. GİRİŞ

Helichrysum italicum (Roth) G. Don fil. (Asteraceae familyası) tıbbi ve kozmetik özellikleri nedeniyle Antik Yunan ve Roma dönemlerinden beri kullanılmaktadır ve günümüzde Akdeniz ülkelerinin geleneksel tıbbında önemli bir rol oynamaya devam etmektedir. Bu geleneksel bilgiye dayanarak, farklı farmakolojik aktiviteleri aktif araştırmaların odak noktası olmuştur [1,2].

H. italicum için birkaç yaygın isim kullanılmaktadır: İngilizce’de “sonsuz” anlamına gelen “everlasting” kelimesi, çiçeklerin toplandıktan sonra görünümlerini ve kokularını çok uzun süre muhafaza etme özelliğini ifade edebilmek için bu bitkiye verilmiştir ve bunun dışında “köri bitkisi” ismi ise bitkinin güçlü, nüfuz eden ve baharatlı, köri aromasını andıran kokusunu çağrıştırmamasından dolayı verilmiştir. Aslında, bu tür mutfak baharatı olarak kullanılmıştır, ancak bugün esas olarak aromaterapi uygulamalarında, parfüm bileşimlerinde, kozmetik ürünlerin hazırlanması için kullanılmaktadır. Birçok biyolojik ve farmakolojik özellik, *H. italicum* uçucu yağına ve onun çeşitli ekstraktlarına ve/veya izole edilmiş bileşiklere atfedilmiştir. Uçucu yağın en umut verici potansiyellerinden biri, son zamanlarda yaşlanma karşıtı kremlerde kullanılmasına yol açan kolajenin yenilenme özellikleriyle bağlantılıdır [3].

Son zamanlarda, reaktif oksijen türlerinin ve diğer serbest radikallerin oluşumu ve aktivitesi ile ilgili kronik hastalıkların ilerlemesini geciktirme yeteneklerinden dolayı doğal antioksidanlara ilgi çok artmıştır. Bu reaktif oksijen türlerini temizleme yeteneği gösteren doğal antioksidanlar arasında, çok sayıda sekonder metabolit içeren çeşitli bitki ekstraktları bulunmaktadır. *H. italicum* uçucu yağı ve ekstraktlarının antioksidan özellikleri bulunduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Bunun dışında antimikrobiyal aktivite günümüzde çokça dikkat çeken ve literatürde oldukça fazla çalışılan bir konudur ve çeşitli bitki özleri arasında, birçok antimikrobiyal aktivite, uçucu yağ fraksiyonlarına atfedilir. *H. italicum* bitkisinden elde edilen ekstrakt ve uçucu yağların da çeşitli antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğuna dair araştırmalar mevcuttur [4,5].

Bu tez çalışmamızda popüler bir bitki olan *H. italicum* uçucu yağı analiz edilerek antioksidan ve antimikrobiyal özellikleri belirlenmiştir. Aynı zamanda bu uçucu yağın kozmetik ve diğer kullanım alanları hakkında ayrıntılı literatür araştırması

yapılmıştır. Çalışma sonunda kimyasal kompozisyona ve buna bağlı biyolojik aktivite verileri de değerlendirilerek kozmetik formülasyon örneklerine yer verilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Botanik Bilgiler

2.1.1 Taksonomik Genel Bilgiler

Botanik isimler: *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don

Helichrysum cinsi tüm dünyada (Avrupa, Afrika, Avustralya, Kuzey Amerika) yaygın olarak bulunmakta ve 555 türle temsil edilmektedir [6]. Bu cinsin adı, güneş anlamına gelen '*helios*' ve *H. italicum* da dahil olmak üzere, bu cinsten çoğu türün çiçeklenme rengini ifade eden altın anlamına gelen '*chryos*' olmak üzere iki Yunanca kelimeden gelmektedir [7,8].

Alem : Plantae

Alt Alem: Tracheobionta

Bölüm : Magnoliophyta

Sınıf : Magnoliopsida

Alt Sınıf : Asteridae

Takım : Asterales

Familya : Asteraceae

Cins : *Helichrysum*

Tür : *Helichrysum italicum* (ROTH) D. DON [9]

2.1.2 Morfolojik Yapısı

Helichrysum italicum (Roth) G. Don fil. tipik bir Akdeniz türüdür. Kuru kayalıklar ve kumlu topraklarda yetişen, 50-70 cm yüksekliğe kadar çıkan sarı çiçekli bodur aromatik bir çalıdır. *Helichrysum italicum* Akdeniz bölgesi civarında iki alt türden oluşur: subsp. *microphyllum* (Willd.) Nyman, Sardunya'da ve Korsika'nın güneyinde yetişir; subsp. *Italicum* ise Toskana ile Korsika'da yaygın olarak bulunur. Birçok ortak botanik özellik her iki alt türe de atfedilir, ancak bazı fenotipik farklılıklar *H. italicum* subsp. *italicum* ve *H. italicum* subsp. *microphyllum* arasında ayırım yapılmasına olanak sağlar. Örneğin; yapraklar *H. italicum* subsp. *microphyllum* için daha küçüktür (uzunluk 10 mm'nin altında) ve bitki yüksek derecede dallanma ile daha alçak boyda bulunmaktadır. *H. italicum* subsp. *italicum* 25-50 cm aralığında görülmekte iken *H. italicum* subsp. *microphyllum* en fazla 20 cm çıkabilmektedir [10].

2.2 Türkiye’de ve Dünyada Yetiştği Bölgeler

Ölmez çiçek bitkisinin Türkiye’de bulunan taksonlarının Türkiye ve dünyada gösterdiği coğrafi dağılım Tablo 2.1’de verilmiştir [11].

Tablo 2.1: Ölmez Çiçek Bitkisinin Türkiye Taksonlarının Coğrafi Dağılımı [11,6]

Takson	Habitat	Genel Dağılımı	Endemik
<i>Helichrysum sanguineum</i>	kalkerli toprak, çakıllık	B. Suriye	
<i>Helichrysum pamphylicum</i>	<i>Pinus brutia</i> ormanı, kireçtaşı kayalıklar arası	Türkiye	✓
<i>Helichrysum stoechas</i> alttür <i>barrelieri</i>	kireçtaşı makilik, serpantin, <i>Pinus brutia</i> ormanı, tebeşirli uçurum tepesi	İtalya, Balkanlar, Kıbrıs, Lübnan, Cyrenaica, KB. Afrika	
<i>Helichrysum italicum</i>	kurak kalkerli veya kumlu toprak, step, kenarlar	G. Avrupa, KB. Afrika, Kıbrıs	

Tablo 2.1: Ölmez Çiçek Bitkisinin Türkiye Taksonlarının Coğrafi Dağılımı (devam)

<i>Helichrysum orientale</i>	kireçtaşı uçurum, maki, serpantin üzeri <i>Pinus brutia</i> ormanı	Ege	
<i>Helichrysum chasmolycicum</i>	kireçtaşı uçurum yarıkları	Türkiye	✓
<i>Helichrysum compactum</i>	kaya çıkıntıları	Türkiye	✓
<i>Helichrysum kitianum</i> Yıldız	step, mağmatik kayaç yamaçları	Türkiye	✓
<i>Helichrysum heywoodianum</i>	kireçtaşı eğimleri-ınula heterolepis veya <i>Pinus brutia</i> ile birlikte	Türkiye	✓
<i>Helichrysum noeanum</i>	kurak kalkerli (alçıtaşı) tepe yamaçları, tuz gölleri yakını	Türkiye	✓
<i>Helichrysum pallasii</i>	kayalık yamaç, step	Lübnan, İran, Ermenistan	
<i>Helichrysum peshmenianum</i>	alpin step	Türkiye	✓
<i>Helichrysum chionophilum</i>	çağılık, kayalık yamaç	Türkiye	✓
<i>Helichrysum graveolens</i>	<i>Pinus nigra</i> orman açıklığı, dağlık meralardaki ıslak topraklı çukurlar	Kırım, K. Irak, Kafkasya, KB. İran	
<i>Helichrysum plicatum</i> alttür <i>plicatum</i>	<i>Pinus nigra</i> ve <i>Abies cilicica</i> orman açıklığı, çalılık, kayalık yamaç	Balkanlar, Lübnan, K. Irak, İran, Kafkasya	
<i>Helichrysum plicatum</i> alttür <i>polyphyllum</i>	<i>Abies cilicica</i> ormanı, kayalık yamaç, step, çağılık	Balkanlar, Lübnan, K. Irak, İran, Kafkasya	
<i>Helichrysum plicatum</i> alttür <i>pseudoplicatum</i>	kayalık yamaç	Balkanlar, Lübnan, K. Irak, İran, Kafkasya	
<i>Helichrysum plicatum</i> alttür <i>isauricum</i>	ofiyolitik ve kalkerlik kayalık ve otsu yamaçlar, bozulmuş <i>Abies cilicica</i> ormanı	Türkiye	✓
<i>Helichrysum armenium</i> alttür <i>armenium</i>	kireçtaşı kayalık yamaç, ormanın temizlendiği alan, step	K. ve B. İran, Kafkasya	
<i>Helichrysum armenium</i> alttür <i>araxinum</i>	kireçtaşı kayalık yamaç, ormanın temizlendiği alan, step	Ermenistan, Talış	
<i>Helichrysum sivasicum</i> Kit Tan & Yıldız	step	Türkiye	✓

Tablo 2.1: Ölmez Çiçek Bitkisinin Türkiye Taksonlarının Coğrafi Dağılımı (devam)

<i>Helichrysum goulandrionum</i>	<i>Pinus</i> ormanı	Türkiye	✓
<i>Helichrysum arenarium</i> alttür <i>rubicundum</i>	kurak kalkerli veya kumlu toprak, step, kenarlar	Kafkasya, KB. İran	
<i>Helichrysum arenarium</i> alttür <i>aucheri</i>	kurak kalkerli veya kumlu toprak, step, kenarlar	Türkiye	✓
<i>Helichrysum arenarium</i> alttür <i>erzincanicum</i>	kurak kalkerli veya kumlu toprak, step, kenarlar	Türkiye	✓
<i>Helichrysum artvinense</i> P. H. Davis & Kupicha	kurak kalkerli toprak	Türkiye	✓
<i>Helichrysum yurterianum</i> Gemici, Kit Tan, Yildirim & M.Gemici	kurak kalkerli veya kumlu toprak, step, kenarlar	Türkiye	✓
<i>Helichrysum yuksekovaense</i> Yild.	kurak kalkerli veya kumlu toprak, step, kenarlar	Türkiye	✓
<i>Helichrysum unicapitatum</i> Senol, Seçmen & B.Öztürk	kurak kalkerli veya kumlu toprak, step, kenarlar	Türkiye	✓
<i>Helichrysum luteoalbum</i> (L.) Rchb.	kireçtaşı kayalık yamaç, ormanın temizlendiği alan, step	Avrupa, Asya, Afrika	

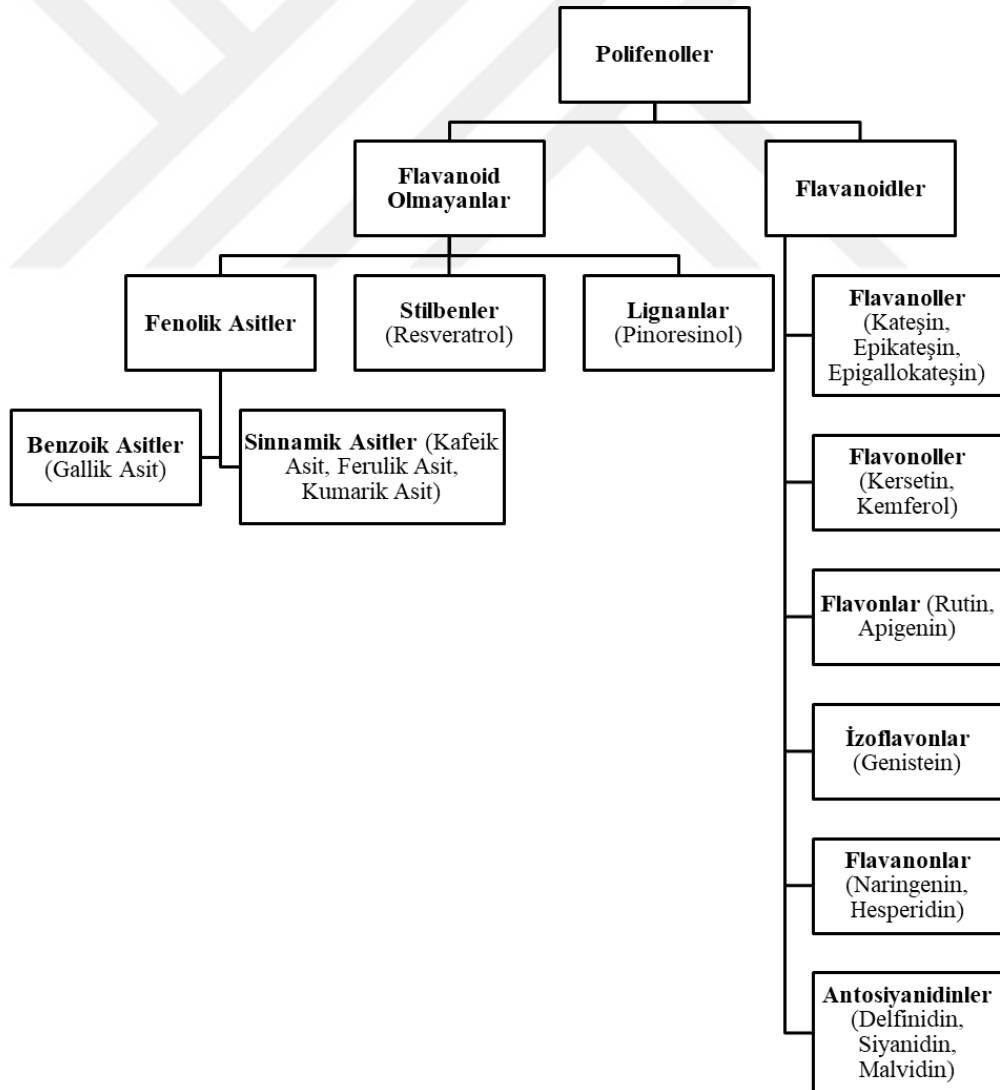
2.3 Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler, yapısında aromatik halkanın karbon atomları ile birleşmiş olan bir veya birkaç adet hidroksil grubu bulunduran doğal bileşenler olarak bilinmektedir. Bunlardan aromatik halkaya bağlı olan hidroksil grubu sayısı bir olan bileşene fenol, iki veya daha çok sayıda ise de polifenol adı verilir. Fenolik bileşikler genel olarak flavonoidler ve flavonoid olmayanlar şeklinde 2 gruba ayrılabilirler. Şekil 2.1’de fenolik bileşenlerin sınıflandırılması gösterilmektedir.

Fenolik bileşikler (flavonoidler, bağlantılı fenolik ve polifenolik bileşikler), bitkilerde daha yaygın olarak bulunan sekonder metabolitlerden biridir. Bitkilerdeki pentoz fosfat, şikimat ve fenilpropanoid yollarından elde edilirler. Bu tür bileşikler, patojenlere ve yırtıcılara karşı koruma sağlayarak bitkilerin büyümesinde ve üremesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca sebze ve meyvelerin renk ve duyuşal özelliklerine katkıda bulunurlar. Yapıları, bir veya daha fazla hidroksil ikamesi

içeren aromatik bir halka içerir. Basit fenolik moleküllerden yüksek düzeyde polimerize bileşiklere kadar değişebilirler. Fenolik bileşiklerin çoğu doğal olarak bir veya daha fazla fenolik gruba ilişkili mono ve polisakkaritlerle konjugatlar halinde bulunur. Ayrıca esterlere ve metil esterlere de bağlanabilirler. Yapı çeşitliliği nedeniyle doğada oluşan çok çeşitli fenolik bileşikler bulunmaktadır. Şu anda 8000'den fazla fenolik bileşik yapısı bilinmektedir.

İnsan diyetinde bulunan en önemli fenolik bileşik sınıfları fenolik asitler, flavonoidler ve tanenlerdir. Kimyasal olarak fenolik asitler, en az bir hidrojenin bir hidroksil grubu ile ikame edildiği en az bir aromatik halkaya sahiptir. Benzoik ve sinnamik asidin fenolik olmayan moleküllerinden türetilen hidroksibenzoik asitler ve hidroksisinnamik asitler olmak üzere iki gruptan oluşurlar. L-fenilalanin veya l-tirozinin öncü madde olduğu shikimate yolu ile sentezlenirler [12].



Şekil 2.1: Polifenollerin Sınıflandırılması [13]

Flavonoidler, kaynağı şikimik asit (fenilalanin aracılığıyla) olan bir C6-C3 (fenilpropan) biriminden ve poliketid yolundan türetilen başka bir C6 biriminden türetilir. Bu poliketid fragmanı, bir triketid başlatıcı birimi oluşturmak üzere C6-C3 birimi (bir CoA tiyoester olarak) ile birleşen üç malonil-CoA molekülü tarafından üretilir. Bu nedenle flavonoidler, hem şikimik asit hem de poliketid yollarından türetilen birimlerden oluşan karışık biyosentezdir.

Triketid başlatıcı ünite, kalkon flavonoid grubunu oluşturmak için kalkon sentaz enzimi tarafından siklizasyona uğrar. Daha sonra siklizasyon, flavonları vermek üzere oksitlenmiş (doymamış) C2-C3 bağına sahip olabilen veya flavonoidlerin flavanol grubunu vermek üzere piranon halkasının C3 konumunda hidroksile olabilen bir piranon halkası içeren flavanon çekirdeği vermek üzere meydana gelebilir. Flavanoller daha sonra çiçeklerin parlak mavilerine ve kırmızı şarabın koyu rengine katkıda bulunan antosiyaninleri vermek üzere daha da oksitlenebilir. Flavonoidler, doğada bulunan diğer renklerin çoğuna, özellikle sarı ve turuncu yapraklara katkıda bulunur; renksiz flavonoidler bile (geniş kromoforları nedeniyle) UV spektrumundaki ışığı emer ve birçok böcek tarafından görülebilir. Bu bileşiklerin, bitki tozlaşmasına yardımcı olarak böceklerle ve kuşlara renk cezbedici maddeler olarak doğada yüksek ekolojik öneme sahip olması muhtemeldir [14].

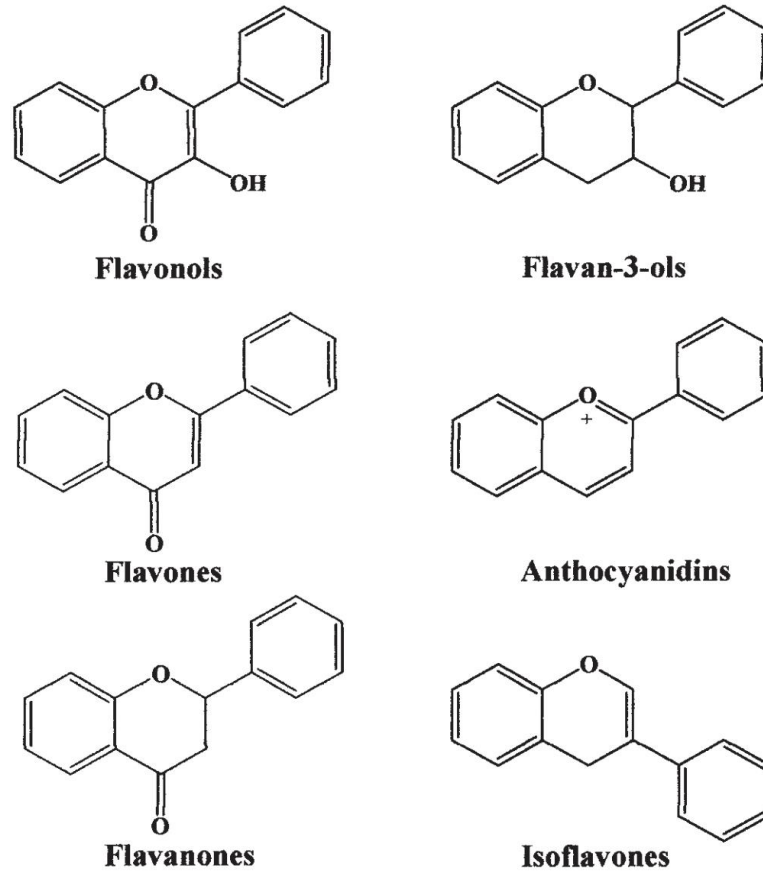
Fenolik bileşikler çok çeşitli biyolojik aktiviteler gösterirler. Örneğin, antioksidanlar, antimikrobiyal ve antienflamatuar özellikler sergiledikleri bilinmektedir. Doğada her yerde bulunurlar. Örneğin elma, muz, portakal, mango, şeftali, papaya, çilek, nar, karpuz, ananas gibi çeşitli meyvelerde bulunurlar. Örneğin, mirisetin (bir flavanol) elmada bulunur, gallik asit (bir hidroksibenzoik asit) muzda bulunur, kuersetin (bir flavanol) ve siyanidin (bir antosiyanin) narda bulunur, p-kumarik asit (bir hidroksisinamik asit) ve naringenin (bir flavanon) portakalda, vanilik asit (bir hidroksibenzoik asit) ve resveratrol (bir stilben) çilekte, ferulik asit (bir hidroksisinamik asit) ve apigenin (bir flavon) mangoda ve luteolin (bir flavon) karpuz ve ananasta bulunur [15].

2.3.1 Flavonoidler

Flavonoidler, bitkiler aleminde son derece yaygındır. Bitki pigmentleri olarak işlev görürler ve birçok çiçek ve meyvenin renklerinden sorumludurlar. Bitkilerde bol

miktarda flavanoid bulunduğundan dolayı özellikle meyve ve sebzeler açısından zengin olan bir beslenme düzeninde bu bileşenler çokça tüketilmiş olur. "Flavonoid" kelimesi, sarı anlamına gelen Latince flavus kelimesinden türetilmiştir ve birçok flavonoid aslında sarı renklidir. Bununla birlikte, diğerleri beyazdır ve bazı özel antosiyaninler kırmızı, mavi veya mordur. Flavonoidler ayrıca bitki yapraklarında da bulunur ve burada bitki dokusunu UV etkilerine karşı korur [16].

Flavonoidler, B halkasının bağlı olduğu C halkasının karbonuna ve C halkasının doymamışlık ve oksidasyon derecesine bağlı olarak farklı alt gruplara ayrılabilir. B halkasının C halkasının 3. konumunda bağlandığı flavonoidlere izoflavonlar denir. B halkasının 4 konumunda bağlı olanlara neoflavonoidler denirken, B halkasının 2 konumunda bağlı olduklarına C halkasının yapısal özellikleri temelinde birkaç alt gruba ayrılabilir. Flavonoidlerin alt sınıfları Şekil 2.2’de gösterilmiştir. Bireysel flavonoidler, çeşitli mono- ve disakkaritlerle farklı hidroksilasyon, metilasyon ve konjugasyon modelleri nedeniyle yapısal olarak farklıdır [17].



Şekil 2.2: Flavonoidlerin Alt Sınıfları [17]

2.3.1.1 Flavanoller

Flavanoller veya flavan-3-oller, kakao, kırmızı şarap, yeşil çay, kırmızı üzüm, çilek ve elmada bulunan biyoaktif bileşiklerin bir ailesidir. Temel bir monomer birimi olan (—)-epikateşin veya (+)-kateşin ile flavanoller, yiyecek ve içeceklerde monomerler veya oligomerler (prosiyanidinler) olarak bulunabilir. Prosiyanidinlerin hepsi olmasa da çoğu absorpsiyondan önce monomer veya dimer birimlerine parçalanır. Flavanollerin biyoyararlanımı, gıda işleme, pişirme, sindirim ve biyotransformasyon dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenebilir. Flavanoller, in vitro ve in vivo olarak serbest radikalleri temizleyen güçlü antioksidanlardır. Flavanollerin bazı eylemleri antioksidan aktivitelere bağlanabilirken, hücre içi sinyallemenin modülasyonu, membran akışkanlığı üzerindeki etkiler ve sitokin salınımının veya etkisinin düzenlenmesi dahil olmak üzere diğer etki modları da ortaya çıkabilir. Fizyolojik olarak, flavanol açısından zengin yiyecek ve içecekler trombosit agregasyonunu, vasküler inflamasyonu, endotelial nitrik oksit metabolizmasını etkileyebilir ve nörodejenerasyona karşı koruyucu etkiler sağlayabilir [18].

2.3.1.2 Flavonoller

Flavonoller, keton grubu içeren flavonoidlerdir. Proantosiyanınların yapı taşlarıdır. Flavonoller çeşitli meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunur. En çok çalışılan flavonoller kemferol, kersetin, mirsetin ve fisetindir. Soğan, lahana, marul, domates, elma, üzüm ve çilek zengin flavanol kaynaklarıdır. Meyve ve sebzelerin yanı sıra çay ve kırmızı şarap da flavanol kaynaklarıdır. Flavanol içeren gıdaların alımının, antioksidan potansiyeli olması ve vasküler hastalık riskini azaltması gibi çok çeşitli sağlık yararları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Flavonlarla karşılaştırıldığında, flavonoller, C halkasının 3. pozisyonunda da glikosile olabilen bir hidroksil grubuna sahiptir. Flavonlar gibi, flavonoller de metilasyon ve hidroksilasyon modellerinde çok çeşitlidir ve farklı glikozilasyon modelleri göz önüne alındığında, meyve ve sebzelerde belki de en yaygın ve en büyük flavonoid alt grubudur. Örneğin, kuarsetin birçok bitkisel gıdada bulunur [19].

2.3.1.3 Flavonlar

Flavonlar, flavonoidlerin önemli alt gruplarından biridir. Flavonlar, yapraklarda, çiçeklerde ve meyvelerde glikozit olarak yaygın olarak bulunur. Kereviz, maydanoz, kırmızı biber, papatya, nane ve ginkgo biloba flavonların başlıca kaynakları arasındadır. Luteolin, apigenin ve tangeritin flavonoidlerin bu alt sınıfına aittir. Turunçgillerin kabukları polimetoksile flavonlar, tageretin, nobiletin ve sinensetinden zengindir. C halkasının 2. ve 3. konumları arasında bir çift bağ ve 4. konumda bir ketonları vardır. Sebze ve meyvelerin flavonlarının çoğu, A halkasının 5 pozisyonunda bir hidroksil grubuna sahiptir, diğer pozisyonlarda, çoğunlukla A halkasının 7 veya B halkasının 3' ve 4' pozisyonundaki hidroksilasyon, belirli bir sebze veya meyvenin taksonomik sınıflandırmasına göre değişebilir [19].

2.3.1.4 Flavanonlar

Flavanonlar, şimdiye kadar tanımlanmış 350 aglikon ve 100 glikozillenmiş form ile flavonoidlerin ana sınıflarından biridir. Yapıları, bir dihidropiron halkası (C) ile bağlanan iki aromatik halkadan (A ve B) oluşan bir flavan çekirdeği olan flavonoidlerin genel yapısına dayanır. İnsanlar için başlıca doğal flavanon kaynaklarından biri taze meyve tüketimi ile elle sıkılmış veya endüstriyel olarak işlenmiş narenciye sularının (esas olarak sarı veya kan portakalları, ekşi portakal, greyfurt, misket limonu, mandalina, bergamot, kumukat, limon ve mandalina gibi) tüketilmesidir [20].

Flavanonlar, özellikle *Compositae*, *Leguminosae* ve *Rutaceae* olmak üzere yaklaşık 42 bitki familyasında yaygın olarak dağılmıştır. Bitki türüne bağlı olarak flavanonlar, bitkinin tüm kısımlarında, yer üstünde ve altında, vejetatif kısımdan üretici organlara kadar bulunabilir (gövde, dallar, ağaç kabuğu, çiçekler, yapraklar, kökler, rizomlar, tohumlar, meyveler, kabuklar vb.). Flavanonlar narenciyelerin etli kısımlarına kıyasla kabuklarında daha yüksek konsantrasyonda bulunur. Flavanonlar arasında, naringenin ve hesperetin aglikonları ve bunların glikozitleri, gıdalardaki yüksek prevalansları nedeniyle özellikle ilgi çekicidir [21].

2.3.1.5 İsoflavonlar

İsoflavonlar, flavonoidlerin büyük ve çok belirgin bir alt grubudur. Bitkiler aleminde sadece sınırlı bir dağılıma sahiptir ve ağırlıklı olarak soya fasulyesi ve diğer

baklagillerde bulunur. Bazı isoflavonların da mikroplarda bulunduğu raporlanmıştır. Ayrıca, bitki-mikrop etkileşimleri sırasında fitoaleksinlerin gelişimi için öncüler olarak önemli bir rol oynadıkları bulunmuştur. İsoflavonlar bir dizi hastalıkla savaşmak için muazzam bir potansiyel sergiler. İsoflavon içeren gıda ürünleri, soya fasulyesi ve ürünleri ile sınırlıdır. Bitkilerde isoflavonların biyosentezindeki ilk spesifik reaksiyon, bir flavanonun aril göçüne bağlı 2-hidroksilasyonudur. Soya fasulyesinin gıda ve yem olarak dünya çapında uygulanması, neredeyse tüm mutfak, beslenme ve teknolojik amaçlar için optimize edilmiş sayısız çeşitle sonuçlanmasına sebep olmuştur. İsoflavonlar antioksidan görevi görebilir ve östrojenik aktiviteye sahip olmalarından dolayı yaygın olarak fito-östrojenler olarak kabul edilirler [19,22].

2.3.1.6 Antosiyaninler

Antosiyaninler çoğu çiçek, meyve ve anjiyosperm yaprağının; kırmızı, somon pembesi, menekşe rengi ve koyu mavi gibi değişik siyanik renklerinden sorumlu olan ana flavonoid grubunu oluşturur. Bazen kök, yumru, gövde, soğan gibi diğer bitki dokularında bulunmakla birlikte çeşitli açık tohumlarda, eğrelti otlarında ve bazı briyofitlerde de bulunabilirler.

İnsanlar için potansiyel besin takviyeleri olarak antosiyaninlere büyük bir ilgi vardır. Meyveler, sebzeler, şaraplar, reçeller ve konservelerdeki antosiyaninlerin ve diğer polifenollerin düzenli tüketimi, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, virüs inhibisyonu, Alzheimer hastalığı gibi kronik hastalık risklerinin olası azalmasıyla ilişkilidir. Antosiyaninler ve diğer flavonoidler, temel olarak antioksidan etkileri nedeniyle önemli nutrasötikler olarak kabul edilirler ve bu da onlara oksidatif stres ile ilişkili çeşitli hastalıkların önlenmesinde potansiyel bir rol verir. Bununla birlikte flavonoidlerin çok çeşitli enzimlerin ve hücre reseptörlerinin aktivitesini modüle ettiği de bilinmektedir [23].

2.3.2 Flavonoid Olmayanlar

2.3.2.1 Fenolik Asitler

"Fenolik asitler" terimi genellikle bir karboksilik asit grubuna sahip fenolik bileşikler tanımlar. Fenolik veya fenolkarboksilik asitler, bitki fenolik bileşiklerinin

ana sınıflarından biridir. Çeşitli bitki bazlı gıdalarda bulunurlar: tohumlar, meyvelerin kabukları ve sebzelerin yaprakları bunları en yüksek konsantrasyonlarda içerir. Tipik olarak, amidler, esterler veya glikozitler gibi bağlı halde bulunurlar ve nadiren serbest formda bulunurlar. Fenolik asitler temel olarak iki alt gruba ayrılır: hidroksibenzoik ve hidroksisinamik asit. Fenolik asitler, iyi bilinen antioksidan vitaminlerden çok daha yüksek in vitro antioksidan aktiviteye sahiptir. Sinamik asitten türetilen hidroksisinamik asitler, gıdalarda genellikle kinik asit veya glikoz ile basit esterler halinde bulunur. Mevcut en bol çözünür bağlı hidroksisinamik asit, klorojenik asittir (kafeik ve kinik asitlerin bir birleşiminden oluşur). En yaygın dört hidroksisinamik asit, ferulik, kafeik, p-kumarik ve sinapik asitlerdir. Öte yandan, hidroksibenzoik asitler ortak bir C6-C1 yapısına sahiptir ve benzoik asitten türetilmiştir. Çözünür formda (şekerler veya organik asitlerle konjuge) bulunurlar ve hücre duvarı fraksiyonlarına lignin olarak bağlanırlar. Hidroksisinamik asitlerle karşılaştırıldığında, hidroksibenzoik asitler genellikle kırmızı meyvelerde, soğanlarda ve kara turpta vb. düşük konsantrasyonda bulunur. Yaygın olarak bulunan dört hidroksibenzoik asit, p-hidroksibenzoik, protokateşik, vanillik ve siringik asitlerdir [24].

2.3.2.2 Stilbenler

Stilben bileşikler, birçok bitki türünde meydana gelen geniş bir doğal savunma polifenoller grubunun parçasıdır. Stilbenler, bir etanol veya etilen molekülü ile birleştirilmiş iki benzen halkası içerir. Bu bileşikler arasında, resveratrolün trans izomeri, mantar enfeksiyonlarına yanıt olarak asma yaprakları tarafından üretilir. Esas olarak üzümün kabuğunda lokalizedir ve bu nedenle esas olarak kırmızı şarap üretimi sırasında çıkarılır; bir miligramın birkaç onda biri ile litre başına birkaç miligram arasındaki konsantrasyonlarda bulunur. Stilbenler, şarabın rengine veya diğer duyuşal özelliklerine kayda değer bir katkı sağlamaz, ancak kardiyovasküler hastalıklara karşı koruma sağlıyor gibi görünmektedir [25].

2.3.2.3 Lignanlar

Steroid benzeri bir kimyasal yapıya sahip olan ve fitoöstrojenler olarak tanımlanan lignanlar özellikle araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Geleneksel olarak, lignanlara atfedilen sağlık yararları arasında kalp hastalığı, menopoz semptomları, osteoporoz ve meme kanseri riskinin azalması yer alır. Bununla birlikte, doğal olarak lignan

açısından zengin gıdaların alımı, diyet türüne göre değişir. Mevcut kanıtlar, insan sağlığını geliştiren moleküller olarak lignanların biyoaktif özelliklerini vurgulamaktadır. Bu nedenle, lignan açısından zengin gıdaların diyetle alınması, belirli kanser türleri ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkların önlenmesini desteklemek için yararlı bir yol olabilir.

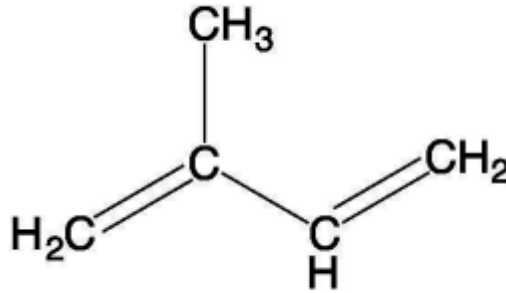
Lignanlar çeşitli tohumlar, tahıllar, meyveler ve sebzelerde nispeten düşük konsantrasyonlarda ve susam ve keten tohumlarında daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu nedenle, lignan alım seviyesi ve dolayısıyla lignan biyoyararlanımı uygulanan diyetin tipine bağlıdır ve oldukça değişken olabilir [26].

2.3.3 Terpenler

Doğal ürünler; bitkiler, hayvanlar, mikroplar, böcekler, bitki patojenleri, endofitler ve deniz gibi farklı doğal kaynaklardan izole edilen bileşiklerdir. Bunlar, birincil metabolitlerin (amino asitler, şekerler, vitaminler vb.) enzimatik rezeksiyonu nedeniyle oluştukları için ikincil metabolitler olarak bilinirler. Terpenler, ikincil metabolitlerin en büyük sınıfına aittir ve temel olarak birbirine binlerce yolla birleştirilen (birçok izopren birimi) beş karbon izopren biriminden oluşur. Terpenler basit hidrokarbonlardır, terpenoidler ise farklı fonksiyonel gruplara sahip modifiye edilmiş terpen sınıfıdır ve oksitlenmiş metil grubu çeşitli pozisyonlarda hareket ettirilir veya çıkarılır. Terpenoidler karbon birimlerine göre monoterpenler, seskiterpenler, diterpenler, sesterpenler ve triterpenler olarak sınıflandırılırlar. Terpenoidlerin çoğu, biyolojik olarak aktiftir ve dünya çapında birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Birçok terpenoid, farklı insan kanser hücrelerini inhibe eder ve Taxol ve türevleri gibi antikanser ilaçları olarak kullanılır. Güzel aroması nedeniyle terpenlerde birçok tatlandırıcı ve hoş koku oluşur. Terpenler ve türevleri, artemisinin ve ilgili bileşikler gibi sıtma önleyici ilaçlar olarak kullanılır. Bu arada terpenoidler gıdalar, ilaçlar, kozmetikler, hormonlar, vitaminler ve benzeri alanlarda çeşitli roller oynarlar. Bazı biyogenetik gruplar belirli iskelet yapıları ile karakterize edilse de belirli bileşiklerin gerçek kimyasal özellikleri fonksiyonel grupların kazanılmasıyla belirlenir. Bu nedenle terpenler alkoller (mentol), eterler (sineol), ketonlar (karvon), vb. olarak oluşabilir ve bu nedenle aynı gruba sahip terpenoid olmayan bileşiklere benzer kimyasal özelliklere sahiptir. Aldehitler, fonksiyonel grubun bir örneği olarak, alifatik orijinli (citronellal), aromatik (sinnamik aldehit), steroidal (bazı kardiyoaktif glikozitler); ve bir heterosiklik sistemin dahil

edilmesinden kaynaklanan bir biyogenetik grup, diğerinin kimyasal özelliklerinden bazılarına sahip olabilir (örneğin, steroidal alkaloidler) [27,28].

Biyosentetik olarak, terpen bileşikleri doymamış hidrokarbonlar olarak sınıflandırılır ve temel olarak $(CH_2 = C(CH_3)-CH = CH_2)$ moleküler formülüne sahip olan izopren biriminden sentezlenir. Terpenoidlerin moleküler formülleri bunun katlarıdır, (C_5H_8) ve burada (n), izopren kuralı veya C_5 kuralı olarak adlandırılan bağlı izopren birimlerinin sayısıdır; Şekil 2.3, izopren biriminin kimyasal yapısını göstermektedir. İzopren birimleri, doğrusal zincirler oluşturmak için baştan sona birleştirilebilir veya halkalar oluşturacak şekilde düzenlenebilir. İzopren birimleri zincirleri, izopren birimlerinin sayısına bağlı olarak hemiterpenler, monoterpenoidler, seskiterpenoidler, diterpenler, sesterterpenler, triterpenler ve tetraterpenler oluşturmak üzere sırayla sentezlenen terpen yapısını oluşturmakla bağlantılıdır [29].

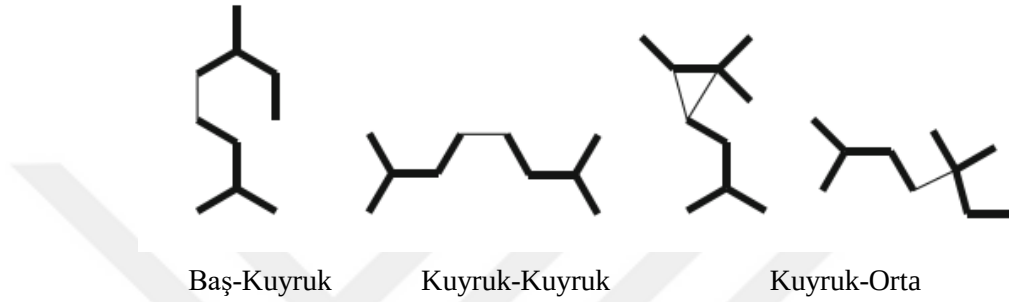


Şekil 2.3: İzopren yapısı [29]

2.3.3.1 Monoterpenler

Monoterpenler, iki izopren birimine ve $C_{10}H_{16}$ moleküler formülüne sahip 10 karbon atomundan oluşur. Bunlar doğal olarak bitkilerin uçucu ve sabit yağlarında ve ilgili kaynaklarda bulunur. Monoterpenler yapısal olarak asiklik, monosiklik ve bisiklik bileşik tipine ayrılır. Bu sınıfa ait bileşikler genellikle güçlü aroma ve kokuya sahiptir ve birçok ilaç firmasında kullanılmaktadır. Farklı monoterpen bazlı yağların karışımı, parfüm yapımında ve diğer kozmetiklerde koku olarak kullanılır. Monoterpenlerin çoğu, güçlü antibakteriyel aktivitelerle biyolojik olarak aktiftir. Çeşitli çalışmalar, bitkilerden elde edilen birçok uçucu yağın in vitro ve in vivo antitümör aktivitesini göstermiştir. Birçok türün uçucu yağlarının antitümör aktivitesi, bileşimlerinde monoterpenlerin varlığı ile ilişkilendirilmiştir [27,28].

Monoterpenler iki izopren ünitesinden oluşur. Şekil 2.4 iki izopren biriminin nasıl birleştirilebileceğini gösterir. En yaygın bağlantı, düzenli monoterpenlerle sonuçlanan baştan sona bağlanmadır. İrregular monoterpenler, (örneğin piretrinlerde, Chrysanthemum türünden doğal insektisitler gibi bir siklopropan yapısı) bir kuyruk-orta bağlama sergiler. Kuyruktan kuyruğa bağlanmalar, iki monoterpenin birbirine bağlandığı skualen olarak diterpenlerde meydana gelir [30].



Şekil 2.4: İki İzopren Biriminin Birleşim Şekilleri [30]

2.3.3.2 Seskiterpenler

Seskiterpenler, üç izopren biriminden ($C_{15}H_{24}$) oluşan ve lineer, siklik, bisiklik ve trisiklik formlarda bulunan sekonder metabolitlerin sınıfıdır. Seskiterpenler ayrıca lakton halkası şeklinde bulunur. Çoğu seskiterpen içeren bitki güçlü antimikrobiyal ve böcek öldürücü etkiye sahiptir. Bir seskiterpen lakton olan artemisinin, *Artemisia annua* sürgünleri ve köklerindeki en aktif bileşiklerden biridir [27].

2.3.3.3 Diterpenler

Diterpenler, $C_{20}H_{32}$ moleküler formülüne ve dört izopren birimine sahip farklı doğal kaynaklarda bulunan çok yönlü bir kimyasal bileşen sınıfına aittir. Bu bileşik sınıfı, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, antikanser ve antifungal aktiviteler dahil olmak üzere önemli biyolojik aktiviteler göstermiştir. Bazı diterpenler -grayanotoksin, forskolin, eleganolone, marrubenol ve 14-deoksiandrografolid gibi- ayrıca kardiyovasküler aktiviteye sahiptir. Kaurane ve pimarane tipi diterpenler de farklı bitkilerin köklerinden ve yapraklarından izole edilen biyolojik olarak aktif metabolitlerdir. Diterpenlerin yapılarında 20 karbon atomu olması, çok azının bir kokuya sahip olmak için yeterince uçucu olduğu anlamına gelir. Parfümeride

kullanılır çünkü kendisi ve ilgili türevleri kokusuzdur. Yani çözücü olarak kullanılırlar. Hidrofobiklikleri ve düşük uçuculukları göz önüne alındığında, bu çözücüler ayrıca sabitleyici özelliklere de sahiptir [27,31].

2.3.3.4 Sesterterpenler

Sesterterpenler, çeşitli kaynaklardan izole edilen yapısal ve biyolojik olarak benzersiz terpenoidlerdir. Sesterpenler, 5 izopren birimine ve $C_{25}H_{40}$ moleküler formülüne sahip 25 karbon atomundan oluşur. Sesterterpenlerin önemli fraksiyonları, fazladan bir C_5 -baş/ C_5 -kuyruk birimine sahip bir C_{20} -çekirdekli karbon iskeletine sahip olduğundan, biyosentezleri diterpenlerinkine benzer. Sesterterpenler doğal olarak mantarlarda, deniz organizmalarında, böceklerde, süngerlerde, likenlerde ve böceklerin koruyucu mumlarında bulunur. Bu tür bileşikler, anti-inflamatuar, antikanser, antimikrobiyal ve antifungal aktivitelere sahip biyolojik olarak aktiftir [32].

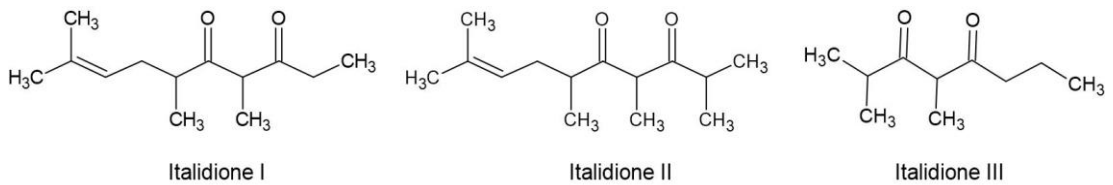
2.3.3.5 Triterpenler

Sekonder metabolitlerin ana sınıfı triterpenler olarak bilinir ve genellikle 6 izopren biriminden oluşan 30 karbon atomu içerir. Skualen biyosentetik yolundan elde edilir. Triterpenler birçok metil grubuna sahiptir ve onu karmaşık hale getiren ve biyolojik olarak farklılaştıran alkollere, aldehitlere ve karboksilik asitlere oksitlenebilir. Triterpenler, onu başka bir büyük bileşik sınıfına, yani saponinlere (triterpen glikozit) dönüştüren glikozilasyon için birçok aktif bölgeye sahiptir. Triterpenler, aktif izoprenden biyogenetik olarak türetilen, yapısal olarak çeşitli doğal bileşiklerden oluşan geniş bir gruba oluşturur. İki C_{15} birimi, skualen veya ilgili asiklik 30-karbon öncüleri oluşturur. Onların siklizasyonu ve oksidasyonu sonucunda çeşitli yapılar oluşur. Dönüşümler iki şekilde meydana gelir, biri tetra- ve pentasiklik triterpenler üreterek ve diğeri sikloartenol yoluyla cucurbitacinlere veya kolesterole ve daha da ilerisinde fitosterollere, kardiyak glikozitlere ve steroid saponinlere yol açar. Triterpenlerin en yaygın yapıları arasında pentasiklik-oleanan, ursan, tarakseran, taraxastan, lupan ve tetrasiklik-dammaran ve kukurbitan bulunur [33].

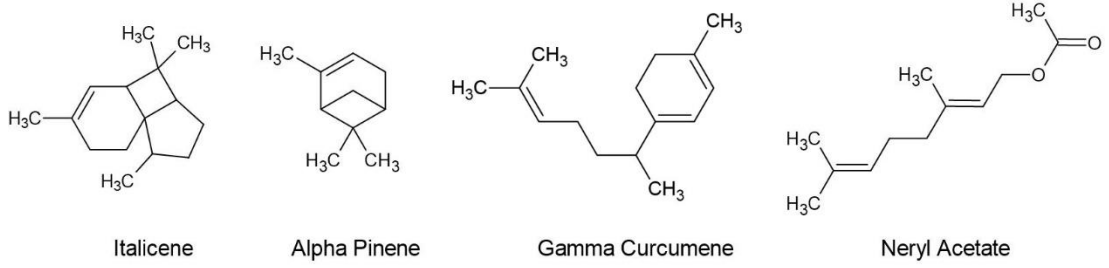
2.4 *Helichrysum italicum* Bitkisinin ve Uçucu Yağının Kimyasal İçeriği

2017’de yapılan bir çalışmada, Cezayir’in kuzeyinden gelen *H. italicum* uçucu yağının kimyasal bileşiminin çoğunluk bileşenleri α -cedrene, α -curcumene ve geranil asetat olarak belirlenmiş ve geraniol yüzdesi ise %0,02 ile oldukça düşük bulunmuştur. Adriyatik kıyılarındaki *H. italicum* uçucu yağı ile yapılan çalışmada, ana bileşenler olarak α -pinen, α - ve γ -kurkumen tespit edilmiştir. Toskana’da toplanarak elde edilen *H. italicum* uçucu yağı da esas olarak α -pinen ve neril asetat içerirken, Güney İtalya’da elde edilen bir *H. italicum* uçucu yağ numunesinde izo-italicen epoksit majör bileşen olarak tespit edilmiştir. Yine İtalya’da elde edilen başka bir *H. italicum* uçucu yağının esas olarak γ -kurkumen, β -selinen ve α -selinen içerdiği raporlanmıştır. Kuzey Amerika ve Güney Hırvatistan’da elde edilen *H. italicum* uçucu yağının ana bileşenlerinden birinin neril asetat olduğu da ayrıca bildirilmiştir. Nerol ve esterleri, yapılan çalışmalarda bazı *H. italicum* genotiplerinin çiçeklerinden elde edilen uçucu yağın ana bileşenleri olarak da bulunmuştur. Bu farklılık durumu birçok faktörle açıklanabilir; hasat zamanı farklılıkları ve yerel iklim ve coğrafi mevsim farklılıkları gibi. Bunun dışında toprak dokusu ve asitliği, bitki ve toprağın inorganik bileşimi, vejetatif gelişme aşaması gibi faktörler de ayrıca elde edilen uçucu yağların bileşenleri arasında farklılık oluşmasına sebep olan faktörlerdendir [34].

H. italicum bitkisinin çiçekli kısımlarından elde edilen uçucu yağın içeriğindeki italidion (I, II,III) bileşenlerinin anti-ekimotik ve anti-hematom özellikleri bulunduğu ve ciltteki yaralanmalarda morarma önleyici, ödem giderici etkileri olduğu literatürde belirtilmiştir. Bunun dışında yine uçucu yağın içerisindeki majör bileşenlerden biri olan neril asetat analjezik etkiye sahiptir. Şekil 2.7 ve Şekil 2.8’de bahsedilen *H. italicum* majör bileşenlerinin molekül yapıları görülmektedir.



Şekil 2.7: Italidion I,II,III Molekül Yapıları



Şekil 2.8: *H. italicum* Uçucu Yağı Majör Bileşenlerinin Molekül Yapıları

2.5 *Helichrysum italicum* Bitkisinin Geleneksel Kullanımı

Ölmez çiçek, geleneksel olarak pek çok alanda kullanılmaktadır. Viegas ve arkadaşlarına göre, *Helichrysum italicum* çiçekleri ve yapraklarının geleneksel olarak alerjiler, nezle, öksürük, cilt, karaciğer ve safra kesesi bozuklukları, enflamasyon, enfeksiyon ve uyku problemleri gibi sağlık sorunlarına karşı kullanıldığı görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçları göstermiştir ki, *Helichrysum italicum*, umut vaat eden farmakolojik özelliklere sahip bir tıbbi bitkidir; ancak, geleneksel olarak alışlagelmiş kullanımları henüz bilimsel olarak kanıtlanmamıştır. *Helichrysum italicum* bitkisinin çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanımı konusunda somut verilere sahip olmak amacıyla klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir. Aynı şekilde, Kramberger ve arkadaşları da *Helichrysum italicum* bitkisinin dahili kullanımını araştırmış ve bu bitkinin tıbbi kullanımının güvenlik açısından bir sorun teşkil etmediği kanısına varılmış olsa da, etkililik bakımından klinik verilere dair kanıtların yetersiz olduğu belirtilmiş ve yalnızca *Helichrysum italicum* üzerine çalışacak araştırmaların önemine dikkat çekilmiştir [35,1].

Türkiye’de birçok *Helichrysum* türü yetişmektedir. Halk arasında Altınçiçeği, Altınotu, Arıçiçeği, Güveotu, Haşışeyi lilyemut, Herdemtaze, Kovanotu, Mantuvar çiçeği, Sarıçiçek, Yaylaçiçeği, Yılançiçeği gibi isimlerle de anılmaktadır. Bunların çiçekleri türler arasında belli bir fark gözetilmeksizin şu tedavi alanlarında geleneksel olarak kullanılmaktadır: infüzyon veya dekoksyonu idrar/safra söktürücü ve kum dökücü olarak, çiçeklerinden elde edilen infüzyon diş ağrısına ve sindirim problemlerine karşı, yapraklı kısım ve çiçeklerinden elde edilen infüzyon ve bunun buharı soğuk algınlığı, öksürük ve larenjit problemlerine karşı, tüm bitkiden elde edilen dekoksyonu kellik gibi cilt problemlerine karşı, .içekli üst kısımlarından elde edilen tozu bal ile karıştırılarak bronşit ve farenjite karşı, uçucu yağı deri enfeksiyonlarına ve dermatolojik problemlere karşı [36,1].

2.6 Prekilinik ve Klinik Çalışmalar

Mollova ve arkadaşları çalışmasında, Bulgaristan'da yetiştirilen *Helichrysum italicum*'dan elde edilen uçucu yağların kimyasal bileşimi ile antimikrobiyal ve antioksidan aktivitesi araştırılmış ve Fransa'da yetiştirilen ölmez çiçek uçucu yağı ile karşılaştırma yapılmıştır. Çalışma sonucunda iki yağın da antibakteriyel ve antioksidan özellik taşıdığı, ancak Fransa menşei olan ölmez çiçek uçucu yağının antioksidan etkisinin Bulgaristan'da yetişene göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir [37].

Yine Bulgaristan'da yetiştirilen *Helichrysum italicum* üzerine yapılan başka bir çalışmada, Bojilov ve arkadaşları, farklı yöntemlerle elde edilen ekstraktların antioksidan etkilerini inceleyerek karşılaştırmalarda bulunmuşlardır. Bu çalışmalar sonucunda, %60'luk Etanol ve %70'lik Metanol çözeltisi ekstraktları en yüksek fenolik bileşen içeriğine sahip ekstraktlar olarak belirlenmiştir. Ölmez çiçek ekstraktı elde etmek için en uygun yöntemin %60'luk Etanol çözeltisi ile olduğu belirtilmiştir. Aynı şekilde antioksidan içeriği de en yüksek olan ekstrakt, %60'luk Etanol çözeltisinden ve ikincil olarak da %70'lik Metanol çözeltisinden elde edilmiştir [38]. *Helichrysum italicum* bitkisinin antioksidan özelliklerini araştıran başka bir çalışma, yine Kramberger ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. *Helichrysum italicum* bitkisinin sahip olduğu potansiyel antioksidan etkilerinin güçlü olması sebebiyle bu bitkinin tıbbi alanlarda kullanılabileceğinin altını çizen Kramberger ve arkadaşları, aynı zamanda bitkinin hasat döneminin de bu özellikleri artırıcı etkisi olduğunu belirtmiş ve bitkinin tıbbi ve ticari kullanımını optimize etmek amacıyla ürünün en doğru zamanda hasat edilmesinin önemini ortaya koymuşlardır [4].

İtalya'nın kuzeyinden toplanan *Helichrysum italicum* bitkisinin süper kritik karbondioksit ekstraksiyonu yöntemi ile elde edilmiş ekstraktının da antioksidan etkisi olduğu görülmüştür. Poli ve arkadaşları, DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil-hidrat) ve betakaroten ağartma test metodlarını kullanarak dört farklı *Helichrysum italicum* ekstraktı üzerinde çalışmalar yapmış ve bu ekstraktların hepsi, kullanılan tüm metodlarda antioksidan aktivite göstermiştir. Bu dört farklı ekstrakt arasında, *Helichrysum italicum* bitkisinin kurutulmuş çiçekli kısımlarından elde edilen süper kritik ekstraktların, en yüksek seviyede antioksidan aktivite gösteren ekstraktlar olduğu belirtilmiştir. Bu sonuçlar göstermektedir ki, *Helichrysum italicum* bitkisinin süper kritik ekstraktları, özellikle de gıda ve kozmetik alanlarında önemli bir

potansiyele sahip bir antioksidan olarak kullanılabilir. Poli ve arkadaşları aynı zamanda Akdeniz sahiline yakın olan bölgelerin bu bitki bakımından zengin olduğunu ve önemli bitki matrisleri için bu bölgelere bakılabileceğini belirtmişlerdir [39].

Akdeniz bölgesinde görülen *Helichrysum italicum* bitkisi üzerine başka çalışmalar da vardır. Karadağ'dan toplanan *Helichrysum italicum* bitkisinin uçucu yağlarının antimikrobiyal etkisi üzerine çalışan Oliva ve arkadaşları, bu bölgedeki ölmez çiçek uçucu yağlarının β -eudesmen (%21,65) ile β -bisabolen (%19,90) gibi seskiterpenler ve α -pinen (%16,90) ile neril asetat (%10,66) gibi monoterpenler açısından zengin olduğunu ortaya koymuştur. *Candida albicans* üzerine yapılan çalışma, ölmez çiçek uçucu yağlarının bu türe karşı antimikrobiyal etkisi olduğunu göstermiştir. Oliva ve arkadaşları, bu uçucu yağın yalnızca farmasötik değil, aynı zamanda kozmetik alanında da kullanılabileceğini belirtmişlerdir [5].

Akdeniz'in karşı kıyısına geçtiğimizde de yine *Helichrysum italicum* bitkisi üzerine yapılan çalışmalar görmek mümkündür. Cezayir'den toplanan *Helichrysum italicum* bitkisinin uçucu yağları üzerine çalışmalar yapan Dijhane ve arkadaşları, bu bitkinin kimyasal içeriğinin büyük bir çeşitliliğe sahip olduğunu ve bu sayede de antimikrobiyal etkiler gösterebildiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada, *Helichrysum italicum* uçucu yağlarının antimikrobiyal etkisi, katı difüzyon yöntemi kullanılarak 12 adet bakteri, 4 adet maya ve 2 adet mantar üzerinde test edilmiştir. Bu etkiye özellikle gram pozitif ve gram negatif bakteriler, ipliksi mantarlar ve *Candida albicans* üzerinde bakılmış ve bu araştırma sonucunda *Helichrysum italicum* bitkisinin uçucu yağlarının kayda değer seviyelerde antimikrobiyal etkiye sahip olduğu görülmüştür. Dijhane ve arkadaşları da, kendilerinden önce yapılan pek çok çalışmaya benzer olarak, bu bitkinin tıbbi ve farmasötik alanlarda kullanılabileceğini öngörmüşlerdir [34].

Ölmez çiçeğin antienflamatuar ve antioksidan etkilerini üzerine bir başka çalışma da Sala ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu bitki ekstraktının antienflamatuar etkileri; inflammatuar enzim inhibisyonuna, serbest radikal süpürücü etkilerine ve kortikoid benzeri etkilere bağlanmıştır. Canlıların genel antioksidan kapasitesini artırıcı etkisi olduğu ve böylelikle canlıları lipid peroksidasyonuna karşı koruyabileceği ortaya konulmuştur [40].

Helichrysum italicum bitkisinin antienflamatuar etkisi, aynı zamanda bağırsak spazmlarına karşı da etkili olabilmektedir. Rigano ve arkadaşları tarafından yapılan

çalışmada, *Helichrysum italicum* bitki ekstraktının bağırsak hareketleri üzerinde inhibe edici etki sahibi olduğu görülmüştür. Ölmez çiçeğin sindirim ile ilgili hastalıklarda geleneksel olarak kullanıldığının da altını çizen Rigano ve arkadaşları, bu bitki ekstraktının inflamatuvar bağırsak hastalığına karşı klinik olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir [41].

Bazı araştırmalara göre, ölmez çiçeğin yara iyileştirici etkisi de bulunmaktadır. Han ve arkadaşlarının ölmez çiçek uçucu yağı da dahil olmak üzere 10 farklı yağ üzerine yaptığı bir çalışmada, bu yağların biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Deneyler in vitro olarak enflamasyonlu insan dermal fibroblast kültürüne yapılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda, ölmez çiçek uçucu yağının antienflamatuvar ve yara iyileştirici etkisi olduğu görülmüştür. Ölmez çiçek uçucu yağının yara iyileştirme özelliği, dokunun yeniden modellenmesi sürecinde aktif rol amasına bağlanmıştır [42]. Yapılan araştırmalarda, ölmez çiçeğin anti-kanser özellikler taşıyabileceği de görülmüştür. Gismondi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ölmez çiçekten hidrodistilasyon ile elde edilen ölmez çiçek uçucu yağının antineoplastik (tümör gelişimini önleyen) özelliği incelenmiştir. Bu çalışma, fare melanoma (deriye rengini veren melanosit adı verilen hücrelerde başlayan bir cilt kanseri) hücreleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Yapılan analizler sonucunda ölmez çiçek uçucu yağının sadece düşük sitotoksikite seviyelerinde, doza ve zamana bağlı olarak tümör hücresi büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiği belirtilmiştir. Gismondi ve ark., bu tümör hücresi büyümesini önleme aktivitesini ölmez çiçek uçucu yağının yüksek antioksidan özelliğine bağlamışlardır. Sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda ölmez çiçek uçucu yağının potansiyel yeni bir anti-kanser içerik olabileceği önerilmiştir [43].

Helichrysum italicum uçucu yağının larva öldürücü etkileri de araştırılmıştır. Conti ve arkadaşlarının çalışmasında, ölmezçiçekten hidrodistilasyon ile elde edilen ölmez çiçek uçucu yağının Asya kaplan sivrisineği *Aedes albopictus*'a karşı etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar, en yüksek doz olan 300 ppm (parts-per-million) dozunda sivrisineklerde yüksek toksisite göstermiş ve ölüm oranları %100'e kadar çıkmıştır [44].

Nincevic ve arkadaşları ölmez çiçeğin larva öldürücü etkilerini belirtmekle kalmamış, aynı zamanda böcek öldürücü ve böcek kovucu olarak da hem insanlarda hem de bitkilerde kullanılabileceğine dikkat çekmişlerdir. Nincevic ve arkadaşları aynı zamanda bu bitkinin antienflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal,

antiproliferatif ve antiviral etkilerinin altını çizmiş ve bu sebeple de kozmetik, farmasötik, parfüm ve gıda alanlarında kullanım potansiyeline sahip olduğunu belirtmişlerdir. *Helichrysum italicum* bitkisinin çelik endüstrisinde korozyon önleyici olarak bile kullanılabileceğini iddia eden Nincevic ve arkadaşları, bu noktada en büyük sorunun bu bitkinin tıbbi amaçlarla yetiştirilmesi olduğunu söylemişlerdir. Geçmişte genellikle vahşi doğada yetişen *Helichrysum italicum* bitkisi üzerinde çalışmalar yapılmış olduğu belirterek, bu alanda daha fazla çalışma yapmak ve potansiyel kullanım alanlarını test etmek amacıyla bitkinin ticari olarak yetiştirilmesi fikrini ortaya koymuşlardır [8].

2.7 Kozmetik ve Aromaterapi Alanında Kullanımı

Uçucu yağlar kozmetik ürünlere, parfümlere ve ev temizliği ürünlerine çeşitli etkilerinden dolayı dahil ediliyor olsa da esas olarak hoş kokuları nedeniyle yaygın olarak tercih edilir. Bu uçucu doğal kompleks karışımların bileşimi, elde edildikleri bitki materyalinin kalitesine ve elde edildikleri ekstraksiyon yöntemine bağlı olarak değişebilir. Bu faktörler, kişisel bakım ürünlerinde uçucu yağların güvenli kullanımının sağlanmasında da önemlidir. Değişik kimyasal yapı ve etkilere sahip bileşikler içerdiklerinden, uygulandıktan sonra ciltte hassasiyet ve tahrişlerin yanı sıra başka semptomlar da ortaya çıkabilir. Uçucu yağlar, düşük konsantrasyonlarda kullanıldıklarında güvenli ve toksik olmayan olarak kabul edilseler de, mevcut bilimsel literatür, uçucu yağların ve bunların bileşiklerinin güçlü bir alerji potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle kozmetik formüllere dahil edilen uçucu yağların kullanım yüzdeleri geniş bir literatür araştırması ile desteklenerek belirlenmeli ve mevcut alerjen etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

H. italicum uçucu yağı güçlü, baharatımsı, bal benzeri bir aromaya sahip; soluk sarıdan kırmızıya dönebilen renkte yağlı bir sıvıdır. Günümüzde bu uçucu yağ ciltteki kan dolaşımını uyardığı, cildi güçlü bir şekilde yenilediği ve ince çizgilerin ve kırışıklıkların görünümünün azalmasına yardımcı olduğu için kozmetikte kullanılan en popüler uçucu yağlardan biridir. Kokusundan dolayı sabunlarda, kozmetiklerde ve parfümlerde sıklıkla kullanılır [45].

Dünyanın önde gelen birçok kozmetik şirketi yaşlanma karşıtı etkisi nedeniyle *H. italicum* içeren kozmetik serileri geliştirmiştir [46]. Kozmetikte *H. italicum*

çoğunlukla parfümeride, hassas ve tahriş olmuş cildi korumak için bitki türevli ürünlerin formülasyonunda kullanılır. Helicrysum'dan türetilen kozmetik ürünlerin bu tür karakterizasyonu, büyük olasılıkla oksidanlara karşı koruma sağladığı bilinen önemli miktarlarda polifenollerin – flavonoidler olarak – ortaya çıkmasından kaynaklanmaktadır [47]. Antimikrobiyal özelliklerinden dolayı vücut ve genital bölge de dahil olmak üzere hijyen ürünleri formüllerine dahil edilen *H. italicum* uçucu yağının yatıştırıcı bir etkisi olduğu iddia edilmektedir [1].

Granger ve arkadaşları tarafından ex-vivo (canlıdan doku kültürü alınarak laboratuvarda doğal koşullara mümkün olduğunca benzer bir ortamda gerçekleştirilen deney tipi) olarak yapılan bir çalışmada, ölmez çiçek özütü de içeren bir krem formülasyonunun cilt reaktivitesini ve ciltteki güneş ışınlarına maruziyetten kaynaklanan hasarı azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca krem uygulandıktan 1 saat sonra yapılan ölçümlerde ciltteki nemlilik ve transdermal su kaybının da önemli ölçüde iyileştiği görülmüştür. Çalışma sonunda kırışıklık sayısı %18,9'a kadar, kahverengi lekeler %5,5'a kadar ve UV ışınları kaynaklı lekeler %13,2'ye kadar azalmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarından görüldüğü üzere ölmez çiçek bitkisinin yaşlanmanın klinik belirtilerini iyileştirebileceği ve cildi sakinleştirici etki göstereceği düşünülebilir. Ayrıca bu bitkinin ciltteki oksidatif stresi azaltıcı, yaşa bağlı cilt değişimleri ve güneşe maruz kalınması ile ciltte oluşan foto-hasarı iyileştirici, yaşlanma karşıtı etkileri bulunmaktadır [48].

H. italicum uçucu yağı ve masere edilmiş misk gülü yağı karışımı, kozmetik ve rekonstrüktif cerrahiden sonra cilt üzerinde test edilmiş ve bu karışımın uygulanmasının ödem, morarma ve iltihaplanmayı azaltmaya yardımcı olduğu gözlenmiştir. Uçucu yağın içeriğindeki italidionların bu etkiyi verdiği, içeriğindeki neril asetat bileşeninin ise ağrıların giderilmesinden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür [49].

H. italicum uçucu yağının biyolojik aktivitesini insan dermal fibroblast sistemi üzerinde test eden bir çalışma bu uçucu yağın önemli bir anti-proliferatif aktiviteye sahip olduğunu ve bu sayede bazı dokuların yeniden şekillenmesini engelleyerek oldukça yüksek derecede yara iyileştirme potansiyeli barındırdığını bulmuştur. Buradan yola çıkarak bu uçucu yağın kozmetik ürünlerde yaşlanma karşıtı ajan olarak kullanılabileceği düşünülmektedir [42].

Combes ve arkadaşlarının çalışmasında, ölmez çiçeğin ciltteki antioksidan etkisi sebebiyle bu alanda kullanılabileceği öngörülmüştür. Çalışmada, ölmez çiçek uçucu

yağı ciltte lipidleri ve özellikle skualeni peroksidasyon ve bozunmaya karşı, %1 oranında E vitamininden daha iyi bir etkinlik ile korumuştur. E vitamini ile birlikte kullanıldığında ise daha da iyi sonuçlar vermiştir. Ciltte sebum bileşimini ve cilt kalitesini iyileştirerek cildin doğal savunmasının yeniden sağlandığı düşünülmüştür. Bu veriler ele alındığında, *Helichrysum italicum* uçucu yağının cildi kirlilikten ve UV kaynaklı oksidatif stresten koruyabileceği görülmektedir. Ölmez çiçek uçucu yağının cildi korumada E vitamini ile tamamlayıcı/sinerjik etki gösterdiği de öne sürülmüştür [50].

Ölmez çiçeğin yaşlanma karşıtı etkileri üzerine de yapılan bir çalışmada Ascrizzi ve arkadaşları, ölmez çiçek uçucu yağının kolajenaz ve elastaz enzimleri üzerindeki inhibe edici özelliğini araştırmayı hedeflemişlerdir. Bu doğrultuda, ölmez çiçek uçucu yağının inhibe edici etkileri, cilt koruyucu bir pentasiklik triterpen olan oleanolik asit ile kıyaslanmıştır. Çalışma sonucunda ölmez çiçek uçucu yağının her iki enzim üzerinde de oleanolik asitten daha iyi inhibe etme özelliği olduğu bulunmuştur. Buradan yola çıkarak, bu uçucu yağın yaşlanma karşıtı kozmetik ürünlerinde kullanılabilecek potansiyel bir etken madde olabileceği düşünülmüştür [51].

H. italicum uçucu yağının aromaterapik kullanımı çok yüksek oranda kozmetik amaçlı kullanım ile paralel gitmektedir. Bunun çeşitli nedenlerinden bazıları; uçucu yağın baharatımsı kokusundan dolayı inhalasyona çok uygun olmayışı, rahatlamak ve ağrıları azaltmak adına yapılabilecek aromaterapik masajlarda kullanım için maliyetinin oldukça yüksek olması ve yine kokusunun baharatımsı olmasından dolayı bazı durumlarda rahatsız edici olma ihtimali olabilir. Aromaterapide de genelde bu uçucu yağ yaşlanma karşıtı, morluk giderici, cilt onarıcı olarak veya parfümeride koku karışımlarına eklenerek kozmetik amaçlı kullanılmaktadır.

Günümüzde kozmetik sektörünün pazarlamasında da oldukça popüler olan *H. italicum* bitkisinin ticari ürüne dönüştürülmüş formları dünya geneline yayılmış durumdadır. Şekil 2.9'da bu bitkiyi içeren kozmetik ürünler belirtilmiştir.



L'occitane Immortelle
Divine Collection (Doğal
Yaşlanma Karşıtı Bakım
Serisi)



L'occitane Immortelle
Reset Collection (Cilt &
Göz Bakımı Serisi)

NEW!



Biofficina Toscana
Immortelle Hydrolate
→ 100 ml

- For sun-stressed skin
- Balances & clarifies
- Astringent properties



URANG Pink Everlasting
Ampoule Natural anti-wrinkle
serum (Doğal Kırışıklık Karşıtı
Serum)

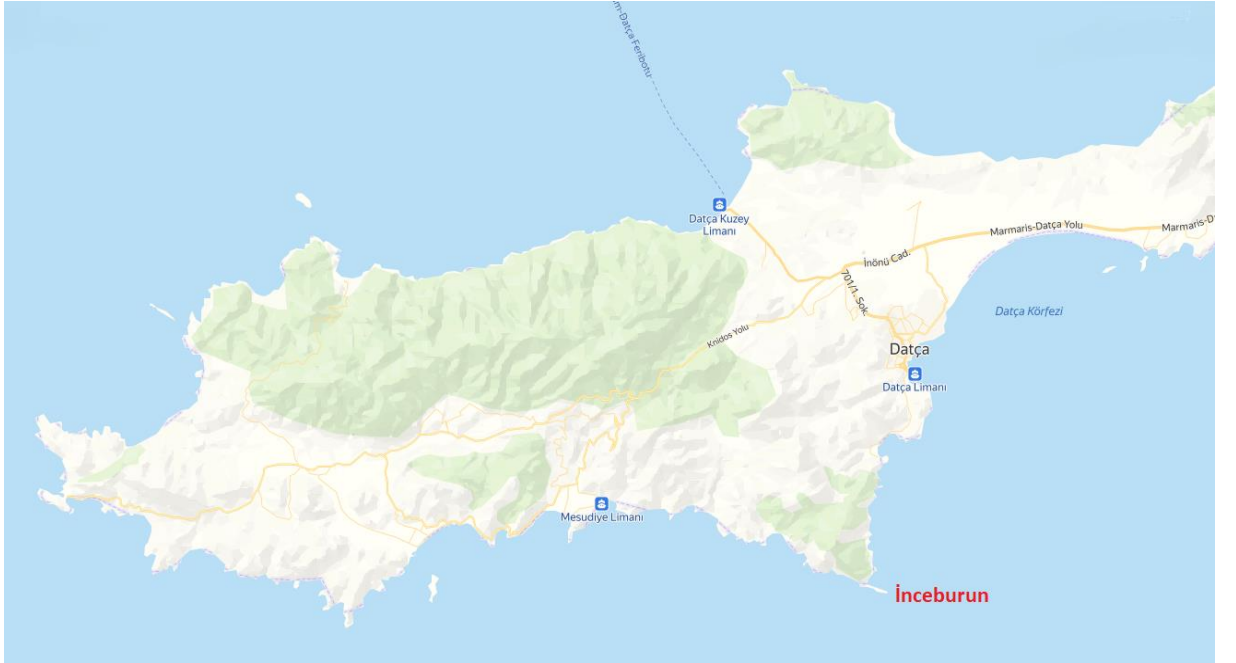
Biofficina Toscana Ölmez Çiçek
Hidrosolü – Güneş Sonrası Bakım Spreyi

Şekil 2.9: *H. italicum* İçeren Bazı Kozmetik Ürünler [59,60]

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1 Bitkilerin Toplanması

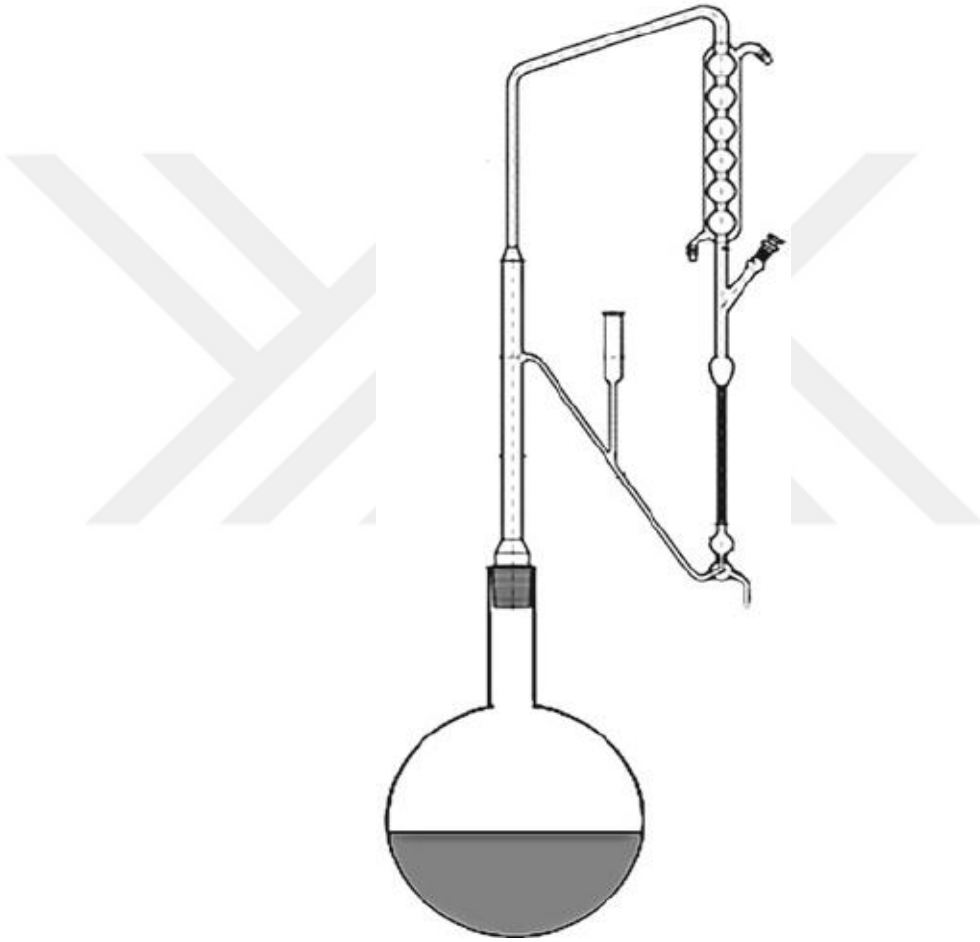
Helichrysum italicum bitkisi 2021 yılı Temmuz ayında Muğla'ya bağlı Datça ilçesinin İnceburun bölgesinde doğadan toplanmıştır. Bu bölgede yerleşim yoktur ve burada doğal olarak bulunan bitkiler toplanarak çalışmaya dahil edilmiştir. Şekil 3.1'de İnceburun bölgesinin harita görüntüsü gösterilmiştir. Datça Yarımadası Gökova ve Hisarönü Körfezleri arasında Akdeniz ve Ege arasında yer alır. Muğla İli'nin en batı ucunu oluşturan Datça İlçesi, doğuda Marmaris İlçesi, aynı zamanda öbür taraflarından da Ege ve Akdeniz ile çevrilmiştir. Datça bölgesi tipik ılıman Akdeniz iklimine sahiptir. Yazları sıcaklık yaklaşık 32 derece civarlarında seyrederken, nem oranı ise % 35-60 civarındadır. Kuzeyden esen serin yaz meltemleri nemi ve kavurucu sıcaklığı minimize eder. Kış aylarında sıcaklık 12-14 derece arasında seyreder. Yurdun büyük bölümü soğuk havanın etkisi altında olduğu zamanlarda bile Datça'da yağmur yağışı ile birlikte güneşli havalar görülebilmektedir [52].



Şekil 3.1: Datça-İnceburun Haritada Gösterimi

3.2 Uçucu Yağın Eldesi

Toplanan *Helichrysum italicum* bitkisinin çiçekli kısımları kurutularak Clevenger aparatı sistemi (Şekil 3.2, Şekil 3.3) ile 3 saat boyunca distile edilmiştir. Distilasyon işlemindeki kuru bitki (kg)/ çözücü (distile su) (L) oranı 1'e 10 şeklindedir. Elde edilen uçucu yağ sodyum sülfat ile kurutularak çalışma zamanına kadar koyu renkli şişeler içerisinde 4°C sıcaklıkta saklanmıştır.



Şekil 3.2: Clevenger Aparat Sistemi ile Hidrodistilasyon [57]



Şekil 3.3: Kurutulmuş *H. italicum* Bitkisinin Clevenger Aparatı İçerisindeki Görüntüsü

Elde edilen uçucu yağın verimi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$y = \frac{V \times 100}{W}$$

Burada:

y: Uçucu yağ verimi (%)

V: Elde edilen uçucu yağın hacmi (ml)

W: Toplanan kuru bitkinin ağırlığı (g)

olarak uygulanmıştır.

3.3 Uçucu Yağın Kimyasal Analizi

H. italicum uçucu yağının n-hekzan içerisinde seyreltilmek suretiyle %10 luk çözeltisi hazırlanmıştır. Agilent 7890B gaz kromatografi sistemine bağlı Agilent 5977E kütle spektrometresi (Şekil 3.4) ile Tablo 3.1 de belirtilen koşullarda uçucu yağ bileşimi analiz edilmiştir.



Şekil 3.4: GC-MS/FID Cihazı

Tablo 3.1: Uçucu Yağ Analiz Koşulları

Kolon	DB-Wax (60m x 0,25mm x 0,25 µm)
FID Dedektör Sıcaklığı	220 °C
Enjeksiyon Sıcaklığı	220 °C
Sıcaklık Programı	70°C (15 dk), 2°C/dk → 180°C (5 dk), 5°C/dk → 230°C (15 dk). Toplam 100 dakika
Taşıyıcı Gaz Akışı	He, 1.5 mL/dk
Enjeksiyon Hacmi	1 µL
Split Oranı	50:1
FID Hidrojen Gazı Akışı	30 mL/dk
FID Kuru Hava Akışı	400 mL/dk
İyon Kaynağı Sıcaklığı	230°C
Elektron enerjisi	70 eV
Membran Sıcaklığı	250°C
Quadripol Sıcaklığı	150°C
Tarama Aralığı	45-450 m/z

3.4 Uçucu Yağın Antioksidan Aktivitesi

H. italicum uçucu yağının antioksidan aktiviteleri DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve beta karoten/linoleik asit (BCB) testleri ile ölçülmüştür.

DPPH (2,2-difenil-1-pikril-hidrazil-hidrat) serbest radikal süpürme yöntemi ile yapılan antioksidan aktivite testi, etanol içinde mor bir çözelti üreten elektron transferine dayalı bir antioksidan tahlilidir. Oda sıcaklığında stabil olan bu serbest radikal, bir antioksidan molekülün varlığında indirgenir ve renksiz etanol çözeltisine yol açar. DPPH testinin kullanılması, antioksidanları spektrofotometri ile değerlendirmenin kolay ve hızlı bir yolunu sağlar, bu nedenle aynı anda çeşitli ürünleri değerlendirmek açısından faydalıdır.

β -karoten/linoleik asit (BCB) testi, bileşiklerin ve karışımların antioksidan aktivitesini tahmin etmek için en eski ve sürekli olarak yaygın olarak uygulanan yöntemlerdendir. Bu yöntemde, incelenen maddenin antioksidan aktivitesi, antioksidan içeren ve içermeyen β -karoten/peroksil radikalleri sistemlerindeki β -karoten konsantrasyon değişikliklerinin spektrofotometrik ölçümü ile değerlendirilir [53].

3.4.1 DPPH Radikal Süpürme Testi

Metanol içerisinde %0,004 DPPH stok çözeltisi hazırlanmıştır. Farklı konsantrasyonlarda metanol içerisinde çözünen *H. italicum* uçucu yağından 75 μ L, 5 mL DPPH stok çözeltilerine ilave edilmiştir. 30 dakika oda koşullarında inkübe edilen çözeltilerin 517 nm de kör çözeltiye (uçucu yağ barındırmayan 5 mL DPPH çözeltisi ve 75 μ L metanol) karşı absorbansı (A) ölçülmüştür. Aşağıdaki formül doğrultusunda yüzde inhibisyon (%I) tespit edilmiştir.

$$\%I = (A_{\text{kör}} - A_{\text{örnek}}/A_{\text{kör}}) \times 100$$

Bu yolla tespit edilen yüzde inhibisyon değerleri uçucu yağ konsantrasyonuna karşı grafiğe geçirilerek IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır.

Referans maddeler olan askorbik asit ve BHT için aynı protokol uygulanmıştır.

3.4.2 Beta karoten/linoleik asit Antioksidan Testi

Beta karoten/linoleik asit antioksidan testi için 0,5 mg beta karoten 1ml kloroform içerisinde çözülmüştür. Bu çözeltiye 25 μ L linoleik asit ve 200 mg Tween 40 ilave

edilmiştir. Vakum altında kloroformun tamamı uçurulmuş ve kalıntı 100 ml oksijenli su içerisinde kuvvetli bir şekilde çalkalanmak suretiyle çözünmüştür. Bu çözeltinin 2,5 mL si içerisine 350 µL uçucu yağ ilave edilmiş ve 48 saat oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Referans maddeler askorbik asit ve BHT tartılarak aynı prosedür ile hazırlanmıştır. Aşağıdaki formül doğrultusunda yüzde inhibisyon (%I) tespit edilmiştir.

$$\%I = (A_{k\ddot{o}r} - A_{\ddot{o}rnek} / A_{k\ddot{o}r}) \times 100$$

3.5 Uçucu Yağın Antimikrobiyal Aktivitesi

H. italicum uçucu yağının antimikrobiyal etkileri disk difüzyon ve broth mikrodilüsyon metotları ile *Bacillus cereus* ATCC 10876, *Clostridium perfringens* ATCC 13124, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 6303, *Acinetobacter Iwoffii* ATCC 17925, *Escherichia coli* ATCC 10536, *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1706, *Candida krusei* ATCC 6258 ve *Candida albicans* ATCC 18804 kullanılarak National Committee for Clinical Laboratory Standards (CLSI) standartları doğrultusunda dış laboratuvarda yaptırılmıştır. Pozitif kontrol olarak florokinolon antibiyotik olan siprofloksasin ve imidazol antifungal olan mikonazol nitrat kullanılmıştır.

Disk difüzyonu, hızla büyüyen patojenleri test etmek için standartlaştırılmış bir tekniktir. Kısaca, standardize edilmiş bir inokulum (yani, standardize edilmiş bir inokulum elde etmek için kolonilerin doğrudan süspansiyonu kabul edilebilir) MH agar yüzeyi üzerine sürünür (yani 150 mm plaka çapı). Tekrar üreyebilirlik organizmaların log büyüme fazına bağlı olduğundan, taze alt kültürler kullanılır. Standart bir antimikrobiyal madde konsantrasyonu ile emprenye edilmiş filtre kağıdı diskleri yüzeye yerleştirilir ve disk etrafındaki inhibisyon bölgesinin boyutu gece boyunca inkübasyondan sonra ölçülür [54].

Broth mikrodilüsyon deneyleri standart bir bakteri inokulumunun büyüme ortamını ve test edilecek antimikrobiyal ajanların iki katına çıkarılmasını içeren 96 kuyulu tepsinin biri hariç tümüne aktarıldığı minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) bazlı duyarlılık testi yöntemidir. Gecelik inkübasyondan sonra, her bir antimikrobiyal ajanın MİK'leri belirlenir ve sonuçlar standart kılavuzlar kullanılarak yorumlanır. Plakadaki son kuyu, broth büyütme ortamı için bir sterillik kontrolü görevi görür [55].

4. BULGULAR

4.1 *Helichrysum italicum* Uçucu Yağının Verimi ve Kimyasal Kompozisyonu

Datça yöresinden toplanan *H. italicum* çiçeklerinden elde edilen uçucu yağın verimi %0,27 olarak bulunmuştur. Türkiye ortalamasının üzerinde bir uçucu yağ verimine sahip Datça ölmez çiçeği uçucu yağı bünyesinde 30 adet bileşik tespit edilmiş olup uçucu yağın kimyasal kompozisyonu Tablo 4.1’de verilmiştir.

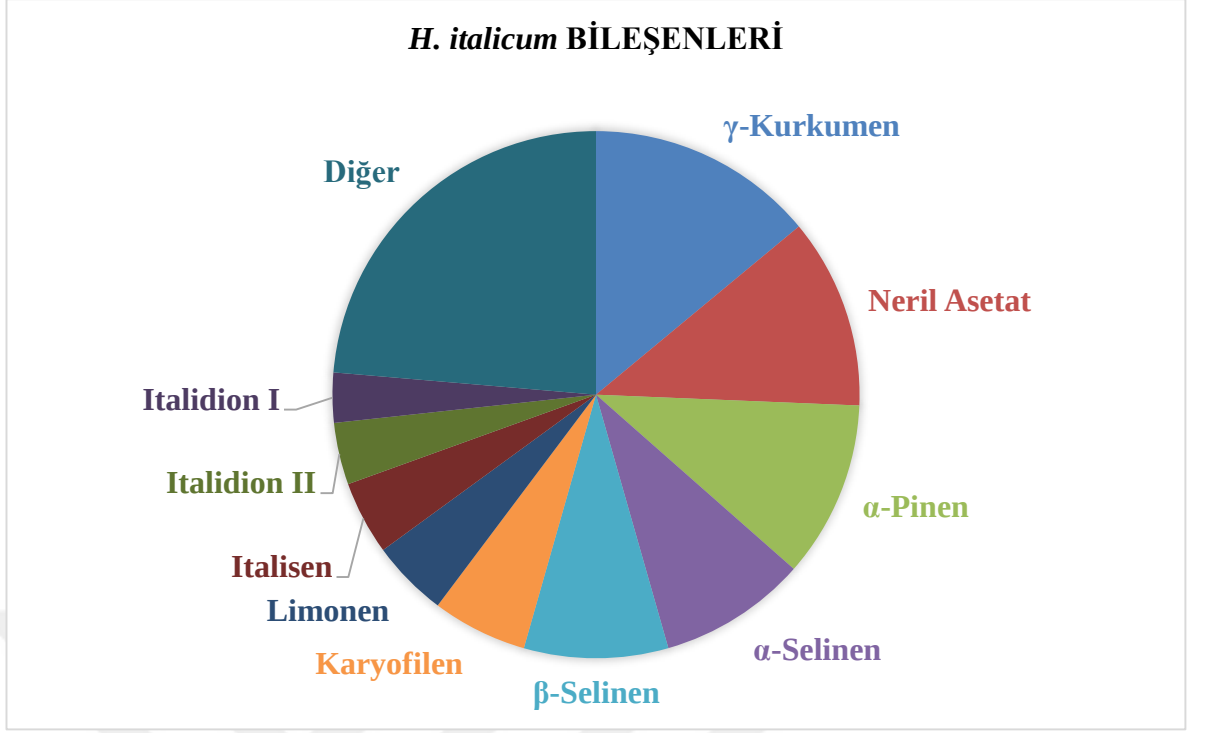
Tablo 4.1: *Helichrysum italicum* Uçucu Yağının Kimyasal Kompozisyonu

Sıra	Bileşen	Miktar (%)
1	α -Pinene	10,839
2	Camphene	0,566
3	β -Pinene	0,601
4	Limonene	4,714
5	γ -Terpinene	0,606
6	Isobutyl Angelate	0,724
7	2-Metylbutyl Angelate	1,843
8	α -Copaene	1,931
9	β -Himachalene	1,180
10	Italicene	4,522
11	Linalool	0,932
12	α -trans-Bergamotene	1,045
13	α -cis-Bergamotene	1,108
14	Caryophyllene	5,838
15	4-Terpineol	0,324
16	γ -Selinene	2,481
17	γ -Curcumene	13,983
18	α -Terpineol	0,443
19	β -Selinene	8,844
20	α -Selinene	9,080
21	Neryl Acetate	11,670
22	β -Curcumene	0,523

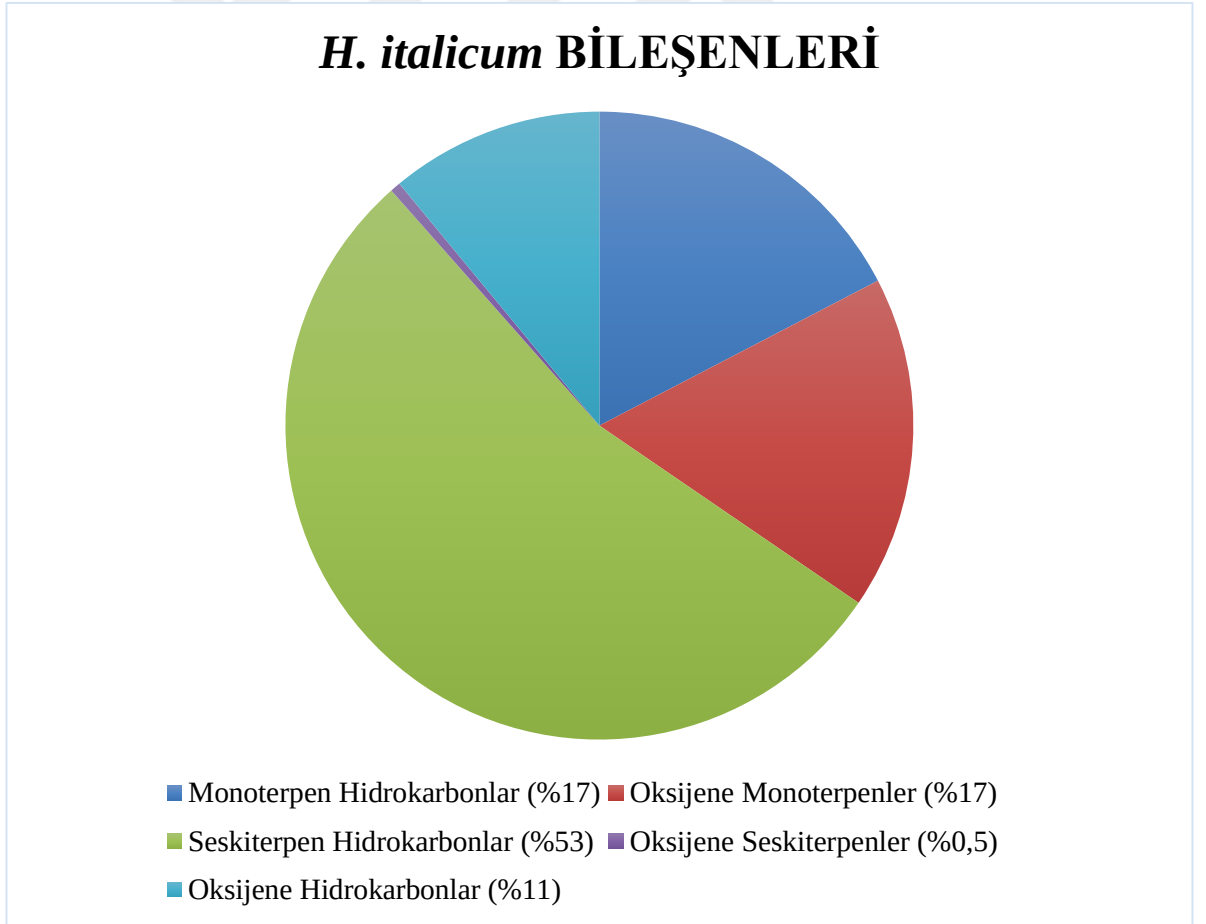
Tablo 4.1 (devam): *Helichrysum italicum* Uçucu Yağının Kimyasal Kompozisyonu

23	β -Cadinene	0,594
24	α -Curcumene	2,671
25	Geranyl Propionate	2,290
26	Nerol	1,486
27	Italidione II (2,4,6,9-tetramethyl-8-decene-3,5-dione)	3,799
28	Italidione I (4,6,9-trimethyl-8-decene-3,5-dione)	3,060
29	Italidione III (4,6-dimethyloctan-3,5-dione)	1,547
30	β -Eudesmol	0,535
Fitokimyasal Gruplar		
Monoterpen Hidrokarbonlar (1-5)		
Oksijene Monoterpenler (11, 15, 18, 21, 25, 26)		
Seskiterpen Hidrokarbonlar (8-10, 12-14, 16, 17, 19, 20, 22-24)		
Oksijene Seskiterpenler (30)		
Oksijene Hidrokarbonlar (6,7, 27-29)		

Bu tez çalışmasında Datça-İnceburun bölgesinden toplayarak distillediğimiz *H.italicum* uçucu yağının ana uçucu bileşenleri ise α -pinen, neril asetat ve γ -kurkumen olarak bulunmuştur. Bunun dışında ikincil ana bileşenler de α -selinen, β -selinen, karyofilen ve limonen olarak bulunmuştur. Ayrıca *H. italicum* uçucu yağına atfedilen italisen, italidion I,II,III bileşenleri de tespit edilmiştir (Şekil 4.1) Elde edilen uçucu yağın bileşimi monoterpen hidrokarbonlar (%17), oksijene monoterpenler (%17), seskiterpen hidrokarbonlar (%53), oksijene seskiterpenler (%0,5) ve oksijene hidrokarbonlardan (%11) oluşmaktadır (Şekil 4.2).

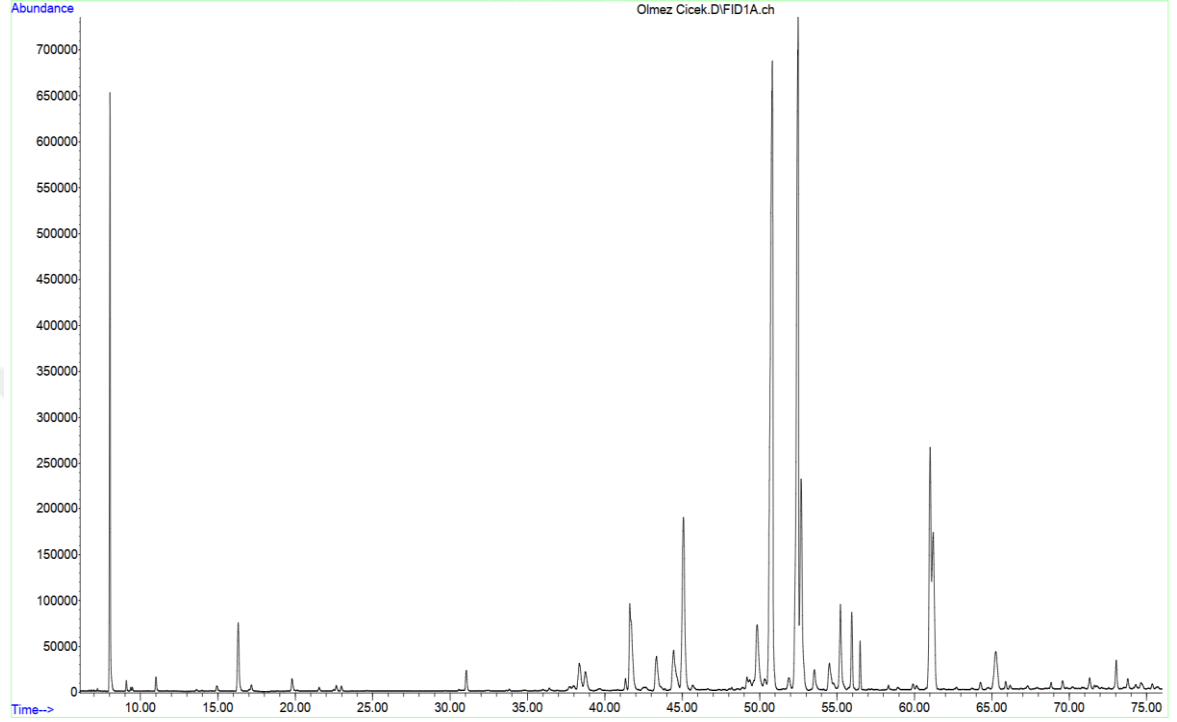


Şekil 4.1: Elde Edilen Uçucu Yağ İçeriğindeki Majör Bileşenler



Şekil 4.2: Elde Edilen Uçucu Yağ İçeriğindeki Gruplar

Datça yöresinden elde edilen *H. italicum* uçucu yağının γ -curcumen kemitipinde olduğu görölmekte olsa da neril asetat (%11,67) ve α -pinen (%10,84) miktarları da γ -curcumen miktarına (%13,98) çok yakın bulunmuştur. Analiz sonucunda elde edilen kromatogram Şekil 4.3'te gösterilmektedir.



Şekil 4.3: GC-MS Analizi Sonucunda Elde Edilen Kromatogram

4.2 *Helichrysum italicum* Uçucu Yağının Antioksidan Aktiviteleri

Referans standart olarak askorbik asit ve BHT kullanılarak yapılan testlerde *H. italicum* uçucu yağı iyi bir antioksidan aktivite göstermiştir. Antioksidan aktivite sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2: *Helichrysum italicum* Uçucu Yağının Antioksidan Aktiviteleri

Uçucu Yağ ve Kontrol	DPPH IC ₅₀ (µg/mL)	BCB (%)
Ölmez Çiçek Uçucu Yağı	37,63±2,42	78,3±3,1
Askorbik Asit	5,82±0,96	93,6±2,4
BHT (Bütil hidroksitoluen)	12,47±1,63	96,3±1,8

4.3 *Helichrysum italicum* Uçucu Yağının Antimikrobiyal Aktiviteleri

3 adet gram pozitif, 3 adet gram negatif bakteri ve iki adet maya türü üzerinde yapılan antimikrobiyal testlerde *H. italicum* uçucu yağı siprofloksazin ve mikonazol nitrat karşısında oldukça iyi sonuçlar vermiştir. Disk difüzyon metodu ile ölçülen aktiviteler (İn. Çapı) disk yarıçapı da dahil edilerek mm cinsinden verilmiştir. Broth mikrodilüsyon ile ölçülen minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) uçucu yağ için mg/mL, kontrol antibiyotikleri için µg/mL cinsinden verilmiştir. Antimikrobiyal aktivite sonuçları Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3: *Helichrysum italicum* Uçucu Yağının Antimikrobiyal Aktiviteleri

Organizmalar	Ölmez Çiçek Yağı		Pozitif Kontroller	
	İn. Çapı	MİK	İn. Çapı	MİK
<i>A. lwoffii</i>	21±1,3	0,5	31±2,3	1,0
<i>B. cereus</i>	15±1,6	0,4	36±3,1	0,25
<i>C. perfringens</i>	19±1,6	0,7	27±2,4	1,0
<i>E. coli</i>	17±1,4	0,6	44±3,7	0,1
<i>K. pneumoniae</i>	18±1,7	1,0	32±3,1	0,5
<i>S. pneumoniae</i>	16±1,2	0,8	35±2,8	0,5
<i>C. krusei</i>	15±1,4	0,9	27±2,3	0,5
<i>C. albicans</i>	17±1,6	1,2	29±3,2	1,0

4.4 Kozmetik Formülasyon Önerileri

Nemlendirici kremler, cildin pürüzsüzlüğünü korurken kuru cildin üstesinden gelmek için etkili bir şekilde çalışır. Su bazlı nemlendirici kremler, özellikle epidermal bariyer değişikliği ve azaltılmış epidermal su içeriği varlığında temel günlük cilt bakımının önemli bir bileşenidir. Nemlendiricilerin etki mekanizması, uygulaması, dozu, yan etkileri ve spesifik klinik kullanımları hakkında bilgi sahibi olmak, özellikle kanıta dayalı tedavi amaçlı kullanımlarını desteklemek hem üreticiler hem de son kullanıcılar için bir sorumluluktur.

Cildimiz deri altı dokularını kuruma, enfeksiyon, mekanik stres ve kimyasal tahriş gibi durumlardan koruyan bir bariyer görevi görür. Bozulmuş bir cilt, çeşitli dermatit türleri ile bağlantılı olarak artan trans-epidermal su kaybına yol açar. Nemlendirici

kremler cilt bariyeri onarımını destek olarak cildin bütünlüğünü ve görünümünü korur. Ayrıca, ciltte pullanma durumunda kısmen pul pul dökülmüş olan pullar arasındaki boşlukları doldurarak cilt yüzeyini pürüzsüzleştirir ve hücreler arası lipid katmanlarının suyu emme, tutma ve yeniden dağıtma yeteneğini cilde geri kazandırır.

Nemlendirici kremlerin cildi nemlendirmenin yanı sıra anti-enflamatuvar, antipruritik (kaşıntı önleyici), yara iyileştirici gibi birçok çeşitli etkileri de vardır [56]. Ölmez çiçek uçucu yağı kullanılarak tasarlanmış su bazlı antimikrobiyal ve antioksidan özelliği bulunan krem formülü önerisi Tablo 4.4'te, proses detayları ise Tablo 4.5te verilmiştir.

Tablo 4.4: Krem Formül Önerisi

	<i>İçerik</i>	<i>%(w/w)</i>	<i>inci adı</i>
A FAZI	Distile Su	73	Aqua
	Xanthan Gum	0,5	Xanthan Gum
	Gliserin	3	Glycerin
	Pantenol (Vitamin B5)	0,5	Panthenol
B FAZI	Olivem 1000	5	Cetearyl Olivat (and) Sorbitan Olivat
	Oliwax LC	3	Cetyl Palmitat (and) Sorbitan Palmitat (and) Sorbitan Olivat
	Carnauba Wax	0,5	Copernicia Cerifera (Carnauba) Wax
	Karite (Shea) Yağı	2	Butyrospermum Parkii Oil
	Caprylic/Capric Triglyceride	6,5	Caprylic/Capric Triglyceride
	Jojoba Yağı	3	Simmondsia Chinensis Seed Oil
	Zeytin Yağı	1	Olea Europaea Fruit Oil
	Vitamin E	0,5	Tocopherol
C FAZI	Ölmez çiçek Uçucu Yağı	0,5	Helichrysum italicum Flower Oil
	Koruyucu	1	Potassium Sorbate (and) Sodium Benzoate

Tablo 4.5: Krem Formül Önerisi Proses Detayları

PROSES:

1. Xanthan Gum Gliserin içerisinde disperse edilir, A fazının kalanına mekanik karıştırıcı yardımı ile karıştırılarak ilave edilir. Karışım homojen hale getirilerek 75-80 dereceye ısıtılır.
2. B fazı hazırlanır ve 75-80 dereceye ısıtılır.
3. B fazı 75-80 derecede A fazına eklenir ve mekanik karıştırıcı altına karıştırılarak soğumaya bırakılır.
4. A-B fazı 30 derecenin altına düşünce C fazı eklenerek karıştırmaya devam edilir.
5. pH kontrolü yapılır, gerekli görülürse pH 5.0-5.5 civarında olacak şekilde düzenlenir.

Başka bir antimikrobiyal ve antioksidan özellikli kozmetik ürün alternatifi olarak yağ bazlı ölçmez çiçek serumu formülü ve proses detayları Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6: Serum Formülü Önerisi ve Proses Detayları

<i>İçerik</i>	<i>%(w/w)</i>	<i>inci adı</i>
Jojoba Yağı	80	Simmondsia Chinensis Seed Oil
Zeytin Yağı	19	Olea Europaea Fruit Oil
Ölmez çiçek Uçucu Yağı	0,5	Helichrysum italicum Flower Oil
Vitamin E	0,5	Tocopherol

PROSES:

İçerikler sırayla eklenerek nazıkçe homojen bir dağılım yakalanıncaya kadar karıştırılır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Ölmez çiçek uçucu yağı DPPH oksidasyonunu 37,63 ppm derişimde %50 oranında inhıbe etmiştir. BCB (Beta Carotene Bleaching) testinde ise linoleik asitten kaynaklanan oksidatif süreci %78,3 oranında inhıbe etmiştir.

Ölmez çiçek uçucu yağı çalışılan mikroorganizmalara karşı antibiyotiklere kıyasla yüksek bir antimikrobiyal etki gösterememiştir. Uçucu yağ bileşiminde fenol, monoterpen alkol-seskiterpen alkol gibi hidrojen veya elektron donörü grupları barındırmadığı için antioksidan özelliklerinin referans maddelere (askorbik asit ve BHT) kıyasla daha düşük seviyede çıkması beklenen bir sonuçtur. Thymol, carvacol gibi fenolik veya cinnamaldehit ve cumin aldehit gibi aromatik aldehitleri barındırmadığı için referans maddelere (siprofloksazin ve mikonazol nitrat) kıyasla daha düşük seviyede antimikrobiyal etkinlik göstermesi de beklenen bir sonuçtur.

Daha önceden literatürde yapılmış olan birçok araştırmada *H. italicum* uçucu yağının hidrodistilasyon yöntemi ile elde edildiği ve % verimlerinin %0,02-0,78 aralığında değiştiği raporlanmıştır. Uçucu yağ bileşenlerinin analizi için ise kullanılan en yaygın yöntemler GC-FID ve GC-MS olarak raporlanmıştır [58]. Bu tez çalışmasında yapılan analizlerde ise GC-MS-FID kullanılmıştır ve analizler sonucunda ölmez çiçek uçucu yağının kimyasal kompozisyonunun Türkiye genelinde önemli bir farklılık içermemekte olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, Akdeniz ikliminin hakim olduğu Datça bölgesinde uçucu yağ veriminin (%0,27±0,04) Türkiye ortalamasının üzerinde olmakla birlikte dünya geneline bakıldığında verilen aralığın içerisinde olduğu tespit edilmiştir [58]. Bu açıdan *H. italicum* uçucu yağının Türkiye'ye ekonomik getirisi düşünüldüğünde Datça bu bitkinin tarımını yapmak için ideal bir bölgedir. Yaptığımız uçucu yağ analizi sonrası Datça bölgesinde yetiştirilen ölmez çiçek uçucu yağı iyi kalitedir ve istenen uçucu bileşenleri önemli oranda taşımaktadır (neril asetat (%11,67), α -pinen (%10,84), γ -curcumen (%13,98) gibi). Yine de ülkemizin değişik coğrafi bölgelerinde ölmez çiçeğin verimli yetiştirilebileceği yerler araştırılmalıdır. Bu bağlamda Datça yöresinde gerçekleştirdiğimiz bu çalışma önem arz etmektedir.

Ölmez çiçek uçucu yağı kozmetik ürünlerde literatürde araştırılan birçok cilt faydası için kullanılmakla birlikte, bunlara ek olarak antioksidan ve antimikrobiyal özelliğe sahip olması yönü ile de kozmetik sektöründe oldukça fazla kullanılmaktadır. Ölmez

iek uçucu yağı kullanarak geliştirdiğimiz kozmetik formülasyonların cilt üzerinde etkilerinin araştırılması, kontrollü cilt testlerinin yapılması ve bu formüllerin pazara entegre edilebilmesi için fizibilite çalışmalarının yapılması Türkiye’de kozmetik sektörüne katma değer sağlama potansiyeli açısından önem arz etmektedir. Aynı zamanda bu bitkiden elde edilen uçucu yağın cilt üzerindeki pozitif etkilerin çok fazla olması nedeni ile halen keşfedilmeyi bekleyen daha birçok özelliğinin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. lmez iek ekstrelerinin ve uçucu yağının kozmetik formülasyonların içerisinde daha farklı amaçlar ile de kullanımı ve kozmetik formüllerin içeriğindeki diğer bileşenler ile olan etkileri hakkında ileri araştırmalar yapılması önerilmektedir.



KAYNAKLAR

- [1] **Antunes Viegas, D., Palmeira-de-Oliveira, A., Salgueiro, L., Martinez-de-Oliveira, J. and Palmeira-de-Oliveira, R.** (2014). *Helichrysum italicum*: From traditional use to scientific data. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(1), pp.54-65.
- [2] **Giovanni, A., Tagliatela-Scafati, O., Minassi, A., Pollastro, F., Ballero, M., Maxia, A., Sanna, C.** (2015). *Helichrysum italicum*: The Sleeping Giant of Mediterranean Herbal Medicine. *HerbalGram The Journal of the American Botanical Council*.
- [3] **Andreani, S., Uehara, A., Blagojević, P., Radulović, N., Muselli, A. and Baldovini, N.** (2019). Key odorants of industrially-produced *Helichrysum italicum* subsp. *italicum* essential oil. *Industrial Crops and Products*, 132, pp.275-282.
- [4] **Kramberger, K., Jenko Pražnikar, Z., Baruca Arbeiter, A., Petelin, A., Bandelj, D. and Kenig, S.** (2021). A Comparative Study of the Antioxidative Effects of *Helichrysum italicum* and *Helichrysum arenarium* Infusions. *Antioxidants*, 10(3), p.380.
- [5] **Oliva, A., Garzoli, S., Sabatino, M., Tadić, V., Costantini, S., Ragno, R. and Božović, M.** (2019). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don fil. (Asteraceae) from Montenegro. *Natural Product Research*, 34(3), pp.445-448.
- [6] **Helichrysum Mill. | Plants of the World Online | Kew Science.** (2022). <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:331648-2#source-KB>.
- [7] **Eroğlu, H. E.** (2018). Türkiye *Helichrysum* Taksonlarının Türkçe ve Diğer Dillerdeki İsimleri . *Avrasya Terim Dergisi*.
- [8] **Ninčević, T., Grdiša, M., Šatović, Z. and Jug-Dujaković, M.** (2019). *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don: Taxonomy, biological activity, biochemical and genetic diversity. *Industrial Crops and Products*, 138, p.111487.
- [9] **Bizim Bitkiler.** (2022). <http://www.bizimbitkiler.org.tr/v3/demo/details.php?id=2334>.
- [10] **Bianchini, A., Tomi, P., Bernardini, A., Morelli, I., Flamini, G., Cioni, P., Usaï, M. and Marchetti, M.** (2003). A comparative study of volatile constituents of two *Helichrysum italicum* (Roth) Guss. Don Fil subspecies growing in Corsica (France), Tuscany and Sardinia (Italy). *Flavour and Fragrance Journal*, 18(6), pp.487-491.
- [11] **Helichrysum cinsi bitkinin Türkiye’de bulunan taksonları hakkında.** (2019). <http://www.tubives.com/>
- [12] **Vuolo, M., Lima, V., Maróstica Junior, M.** (2019). Phenolic Compounds. *Bioactive Compounds*, pp.33-50.
- [13] **Karabulut, G., Yemiş, O.** (2019). Fenolik Bileşiklerin Bağlı Formları ve Biyoyararlılığı. *Akademik Gıda*, pp.526-537.
- [14] **Heinrich, M.** (2018). *Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy*. Edinburgh: Elsevier.
- [15] **H. Al Mamari, H.** (2022). Phenolic Compounds: Classification, Chemistry, and Updated Techniques of Analysis and Synthesis. *Phenolic Compounds - Chemistry, Synthesis, Diversity, Non-Conventional Industrial, Pharmaceutical and Therapeutic Applications*. Intech.

- [16] **Bone, K., Mills, S.** (2013). *Principles and practice of phytotherapy*. Elsevier.
- [17] **Graf, B., Milbury, P. and Blumberg, J.** (2005). Flavonols, Flavones, Flavanones, and Human Health: Epidemiological Evidence. *Journal of Medicinal Food*, 8(3), pp.281-290.
- [18] **Hackman, R., Polagruto, J., Zhu, Q., Sun, B., Fujii, H. and Keen, C.** (2007). Flavanols: digestion, absorption and bioactivity. *Phytochemistry Reviews*, 7(1), pp.195-208.
- [19] **Panche, A., Diwan, A. and Chandra, S.** (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5.
- [20] **Barreca, D., Gattuso, G., Bellocco, E., Calderaro, A., Trombetta, D., Smeriglio, A.** (2017). Flavanones: Citrus phytochemical with health-promoting properties. *Biofactors*, 43(4), 495-506. doi: 10.1002/biof.1363
- [21] **Khan, M., Zill-E-Huma, Dangles, O.** (2014). A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols. *Journal Of Food Composition And Analysis*, 33(1), 85-104. doi: 10.1016/j.jfca.2013.11.004
- [22] **Murkovic, M.** (2016). Phenolic Compounds: Occurrence, Classes, and Analysis. *Encyclopedia Of Food And Health*, 346-351. doi: 10.1016/b978-0-12-384947-2.00539-0
- [23] **Andersen, Ø., Markham, K.** (2010). *Flavonoids- Chemistry, Biochemistry and Applications*. [S.l.]: Taylor & Francis/CRC Press.
- [24] **Kumar, N., Goel, N.** (2019). Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology Reports*, 24, e00370. doi: 10.1016/j.btre.2019.e00370
- [25] **Moreno, J., Peinado, R.** (2012). Polyphenols. *Enological Chemistry*, 53-76. doi: 10.1016/b978-0-12-388438-1.00005-4
- [26] **Rodríguez-García, C., Sánchez-Quesada, C., Toledo, E., Delgado-Rodríguez, M., Gaforio, J.** (2019). Naturally Lignan-Rich Foods: A Dietary Tool for Health Promotion?. *Molecules*, 24(5), 917. doi: 10.3390/molecules24050917
- [27] **Perveen, S.** (2018). Introductory Chapter: Terpenes and Terpenoids. *Terpenes And Terpenoids*. doi: 10.5772/intechopen.79683
- [28] **Hänsel, R., Steinegger, E.** (2007). *Pharmakognosie -- Phytopharmazie*. Springer.
- [29] **Abdulwahid Ali Almarie, A.** (2020). Roles of Terpenoids in Essential Oils and Its Potential as Natural Weed Killers: Recent Developments. *Essential Oils - Bioactive Compounds, New Perspectives And Applications*. doi: 10.5772/intechopen.91322
- [30] **Chizzola, R.** (2013). Regular Monoterpenes and Sesquiterpenes (Essential Oils). *Natural Products*, 2973-3008. doi: 10.1007/978-3-642-22144-6_130
- [31] **Sell, C.** (2006). *The Chemistry of Fragrances: From Pefumer to consumer*. RSC Publishing.
- [32] **Minami, A., Ozaki, T., Liu, C., Oikawa, H.** (2020). Sesterterpene Biosynthesis: Cyclization Mechanisms and Oxidative Modifications. *Comprehensive Natural Products III*, 553-576. doi: 10.1016/b978-0-12-409547-2.14668-2
- [33] **Nazaruk, J., Borzym-Kluczyk, M.** (2014). The role of triterpenes in the management of diabetes mellitus and its complications. *Phytochemistry Reviews*, 14(4), 675-690. doi: 10.1007/s11101-014-9369-x
- [34] **Djihane, B., Wafa, N., Elkhamsa, S., Pedro, D., Maria, A., Mohamed Mihoub, Z.** (2017). Chemical constituents of *Helichrysum italicum* (Roth) G.

- Don essential oil and their antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, filamentous fungi and *Candida albicans*. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(5), 780-787. doi: 10.1016/j.jsps.2016.11.001
- [35] **Kramberger, K., Kenig, S., Jenko Pražnikar, Z., Kočevlar Glavač, N., Barlič-Maganja, D.** (2021). A Review and Evaluation of the Data Supporting Internal Use of *Helichrysum italicum*. *Plants*, 10(8), 1738. doi: 10.3390/plants10081738
- [36] **Baytop, T.** (1999). *Türkiye'de bitkiler ile tedavi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- [37] **Mollova, S., Fıdan, H., Antonova, D., Bozhilov, D., Stanev, S., Kostova, I., Stoyanova, A.** (2020). Chemical composition and antimicrobial and antioxidant activity of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don subspecies essential oils. *TURKISH JOURNAL OF AGRICULTURE AND FORESTRY*, 44(4), 371-378. doi: 10.3906/tar-1909-34
- [38] **Bojilov, D.G., Manolov, S.P., Ivanov, I.I., Mollova, S.L.,** (2019). Investigation of Antioxidant Activity of Different Extracts of *Helichrysum italicum* from Bulgaria. *Journal of International Scientific Publications*. ISSN 1314-7269, Volume 13.
- [39] **Poli, F., Muzzoli, M., Sacchetti, G., Tassinato, G., Lazzarin, R., & Bruni, A.** (2003). Antioxidant Activity of Supercritical CO₂ Extracts of *Helichrysum italicum*. *Pharmaceutical Biology*, 41(5), 379-383. doi: 10.1076/phbi.41.5.379.15934
- [40] **Sala, A., Recio, M., Giner, R., Máñez, S., Tournier, H., Schinella, G., Ríos, J.** (2002). Anti-inflammatory and antioxidant properties of *Helichrysum italicum*. *Journal Of Pharmacy And Pharmacology*, 54(3), 365-371. doi: 10.1211/0022357021778600
- [41] **Rigano, D., Formisano, C., Senatore, F., Piacente, S., Pagano, E., Capasso, R.** (2013). Intestinal antispasmodic effects of *Helichrysum italicum* (Roth) Don ssp. *italicum* and chemical identification of the active ingredients. *Journal Of Ethnopharmacology*, 150(3), 901-906. doi: 10.1016/j.jep.2013.09.034
- [42] **Han, X., Beaumont, C., Stevens, N.** (2017). Chemical composition analysis and in vitro biological activities of ten essential oils in human skin cells. *Biochimie Open*, 5, 1-7. doi: 10.1016/j.biopen.2017.04.001
- [43] **Gismondi, A., Di Marco, G., Canini, A.** (2020). *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don essential oil: Composition and potential antineoplastic effect. *South African Journal Of Botany*, 133, 222-226. doi: 10.1016/j.sajb.2020.07.031
- [44] **Conti, B., Canale, A., Bertoli, A., Gozzini, F., Pistelli, L.** (2010). Essential oil composition and larvicidal activity of six Mediterranean aromatic plants against the mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasitology Research*, 107(6), 1455-1461. doi: 10.1007/s00436-010-2018-4
- [45] **Sarkic, A., Stappen, I.** (2018). Essential Oils and Their Single Compounds in Cosmetics—A Critical Review. *Cosmetics*, 5(1), 11. doi: 10.3390/cosmetics5010011
- [46] **Guinoiseau, V., Lorenzi, A., Luciani, A., Muselli, J., Costa, J., Casanova, J., Berti, L.** (2013). Biological properties and resistance reversal effect of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don E. Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education. pp. 1073-1080

- [47] **Tundis, R., Statti, G., Conforti, F., Bianchi, A., Agrimonti, C., Sacchetti, G.** (2005). Influence of environmental factors on composition of volatile constituents and biological activity of *Helichrysum italicum* (Roth) Don (Asteraceae). *Natural Product Research*, 19(4), 379-387. doi: 10.1080/1478641042000261969
- [48] **Granger C, Brown A, Aladren S, Narda M.** (2020). Night Cream Containing Melatonin, Carnosine and *Helichrysum italicum* Extract Helps Reduce Skin Reactivity and Signs of Photodamage: Ex Vivo and Clinical Studies. *Dermatol Ther (Heidelb)*. Dec;10(6):1315-1329. doi: 10.1007/s13555-020-00443-2.
- [49] **Voinchet, V., Giraud-Robert, A.M.** (2007). Utilisation de l'huile essentielle d'hélichryse italienne et de l'huile végétale de rose musquée après intervention de chirurgie plastique réparatrice et esthétique. *Phytothérapie* 5, 67–72. <https://doi.org/10.1007/s10298-007-0213-y>
- [50] **Combes, C., Legrix, M., Rouquet, V., Rivoire, S., Grasset, S., Cenizo, V.** (2017). *Helichrysum italicum* essential oil prevents skin lipids peroxidation caused by pollution and UV. *Journal Of Investigative Dermatology*, 137(10), S221. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.476
- [51] **Fraternale, D., Flamini, G., Ascrizzi, R.,** (2019). In Vitro Anticollagenase and Antielastase Activities of Essential Oil of *Helichrysum italicum* subsp. *italicum* (Roth) G. Don. *J Med Food*. Oct;22(10):1041-1046. doi: 10.1089/jmf.2019.0054
- [52] **Datça Hakkında. Datça Belediye Başkanlığı.** <https://datca.bel.tr/datca-hakkinda/>
- [53] **Dawidowicz, A., Olszowy, M.** (2010). Influence of some experimental variables and matrix components in the determination of antioxidant properties by β -carotene bleaching assay: experiments with BHT used as standard antioxidant. *European Food Research And Technology*, 231(6), 835-840. doi: 10.1007/s00217-010-1333-4
- [54] **Christenson, J., Korgenski, E., Relich, R.** (2018). Laboratory Diagnosis of Infection Due to Bacteria, Fungi, Parasites, and Rickettsiae. *Principles And Practice Of Pediatric Infectious Diseases*, 1422-1434.e3. doi: 10.1016/b978-0-323-40181-4.00286-3
- [55] **Tenover, F.** (2009). Antibiotic Susceptibility Testing. *Encyclopedia Of Microbiology*, 67-77. doi: 10.1016/b978-012373944-5.00239-x
- [56] **Purnamawati, S., Indrastuti, N., Danarti, R., & Saefudin, T.** (2017). The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis: A Review. *Clinical medicine & research*, 15(3-4), 75–87. <https://doi.org/10.3121/cmr.2017.1363>
- [57] **Bicchi, C., & Maffei, M.** (2012). The plant volatilome: Methods of analysis. *Methods in Molecular Biology*, 289–310. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-995-2_15
- [58] **Maksimovic, S., Tadic, V., Skala, D., & Zizovic, I.** (2017). Separation of phytochemicals from *Helichrysum italicum*: An analysis of different isolation techniques and biological activity of prepared extracts. *Phytochemistry*, 138, 9–28. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2017.01.001>
- [59] **Loccitane Türkiye Web Sitesi** (2022). <https://www.loccitane.com.tr/immortelle-divine-koleksiyonu/>
- [60] **Ecco Verde** (2022). <https://www.ecco-verde.com/info/ingredients/immortelle>

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Esmâ Esin YILDIRIM

E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2014, Yıldız Teknik Üniversitesi, Kimya-Metalurji Fakültesi, Kimya Mühendisliği – İstanbul, Türkiye
- **Yüksek Lisans** : MBA (Master of Business Administration), İşletme ve Ekonomi Fakültesi, California University of Pennsylvania – Amerika Birleşik Devletleri

İŞ DENEYİMİ:

- **Yüksek Lisans Araştırma Görevlisi** : İşletme ve Ekonomi Fakültesi, California University of Pennsylvania – Amerika Birleşik Devletleri
- **Ruhsatlandırma Uzmanı** : AMGEN | Mustafa Nevzat İlaç San., İstanbul, Türkiye
- **Kozmetik/Aromaterapi Ar-Ge Uzmanı** : Homemade Aromaterapi, The Mossi London, İstanbul, Türkiye

SERTİFİKALAR:

- **Onur Öğrencisi Sertifikası**, California University of Pennsylvania – Amerika Birleşik Devletleri
- **Profesyonel Aromaterapi**, AIA (Allianz of International Aromatherapists), 150 saat, Platform Essencia, Aslı Yazıcıoğlu
- **TOEFL IBT** – 101/120
- **YÖKDİL** – 96/100