

Alchemilla L. Türlerinin Kimyasal Bileşikleri ve Biyolojik Aktiviteleri

Received : 11.02.2014
Revised : 09.06.2014
Accepted : 25.08.2014

Selen İlgün*, Ayşe Baldemir*o, Müberra Koşar**

Giriş

Alchemilla L. cinsi, otsu ve odunsu bitkilerin bulunduğu dikotiledonların büyük ve önemli bir familyası olan Rosaceae familyasına dahildir. Taksonomik açıdan oldukça kritik ve zor bir grup olan *Alchemilla* cinsi, başlıca holoartrik bölgede yayılış göstermekte olup Dünya’da 1000’den fazla türü içermektedir. Avrupa ve Asya’da geniş bir yayılışa sahip olan cins Doğu Afrika, Kuzey Amerika ve Avustralya’da da doğal olarak yetişmektedir. Ayrıca peyzaj amaçlı kültürü de yapılmaktadır¹. Türkiye Florası’nda ise 50 tür ile temsil edilen bu cinsin tür sayısı, son yıllarda sürdürülen geniş kapsamlı çalışmalar ile 78’e ulaşmıştır².

Alchemilla türleri dünyada tıbbi amaçlı olarak yaygın bir şekilde kullanılsa da ülkemizde halk arasında pek tanınmayan ancak Anadolu’da yetişen bitki türleridir. “Yıldız nişanı” veya “Fındık otu” olarak bilinen *A. pseudocartalinica* Juz. yaprakları ile “Aslan ayağı” olarak bilinen *A. arvensis* (L.) Scop. kök ve yaprakları kabız etkili, kuvvet verici ve idrar artırıcı olarak Anadolu’da kullanılmaktadır³. Yine Avrupa’nın birçok bölgesinde sıklıkla yetişen *A. vulgaris* L. bitkisinin toprak üstü kısımlarının halk arasında diüretik, astrenjan, antispazmodik, yara iyileştirici, konvulsif hastalıkların tedavisinde ve aşırı menstürasyonda kür olarak kullanımı olduğu kaydedilmiştir⁴. Eski çağlarda rahibe kadınların gıysilerinin yakaları, yapraklarının şekline benzetildiği için Alman botanikçiler bitkiye “Kadın Mantosu (Ladys’ Mantle)”, Fransızlar ise yaprakları aslan pençesi şeklinde yarıklı bir yapıya sahip olduğu için “Aslan Pençesi” adını vermişlerdir^{5,6}.

* Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Kayseri

** Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognози Anabilim Dalı, Kayseri

o Yazışma yapılacak yazar:Email: aysealdemir@gmail.com.tr, aysealdemir@erciyes.edu.tr

Alchemilla, Arapça bir kelime olan Alkemelych (alchemy = simya) kelimesinden türemiş olup, bitkinin bazı güçlerinin olduğuna inanılmasından dolayı bu ad verilmiştir⁷. Değersiz maddeleri altına çevirme, bütün hastalıkları iyileştirme ve hayatı sonsuz biçimde uzatacak ölümsüzlük iksirini bulma çabalarına simya denilmesiyle bağlantılı olarak Latin yazarlar, bitkinin çiğ tanelerini bir kimyacı gibi kullanıp saflaştırdığına inanmışlar ve hastalıkların tedavisinde çok güçlü etkilere sahip olduğunu düşünmüşlerdir⁶.

A. xanthochlora Rothm. türünün toprak üstü kısımları ülkemizin de dahil olduğu birçok ülkede resmi olarak kabul gören Avrupa Farmakopesi'nde monografi verilen droglardan birisidir⁸.

Alchemilla bitkisi flavonoit ve tanen yapısındaki fenolik bileşikler yönünden zengindir. Ayrıca triterpenik maddeler taşıdığı belirtilen çeşitli çalışmalar da mevcuttur^{9,10}.

Ancak bu çalışmalar cinsin karakteristik bileşenleri hakkında kesin bilgiler vermek için yeterli değildir. Hem bitkinin tedavi edici özelliklerinden sorumlu bileşenlerinin yapısını aydınlatmak hem de yüksek oranda morfolojik çeşitlilik gösteren türlerinin kemotaksonomik olarak doğru sınıflandırmasını yapmak için kimyasal çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir¹¹.

Bu derleme de ise *Alchemilla* türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar, biyoaktivite çalışmaları ve halk arasındaki kullanışları hakkında bilgi verilecektir.

Fitokimyasal çalışmalar

Rosaceae familyasının üyeleri tipik olarak flavonoitler ve fenolik asitler bakımından oldukça zengindir. Bu familyaya ait olan *Alchemilla alpina* L., *A. acutiloba* Opiz., *A. xanthochlora* Rothm. ve *A. speciosa* Buser. gibi birçok *Alchemilla* türünde de bu bileşiklerin varlığı kanıtlanmıştır¹².

Alchemilla Türlerinde Bulunan Polifenolik Maddeler

Fenolik bileşikler bitki sekonder metabolitlerinin en geniş grubudur. Doğada oldukça yaygın olarak bulunup birçok tıbbi bitkinin en önemli bileşiklerindedir. Hem serbest olarak hem de glikozit formunda bulunabilen bu fenolik madde grubu birçok farmakolojik aktiviteye sahiptir¹³.

Bulgaristan'da endemik olarak yayılış gösteren *A. jumrukczalica* Pawl. bitkisi üzerinde yapılan bir çalışmada gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) kullanılarak 10 serbest, 17 bağlı fenolik asitin varlığı ve miktarları tespit edilmiştir. Bunlardan gentisik asit, protokateşik asit, salisilik asit, kafeik asit, trans-sinamik asit ve vanilik asit yüksek miktarlarda tespit edilen fenolik asitlerdendir¹⁴.

TABLO I

Alchemilla türlerinden izole edilen flavonoit glikozitleri

Bileşik ve tipi	Bileşiğin izole edildiği tür adları	Kaynak
Kersetin-Mikuelianin	<i>A. coriacea</i> Buser., <i>A. mollis</i> (Rothm.) Buser., <i>A. glabra</i> Neygenf., <i>A. filicaulis</i> Buser., <i>A. speciosa</i> Buser., <i>A. xanthochlora</i> Rothm.	16-20
Kersetin-Hiperozit	<i>A. mollis</i> (Rothm.) Buser., <i>A. speciosa</i> Buser	17, 20
Kersetin-İsokersetin	<i>A. mollis</i> (Rothm.) Buser., <i>A. speciosa</i> Buser.	17, 20
Kersetin-İsokersitin	<i>A. vulgaris</i> L.	21
Kersetin-Kersetin-3-O-L-ramnozid (kersitrin)	<i>A. mollis</i> (Rothm.) Buser., <i>A. speciosa</i> Buser	17, 20, 21,
Kersetin-kersetin-3-O- rutinzit (rutin),	<i>A. vulgaris</i> L., <i>A. speciosa</i> Buser	20, 21
Kersetin-kersetin-3-O-β-D-sambubiozit,	<i>A. speciosa</i> Buser	20
Kersetin-kersetin-3-O-β-D-sambubiozit-7-O-β-D-glikozit	<i>A. speciosa</i> Buser	20
Kersetin-kersetin-3-O-β-(2"-O-α-L-ramnopironosil)-glikopironozituronik asit	<i>A. speciosa</i> Buser	20
Kersetin-kersetin-3-O-D-arabinofuranosit (avikularin)	<i>A. vulgaris</i> L.	21
Kersetin-Gujaverin	<i>A. xanthochlora</i> Rothm.	18
Kemferol- Cis- ve trans-tilirozit	<i>A. mollis</i> (Rothm.) Buser., <i>A. vulgaris</i> L.	17, 21
Kemferol-kemferol-3-O-β-D-glikosit (astragalın, trifolin),	<i>A. speciosa</i> Buser.	20
Kemferol-kemferol-3-O-β-D-glikouronit	<i>A. speciosa</i> Buser.	20
Kemferol-kemferol-3-O-β-(2"-O-α-L-ramnopironosil)-glikopironosituronik asit	<i>A. speciosa</i> Buser.	20
Gossipetin-Gossipetin-3-O-β-D-glikopiranosil-7-O-α-L-ramno-piranosit (sinokrassoit D ₂)	<i>A. mollis</i> (Rothm.) Buser.	17
Gossipetin-Gossipetin-3-O-β-D-galaktopiranosil-7-O-α-L-ramnopiranozit	<i>A. mollis</i> (Rothm.) Buser.	17
Gossipetin-Gossipetin-7-O-α-L-ramnopiranozit (rodiolgin)	<i>A. mollis</i> (Rothm.) Buser.	17
Luteolin-Luteolin -7-O-β-D- glikozit, Luteolin -7-O-β-D- rutinosit,	<i>A. speciosa</i> Buser.	20

Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yayılış gösteren 8 endemik *Alchemilla* türünün (*A. armeniaca* Rothm. *A. erzincanensis* B. Pawl., *A. cimilensis* Kalheber, *A. orduensis* B. Pawl., *A. ikizdereensis* Kalheber, *A. oriturcica* B. Pawl., *A. bursensis* B. Pawl., ve *A. hirsutiiflora* (Buser) Rothm.) flavonoit bileşikleri Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (YBSK) ve İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile tanımlanmıştır. Türlerde genel olarak flavanol-*O*-glikozitleri ve flavon-*C*-glikozitlerinin varlığı tespit edilmiştir. Tanımlanan flavonoitlerden rutin (kersetin-3-*O*-rutinosit), hiperozit (kersetin-3-*O*-galaktozit), izokersetin (kersetin-3-*O*-glikopiranozit), kersitrin (kersetin-3-*O*-ramnozit) flavanol-*O*-glikozitleri, orientin (luteolin-8-*C*-glikozit) ve viteksin (apigenin-8-*C*-glikozit) ise flavon-*C*-glikozitleri olarak belirtilmiştir¹⁵.

Yapılan kimyasal çalışmalar sonucunda çeşitli *Alchemilla* türlerinden çok sayıda flavonoit glikoziti izole edilmiştir. Bulgaristan'da endemik olarak yetişen ve soyu tükenmekte olan tehlike sınırındaki türler arasında olan *A. ach-tarowii* Pawl. bitkisinin kimyasal kompozisyonu çalışılmış kersetin ve kemferol glikozitleri bu tür için karakteristik bileşenler olarak tespit edilmiştir¹¹. Tablo 1.'de *Alchemilla* türlerinden izole edilen flavonoit glikozitleri verilmiştir.

Tanenler bitkilerde yaygın olarak bulunan, varlığı ile bitkiyi patojen ve herbivorlara karşı koruyan, yapısında fenolik ve karboksilik asit gruplarını içeren büyük molekül ağırlıklı polifenollerdir²².

Alchemilla türleri yüksek miktarda tanen içeriği ile farmakope kayıtlarına girmiş bir bitkidir. Bitkiden resmi olarak farmakopelerde belirtilen yöntemlerle elde edilen tanen içeriğinin büyük bir kısmını pirogallol oluşturmaktadır. Elajitanen ve dimerikalkemillin ise izole edilip tanımlanan diğer bileşiklerdir²³. *A. vulgaris* bitkisinin de gallik asit ve elajik asit içerdiği yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir⁹.

Alchemilla Türlerinin Uçucu Yağ Profili

Alchemilla türlerinin uçucu yağ analizleri üzerine yapılan çalışma çok azdır. Bunlardan *A. xanthochlora* toprak üstü kısımlarının uçucu yağları ile ilgili yapılan bir araştırmada GC/FID ve GC/MS ile birçok bileşenin yapısı aydınlatılmıştır. Başlıca bileşikler olarak; *cis*-3-hekzanol, linalool, okt-1-en-ol, nonanal, mirtenol, hegzadekanoik asit, *cis*-3- hegzanilasetat ve α -terpineol elde edilmiştir. Bu türün uçucu yağlarının bileşenlerini alkoller (*cis*-3-hekzanol, okt-1-en-3-ol), aromatik bileşikler (benzil alkol, 2-pentiletanol), aldehitler (nonanal, fenilasetaldehit, oktadekanal), terpenler (linalool, mirtenol, α -terpineol), asitler (hegzadekanoik asit, 2-dodekanoik asit, ve tetradekanoik asit), hidrokarbonlar ve çeşitli bileşikler (öjenol ve *p*-vinilguaiaikol) oluşturmaktadır. *Alchemilla* cinsi türleri Alpin bölgelerde yetişen mera bitkileri olduğu için yetiştiği çayırılık alanda herbivorlar tarafından sıklıkla tüketilir. Tüketildiğinde hayvanların bağırsak florasında değişikliğe neden

olduğu için hayvanlar tarafından üretilen sütün içeriğini ve tadını değiştirdiği ile ilgili çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır. Bu cinsin uçucu yağ profili bu yüzden de önem taşımaktadır¹⁰.

Alchemilla Türlerinde Bulunan Triterpenler

Triterpenler doğada oldukça bol bulunan 30 karbonlu biyolojik olarak aktif bileşiklerdir. Glikozitleri yada esterleri şeklinde bulunurlar. *Alchemilla* türlerinden de flavonoidlerle birlikte oldukça çok sayıda triterpen yapısında bileşikler izole edilmiştir²³.

İzlanda'da yetişen üç farklı *Alchemilla* türü ile yapılan bir çalışmada *A. faeroensis* (Lange) Buser. bitkisinden 5 triterpen saflaştırılmış ve *A. alpina* ve *A. vulgaris* türlerinde de aynı triterpen bileşiklerinin var olduğu belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada ise *A. pastoralis* Buser. türünden triterpenik madde olarak oleanolik asit ve betulinik asit izole edilmiştir Bu üç bitkiden izole edilen triterpenik bileşikler; ursolik asit, 2 α -hidroksiursolik asit, 2 α ,19 α -di-hidroksiursolik asit (tormentik asit), 2 α ,3 α ,19 α -trihidroksiurs-12-en-28-oik asit (öskopik asit) ve oleanolik asit olarak belirlenmiştir²⁴.

Doğal kaynaklarda bulunan oleanolik asit varlığı ile ilgili yapılan bir derleme çalışmasında ise *A. alpina*, *A. faeroensis*, ve *A. vulgaris* türlerinin toprak üstü kısımlarında, *A. pastoralis*'in ise bütün kısımlarında bu maddenin var olduğu belirtilmiştir²⁵.

Alchemilla Türlerinin İnorganik Madde İçeriği

Bir bitkinin teröpatik etkisinden sorumlu olan kimyasal bileşenleri genellikle organik bileşiklerdir. Ancak yapılan çalışmalar bitkilerde bulunan eser elementlerin de bitkinin tedavi edici özelliğine büyük katkı sağladığını göstermiştir. Bitkilerde bulunan manganez katalitik aktiviteden sorumlu bir iz elementtir. Fotosentez için gerekli enzim aktivitesinden sorumlu olduğu, ayrıca solunum ve azot metabolizmasında görevli olduğu düşünülmektedir. *A. vulgaris* bitkisinin toplam manganez miktarının değerlendirildiği bir çalışmada bitkide yüksek oranda manganez bulunduğu tespit edilmiştir²⁶.

Diğer Maddeler

Bakterilerin fenolik asitleri indirgemesi sonucu açığa çıkan bir bileşik olan 2-piron-4,6- karboksilik asit Rosaceae familyasının Rosoideae takımının birçok üyesinde tespit edilmiştir. Tespit edilen fenolik asit *Alchemilla conjuncta* Bab. ve *A. xanthocholara* türlerinde de bulunmuştur. Bu nedenle bu bileşiğin Rosoideae takımı için kemotaksonomik sınıflandırmada önem taşıyan karakteristik bir bileşen olduğu düşünülmüştür²⁷.

Biyoaktivite Çalışmaları

Antimikrobiyal etki: *Alchemilla* türlerinin antimikrobiyal aktiviteleri üzerine yapılmış çok fazla sayıda araştırma bulunmamaktadır. 2004 yılında yapılmış bir çalışmada *A. diademata* Rothm. türünün *Staphylococcus aureus*'a karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir²⁸.

Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yayılış gösteren *A. rizeensis* B. Pawl. bitkisinin yaprak ve tohumlarından elde edilen ekstrelerin antimikrobiyal aktivitesi araştırılmış ancak önemli bir etki gözlenmediği kaydedilmiştir²⁹.

A. mollis bitkisinin farklı çözücülerde hazırlanmış ekstrelerinin antimikrobiyal etkilerini tespit etmek için yapılan bir çalışmada ekstrelerin *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa*, (ATCC 27853), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) ve *Klebsiella pneumoniae* (klinik suş), mikroorganizmalarına karşı farklı konsantrasyonlarda antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlenmiş, ancak *Candida albicans*'a (ATCC 90028) karşı herhangi bir inhibisyon zonu oluşturmadığı saptanmıştır³⁰.

Avustralya ve İzlanda'da *A. alpina* toprak üstü kısımlarının etanol ekstresi ile *A. faeroensis* ve *A. vulgaris* bitkilerinin köklerinin petrol eteri ekstrelerinin *Plasmodium falciparum*'a karşı aktif olduğu tespit edilmiştir³¹.

Antioksidan, Antienflamatuvar, Antiproliferatif Etki: *Alchemilla* türlerinin sahip olduğu zengin flavonoid ve tanen içeriği bitkinin yüksek oranda antioksidan aktivite göstermesini sağlamaktadır. Batı Sibirya'da tıbbi amaçla kullanılan *A. vulgaris* bitkisinin de aralarında bulunduğu 20 bitkinin *in vitro* ve *in vivo* olarak antioksidan aktiviteleri araştırılmış, *A. vulgaris* ekstresinin en yüksek aktivite gösteren bitkiler arasında olduğu belirtilmiştir. Bitkinin su ekstresinin alkol ekstresine göre daha aktif olduğu tespit edilmiştir. *In vivo* mikrobiyal test sistemleri kullanılarak *A. vulgaris*'in polifenol içeriğinin bağırsak mikroflorasındaki bakterilere karşı koruyucu etkisinin olup olmadığını belirlemek üzere çeşitli deneyler yapılmıştır. Yapılan deneylerde bitkinin H₂O₂'in bakteriyostatik etkisini azalttığı gözlenmiştir. *A. vulgaris* ile muamele edilen hücreler antioksidan gen ekspresyonunu önemli derece arttırmıştır. Bitkinin sahip olduğu yüksek flavonoid ve tanen içeriğinin, antioksidan aktivitesini ve antioksidan gen ekspresyonunu arttırmasından sorumlu olduğu belirlenmiştir³². Yine *A. vulgaris* türünün antioksidan aktivitesini belirlemek için Türkiye'de yapılan bir çalışmada ticari yollarla elde edilen bitkilerin metanolik ve su ekstrelerinin DPPH* radikalini ve süperoksit anyonunu süpürücü etkisi araştırılmış olup "Fosfodilkolin Liposom" (PC) model sistemi kullanılarak lipid peroksidasyonunu inhibe edici özelliği olduğu tespit edilmiştir⁴.

Bulgaristan'da yayılış gösteren endemik *A. jumrukczalica* ve *A. vulgaris* türlerinin DPPH* radikalini süpürücü etkisi ticari olarak elde edilen BHT ve

şiringik asite karşı ölçülmüş ve bitkilerde bulunan fenolik asitlerinde bu aktiviteden sorumlu birleşikler olduğu tespit edilmiştir¹⁴.

Fransa'nın Limousin bölgesinden toplanıp su ekstresi hazırlanan *A.vulgaris* bitkisinin antioksidan, antienflamatuvar ve antiproliferatif etkileri araştırılmış ve antioksidan testlerin (DPPH• radikalini, hidroksil radikalini ve süper oksit radikalini süpürücü etkisi) yanısıra polifenolik bileşik içeriğinde değerlendirilmiştir. Antienflamatuvar etkiyi tespit etmek için seçilen bitkiler arasında *A.vulgaris*'in lipoksigenaz enzim aktivitesini önemli derece inhibe ettiği belirtilmiştir. Son olarak bitkinin B16 hücreleri (C57BI/6 fare spontanöz deri tümör hücrelerinden türevlendirilmiş) üzerindeki sitotoksik etkileri araştırılmış; yüksek konsantrasyonlarda (> 0,5mg/ml) yüksek antiproliferatif etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir¹². Bulgaristan'da yetişen tıbbi bitkilerle antioksidan aktivitesinin çok yüksek olduğu bilinen ekonomik öneme sahip *Camellia sinensis* (L) Kuntze., *Ilex paraguariensis* A.St.-Hil., *Aspalathus linearis* (N.L.Burm.). R. Dahlgr. *A. vulgaris* (L.) ve *Cyclopia genistoides* (L.) bitkilerinin aktiviteleri ABTS* yöntemi ile, fenol içerikleri ise Folin-Ciocalteu yöntemi ile karşılaştırılmış *A.vulgaris* bitkisinin diğer dört bitkiden daha yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir³³.

Yara İyi Edici Etki: Yaraların iyileşmesi ve kapanmasında hücre çoğalmasının büyük etkisi olduğu bilinmektedir. Mukoza membranı ve deri üzerindeki yaranın iyileşme hızını geciktirmek için çoğalan bakteri hücreleri ile yaranın kapanması için çoğalan fibroblast ve epitelyum hücreleri arasında sürekli bir yarışma söz konusudur⁹. *Alchemilla* türleri de sahip oldukları yüksek miktardaki tanen içeriğinden dolayı yara iyi edici özelliklere sahip olup, halk arasında geçmiş yıllardan beri bu özelliğinden dolayı kullanılmaktadır⁴. *A. vulgaris*'in *in vitro* olarak "Chang" karaciğer hücrelerinde "MDBK" epitelyum hücrelerinde ve farelerin *aortic miyofibroblast* hücrelerinde poliferasyonu arttırdığı tespit edilmiştir. *In vivo* olarak ise erkek sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gliserinle beraber uygulandığında yara iyileşmesini önemli ölçüde hızlandırdığı gözlenmiştir⁹. Tanence zengin bitkilerin kronik yara iyi edici özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada 128 bitki içerisinde *A. vulgaris* ile *Mimosa tenuiflora* (Wild.) Poir. bitkilerinin farklı konsantrasyonlarda yara iyileşmesini hızlandıran epitelyum ve fibroblast hücrelerinin çoğalmasını olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir³⁴.

A. vulgaris bitkisinin geleneksel olarak ağız bakımında kullanıldığı bilinmektedir. Buradan yola çıkarak son zamanlarda gliserinle birlikte yara iyileşmesini hızlandırdığı ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Tekrarlayan aftözstomatit ya da aftöz ülser olarak bilinen yaygın bir oral mukoza hastalığının tedavisinde kullanılan Aphtrine® isimli standart gliserin içerisinde % 3'lük *A. vulgaris* bitkisinin ekstresi bulunmaktadır. Aphtrine® isimli bu piyasa preparatı YBSK ile analiz edildiğinde tanen olarak elajik asit, flavonoit olarak ise kersetin ve luteolin içerdiği görülmektedir. Hastalara uygulan-

rak test edilen bu preparatın % 87 oranında iyi sonuç verdiği tespit edilmiş, önemli bir yan etkiye rastlanmadığı kaydedilmiştir³⁵.

Antimutajenik Etki: 1994 yılında *A. alpina* ve *A. mollis*'in antimutajenik aktivitesinin saptanması için yapılan bir çalışmada bitkilerin tanen içeriği ile antimutajenik aktivitesi arasında doğru bir orantı gözlenmemiş olsa da tanenleri uzaklaştırılmış ekstrelerin herhangi bir antimutajenik aktivite göstermediği saptanmıştır. Yapılan çalışmada antimutajenik aktivitenin belirlenmesi amacıyla Ames testi uygulanmış standart olarak doğrudan aktivite gösteren 2-nitrofluorene (2-NF) mutajeni kullanılmıştır. Yüksek konsantrasyonlarda zayıf ve orta derecede antimutajenik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir³⁶.

Sıkılaştırıcı Etki: Yaşlanmanın başlıca problemlerinden biri, cildin elastikiyetini kaybetmesidir. Kolajen ve glikozaminoglukanlar ise dokuların birbiriyle bağlantısını sağlayan protein yapılarıdır ve cildin elastikiyetini korumasında önemli role sahiptir. Bu proteinlerin yıkılmasından sorumlu olan enzimler elastazlar ve kollejenazlardır. Bu enzimlerin inhibisyonunu sağlayarak elastikiyet kaybını önlemek için bitkilerle yapılan bir araştırmada *A. vulgaris*'in de içinde bulunduğu 7 bitki ile çalışılmıştır. Enzimatik inhibisyon için porsinpankreatik elastaz (PPE) ve insan lökosit elastaz (HLE) enzimleri kullanılmıştır. *In vitro* olarak uygulanan standardize edilmiş bitki ekstralarının PPE ve HLE enzimlerini önemli oranda inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu çalışma için yapılan literatür araştırmalarında flavonoid ve kateşin türevi bileşiklerin anti-elastaz aktiviteye sahip olduğu görülmüş yüksek tanen içeriği ile *Alchemilla* bitkisi bileşenlerinde bu aktiviteden sorumlu olabileceği düşünülmüştür³⁷.

Antikoagülan Etki: Polonya'da yapılmış olan bir çalışmada *A. vulgaris* bitkisinin sahip olduğu polifenolik ve polisakkarit içeriğinden dolayı antikoagülan aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir³⁸.

Sitotoksik, Apoptotik ve Nekrotik Etki: Kanser tedavisinde alternatif tedavi yöntemlerinden biri olarak son zamanlarda oldukça gündemde olan bitkilerle yapılan bir çalışmada 347 bitki ekstresi doza bağlı olarak nöroblastoma hücrelerine uygulanmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. *A. vulgaris* bitkisinin de bu çalışmada orta derecede antikanser aktivite gösterdiği belirtilmiştir³⁹.

A. erythropoda Juz., *A. ikizdereensis* Kalheber., *A. oriturcica* B. Pawl. ve *A. trabzonica* Hayırlıoğlu-Ayaz Beyazoğlu türlerinin hazırlanan bitki ekstraları HeLa hücrelerine uygulandığında düşük konsantrasyonlarda düşük toksik etki gözlenirken, yüksek konsantrasyonlarda toksik etkinin arttığı gözlenmiştir. Aynı şekilde ekstraların apoptotik ve nekrotik etkileri olduğu da kaydedilmiş olup özellikle *A. trabzonica* diğer türlerden daha yüksek toksik, apoptotik ve nekrotik etki göstermiştir. Bu çalışma ile *Alchemilla* türlerinin

gelecekte kanser çalışmalarında önemli bir yere sahip olabileceği vurgulanmıştır⁴⁰.

Zayıflatıcı Etki: *Alchemilla vulgaris*, *Olea europaea* L., *Mentha longifolia* L. yaprakları ile *Cuminum cyminum* L. tohumlarından hazırlanan bitkisel karışım ilk olarak hücre kültüründe ve sıçanlarda denenmiş ve herhangi bir toksik etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Daha sonra karışım 4 hafta boyunca tavuklara verilip kilo kaybı olduğu gözlemlendikten sonra sıçanlara uygulanmış ve kahverengi yağ dokularında termogenezin arttırdığı kaydedilmiştir. 80 gö-nüllü ile yapılan klinik çalışmalarda ise düzenli alındığında karışımın kilo kaybı sağladığı, herhangi bir yan etkisi olmadığı ve tolere edilebilir olduğu kanıtlanmıştır⁴¹.

Antibiofilm Etkisi: Bakteriyel biofilmler enfeksiyonların büyüklüğü ile alakalı yapılardır ve biofilm üreten bakteriler genellikle antibiyotik direnç-li organizmalardır. Yapılan çalışmalarda yeşil çayda bulunan elajik asitin *Streptococcus dysgalactiae*'nin biofilm oluşumunu inhibe ettiği gözlenmiştir. *Alchemilla* türlerinde de bulunan elajik asitle birlikte yine bu cinsin türle-rinden izole edilen eskuletinin *Staphylococcus aureus*' un biofilm yapısını önlemede oldukça etkili olabileceği belirtilmiştir⁴².

Hepatotoksisiteye karşı koruyucu etki: Kumarin ve kumarin türevi bi-leşiklerin hepatotoksisiteyi indükleyen karbontetraklorüre karşı koruyucu etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada antiinflamatuvar aktiviteye sahip *Al-chemilla* türlerinden izole edilen eskuletinin koruyucu etkisinin kısmen de olsa 5-lipoksijenaz inhibitör aktivitesi ile alakalı olduğu literatürde belirtil-miştir⁴³.

Alchemilla Türlerinin Halk Arasında Kullanımı

Ülkemizde yapılan etnobotanik çalışmalarda Doğu Anadolu Bölgesi'n-de "Yıldız nişanı" olarak bilinen *A. pseudocartalinica* yapraklarının infüzyon şeklinde kabız, diüretik ve tonik olarak kullanıldığı kaydedilmiştir⁴⁴. Yine Sivas ve Yozgat bölgesinde yapılan bir başka çalışmada ise *A. mollis* türünün halk arasında "Gürlevik" olarak bilinen bitkinin, gövde kabukları soyularak besin maddesi olarak tüketilmektedir⁴⁵.

Dünya genelinde ise *A. vulgaris* türünün yaygın olarak tedavi edici amaç-la kullanıldığı gözlenmektedir. Ükelere göre *A. vulgaris*'in halk arasındaki kullanımları aşağıda belirtilmiştir.

Fransa: Bitki astrenjan, antihemorajik ve antidiyareik olarak kullanıl-maktadır¹².

İtalya: Toprak üstü kısımlarının infüzyonu tonik, stomaşik, diüretik, he-mostatik ve astrenjan olarak kullanılırken, yaprakları ise nezleye ve menst-rual ağrılara karşı kullanılmaktadır^{21,46}.

Bulgaristan: Ürogenital hastalıkların tedavisinde ve enflamasyonlu yaraların tedavisinde antiseptik olarak kullanılmaktadır^{32,46}.

Polonya: Gastritte, antienflamatuvar, karminatif olarak ve yaraların tedavisinde kullanılmaktadır³⁸.

Ürdün ve İsrail: Bitkinin yaprak ve köklerinin dekoksilyonun antidiyabetik olarak kullanımının yanı sıra literatürlerde mide ve bağırsak yaralarının tedavisi ve kilo kaybı için kullanımı kaydedilmiştir^{47,48}.

Bosna-Hersek: *A. vulgaris* ile beraber bu bölgede *A. filicaulis* Buser. türünün toprak üstü kısımları halk arasında menstrüasyon rahatsızlıklarında ve başağrısında kullanılmaktadır⁴⁹.

Karadağ: Bitki toprak üstü kısımları hafif geçirilen diyarede ve menapoz şikayetlerinde kullanılmaktadır⁵⁰.

Ayrıca yine çeşitli literatürlerde *A. vulgaris* bitkisinin ülser, egzema ve deri kızarıklıklarının tedavisinde kullanıldığı belirtilmiştir⁹. Bitki halk arasında gece altını ıslatan çocuklar için *Agrimonia* L. (kasıkotu), *Petroselinium* L. (maydanoz) ve *Geranium* L. (sardunya) cinslerinin bazı türleri ile birlikte kullanılmıştır⁵¹. *A. xanthochlora* Rothm. Avrupa'da yine yaygın olarak kanamalara karşı astrenjan olarak ve diyarede kullanılmaktadır²¹. *A. alpina* L. türünün İspanya'nın Pallars Bölgesi'nde toprak üstü kısımlarının çay şeklinde veya ağız bakım suyu olarak antimikotik amaçla kullanımı bulunmaktadır⁵². Pakistan'da yapılan fitoterapi araştırmalarında ise *A. mollis*'in harici ve dahili olarak ülser, hemoroit ve yanıklarda, ağız bakım suyu olarak enflamasyon tedavisinde ve periodontal hastalıklarda, diyarede ve safra rahatsızlıklarında kullanıldığı kayıtlıdır⁵³. Ayrıca bazı kaynaklarda *A. arvensis* Scop. türünün özellikle böbrek taşlarını düşürmede oldukça etkili olduğu, *A. alpina*'nın karın ağrılarını, *A. woodii* Kuntze. ise başağrılarını tedavi etmek için kullanıldığı belirtilmektedir⁵⁴.

Sonuç ve Tartışma

Alchemilla cinsi Rosaceae familyasının bir üyesi olarak birçok Avrupa ve Asya ülkelerinin floralarında kayıtlıdır. Avrupa Farmakopesi'nde de kayıtlı olan bu cinsin *A. xanthochlora* türü ile birlikte diğer birçok türü tıbbi amaçla dünya genelinde kullanılmaktadır.

Alchemilla türlerinin halk arasındaki kullanımı ile ilgili fazla sayıda literatür bulunmaktadır^{12, 21, 32, 38, 44-53}. Dünya geneline bakıldığında, *Alchemilla* türlerinin çok eski çağlardan beri özellikle kadın hastalıkları başta olmak üzere, birçok hastalığın tedavisinde kullanıldığı görülmektedir. Sahip olduğu tanenlerden dolayı astrenjan etkili olan bitki yara iyi edici, kabız etkili, antiemorajik ve tonik etkilidir. Ayrıca baş ağrısında, nezleye karşı ve antidiyabetik

olarak kullanıldığıda kaynaklarda belirtilmiştir. Dünyada genel kullanımı bu şekilde olan bitki Anadolu halkı tarafından ise pek tanınmamaktadır. Oysa ki bu cins ülkemiz genelinde geniş bir yayılış alanına sahiptir. “Türkiye Bitkileri Listesi” kitabında verilen son tür sayısı yapılan düzenlemelerle 82 tür olarak belirtilmiştir⁵⁵. Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde “Fındıkotu”, “Yıldız nişanı” ve “Aslanayağı” olarak bilinen *Alchemilla* cinsi yine dünya genelindeki kullanımına benzer olarak kabız etkili ve diüretik, bunun yanı sıra kuvvet verici olarak kullanılmaktadır. Sivas ve Yozgat civarında yapılan bir çalışmada ise bitkinin genç sürgünlerinin gıda olarak tüketildiği kaydedilmiştir.

Alchemilla türlerinin içerdiği bileşiklerin izolasyonu ve yapı tayinleri bitki ekstrelerinin aktivite çalışmaları da bu cinsin türleri ile ilgili yapılan diğer çalışmalardır. Bitki polifenolik ve triterpenik maddeler açısından oldukça zengindir. Bununla bağlantılı olarak da oldukça önemli farmakolojik etkilere sahip olduğu yapılan *in vitro* ve *in vivo* deneylerle kanıtlanmıştır. Ayrıca ülkemizde Karadeniz Teknik Üniversitesi'nin yürüttüğü Türkiye'de yayılış gösteren *Alchemilla* türlerinin taksonomik ve sistematik açıdan değerlendirilmesi ile ilgili birçok çalışma yürütülmekte ve yeni türler tanımlanmaktadır².

Yürütülen bu çalışmalar neticesinde dünyada eski çağlardan beri halk arasında yaygın olarak kullanılan *Alchemilla* türlerinin etkiden sorumlu bileşiklerinin yapı tayini yapılabilecektir. Böylelikle bitkinin halk arasındaki kullanımından yola çıkarak bitkiden elde edilen saf bileşikler ilaç adayı moleküller olabileceklerdir.

Özet

Rosaceae familyasına ait olan *Alchemilla* türleri çok yıllık otsu bitkilerdir. Genellikle peyzaj bitkisi olarak kullanılan bu bitkiler dünyada yaygın olarak “Kadın mantosu” adıyla bilinirler. *Alchemilla* türleri halk arasında eski zamanlardan beri yaraların iyileştirilmesinde, diyarede ve birçok kadın hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışmada ise bitkinin fenolik içeriğinin oldukça zengin olduğu tespit edilmiş (tanenler, flavonoidler vb.) ve bu bileşiklerin bitkinin farmakolojik aktivitelerinden sorumlu olduğu belirtilmiştir.

Bu derleme de ise *Alchemilla* türlerinin kimyasal bileşikleri, geleneksel kullanımı ve biyolojik aktiviteleri ile ilgili yapılan çalışmalar hakkında bilgiler verilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Alchemilla* L., Rosaceae, Kimyasal kompozisyon, Biyolojik aktivite.

Summary

Alchemilla is a genus of herbaceous perennial plants in the Rosaceae, and a popular garden herb with the common name Lady's Mantle. *Alchemilla* species (Herba Alchemillae) are used in traditional medicine topically for wounds as well as orally for acute diarrhoea, dysmenorrhoea, menorrhagia, etc. Different studies showed that the phenolic compounds (tannins, flavonoids, etc.) found in the plant are responsible for the pharmacological activity of Lady's mantle.

In this review, informations about traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Alchemilla* species are given.

Keywords: *Alchemilla* L., Rosaceae, Chemical composition, Biological activities.

KAYNAKLAR

1. Kaya, B.: *Alchemilla* L. (Rosaceae) Cinsi Türlerinde Flavonoit Bileşiklerinin Tayin Edilmesi ve Bu Bileşiklerin Taksonomik Olarak Kullanılması, Doktora Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kırıkkale, (2009).
2. Ayaz, H.S., İnceer, H.: Three New *Alchemilla* L. (Rosaceae) Records From Turkey, Pak J Bot, 2093, 2096 (2009).
3. Baytop, T., Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, (2. Baskı), (1999).
4. Hamad, I., Dayı, E.Ö., Pekmez, M., Ucar, O.E., Arda, N.: Free Radical Scavenging Activity and Protective Effects of *Alchemilla vulgaris* L., J Biotechnol, 40, 42 (2007).
5. Panda, H., Medicinal Herbs with Uses, Asia Pasific Business Press, (2004).
6. Wood, M., The Book of Herbal Wisdom, Berkeley California, North Atlantic Books, (1997).
7. Hughes, I., The Pharmacopoeia Herbal, New Zealand, (2005).
8. European Pharmacopoeia 6.0 (Vol.2) *Alchemillae* Herba.01/2008: 1123.
9. Shrivastava, R., Cucuat, N., John, W.G.: Effects of *Alchemilla vulgaris* and Glycerine on Epithelial and Myofibroblast Cell Growth and Cutaneous Lesion Healing in Rats, Phytother Res, 369, 373 (2007).
10. Falchero, L., Coppa, M., Fossi, A., Lombardi, G., Ramella, D., Tava, A.: Essential Oil Composition of Lady's Mantle (*Alchemilla xanthochlora* Rothm.) Growing Wild in Alpine Pastures, Nat Prod Res, 1367, 1372, (2010).
11. Trendafilova, A., Todorova, M., GavriloVA, A., Vitkova, A.: Flavonoid Glycosides from Bulgarian Endemic *Alchemilla achtarowii* Pawl., Biochem Syst Ecol, 156, 158, (2012).
12. Trouillas, P., Calliste, C., Allais, D., Simon, A., Marfak, A., Delage, C., Duroux J.: Antioxidant, Anti-Inflammatory and Antiproliferative Properties of Sixteen Water Plant Extracts Used in the Limousin Countryside as Herbal Teas, Food Chem, 399,407 (2003).
13. Heim, E.K., Taglioferro, R.A., Bobilya, J.D.: Flavonoid Antioxidants: Chemistry, Metabolism, and Structure-Activity Relationships, J Nutr Biochem, 572, 584 (2002).
14. Nikolova, M.T., Dincheva, I., Vitkova, A.A., Badjakov, I.: Phenolic Acids and Free Radical Activity of Bulgarian Endemic -*Alchemilla jumrukczalica* Pawl. 59th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, 1391, 4-9 Eylül 2011, Antalya, Türkiye.
15. Kaya, B., Menemen, Y., Saltan, F.Z.: Flavonoids in the Endemic Species of *Alchemilla* L., (Section *Alchemilla* L. Subsection *Calycanthum* Rothm. Ser. *Elatae* Rothm.) From North-East Black Sea Region in Turkey, Pak J Bot, 595, 597 (2012).

16. Fraisse, D., Carnat, A., Carnat, A.-P., Lamaison, J.-L.: Standardization of the Aerial Parts of *Alchemilla*. *Ann. Pharm. Fr.* 57, 401 (1999).
17. Trendafilova, A., Todorova, M., Nikolova, M., Gavrilova, A., Vitkova, A.: Flavonoid Constituents and Free Radical Scavenging Activity of *Alchemilla mollis*. *Nat Prod Commun*, 6, 1851 (2011).
18. Lamaison, J.L., Carnat, A., Petitjean-Freytet, C., Carnat, A.P.: Quercetin-3-glucuronide, main flavonoid of *Alchemilla*, *Alchemilla xanthochlora* Rothm. (Rosaceae), *Ann Pharm. Fr.* 49, 186 (1991).
19. Fraisse, D., Heitz, A., Carnat, A., Carnat, P.A., Lamaison, L.J.: Quercetin 3-arabinopyranoside, A Major Flavonoid Compound from *Alchemilla xanthochlora*, *Fitoterapia*, 463, 464 (2000).
20. Felser, C., Schimmer, O.: Flavonoid Glycosides from *Alchemilla Speciosa*, *Planta Med*, 65, 668 (1999).
21. D'Agostino, M., Dini, I., Ramundo, E., Senatore, F., Flavonoid Glycosides of *Alchemilla vulgaris* L. *Phytotherapy Res*, 12, 162 (1998).
22. Moller, C., Honore Hansen, S., Claus, C. : Characterisation of Tannin- Containing Herbal Drugs by HPLC, *Phytochem Anal*, 231, 239 (2009).
23. Evans, W.C., Trease and Evans Pharmacogsy, W.B. Saunders Published, (Fifteenth Edition), Edinburg, (2002).
24. Olafsdottir, S.E., Omarsdottir, S., Jaroszewski, W.J.: Constituents of Three Icelandic *Alchemilla* Species, *Biochem Syst Ecol*, 959, 962 (2001).
25. Fai, M.Y., Tao, C.C.: A Review of Precence of Oleanolic Acid in Natural Products, *Natura Proda Medica*, 271 (2009).
26. Mutafchiev, K., Tzachev, K.: Determination of Manganese (II) in Some Medicinal Plants and Their Decoctions by a Kinetic Spectrophotometric Method, *Phytochem Anal*, 160, 163 (2003).
27. Wilkes, S., Glasl, H.: Isolation, Characterization and Systematic Significance of 2-Pyrone-4,6-Dicarboxylic Acid in Rosaceae, *Phytochem*, 441, 449 (2001).
28. Barbour, K.E., Sharif, M., Sagherian M., Habre A., Talhouk, R., Talhouk, S.: Screening of Selected Indigenous Plants of Lebanon for Antimicrobial Activity, *J Ethnopharmacol*, 1, 7 (2004).
29. Buruk, K., Sökmen, A., Aydin, F., Ertürk M.: Antimicrobial Activity of Some Endemic Plants Growing in The Eastern Black Sea Region, Turkey, *Fitoterapia*, 388, 391 (2006).
30. Kaya, E., Karatoprak, G., Koşar, M., Özbilge, H., Başer, K.H.C.: Antimicrobial Properties of *Alchemilla mollis*. 9th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-9), 23-26, 2009, Ankara, Türkiye.
31. Veal, L.: A Comparison of the Use of Complementary Therapies in Australia and Iceland, *Complementary Therapies in Nursing & Midwifery*, 71, 77 (2001).
32. Oktyabrsky, O., Vysochina G, Muzyka N, Samoilova Z, Kukushkina T, Smirnova G.: Assessment of Anti-oxidant Activity of Plant Extracts Using Microbial Test Systems. *J Appl Microbiol*, 1175, 1183 (2009).
33. Kiselova, Y., Ivanova, D., Chervenkov, Gerova, D., Galunska, B., Yankova, T.: Correlation Between the *in vitro* Antioxidant Activity and Polyphenol Content of Aqueous Extracts from Bulgarians Herbs, *Phytotherapy Res*, 961, 965 (2006).
34. Shrivastava, R.: Clinical Evidence to Demonstrate that Simultaneous Growth of Epithelial and Fibroblast Cells is Essential for Deep Wound Healing, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 92, 99 (2011).
35. Shrivastava, R., John, G.W.: Treatment of Aphthous Stomatitis with Topical *Alchemilla vulgaris* in Glycerine, *Clin Drug Invest*, 567, 573 (2006).
36. Schimmer, O., Lindenbaum, M.: Tannins with Antimutagenic Properties in the Herb of *Alchemilla* Species and *Potentilla anserina*, *Planta Med*, 141, 145 (1995).

37. Benaiges, A., Marcet, P., Armengol, R., Betes, C., Girones, E.: Study of Refirming of a Plant Complex, *Int J Cosmet Sci*, 223, 230 (1998).
38. Pawlaczyk, I., Czerchawski, L., Pilecki, W., Lamer-Zarawska, E., Gancarz, R.: Polyphenolic-polysaccharide compounds from selected medicinal plants of Asteraceae and Rosaceae families: Chemical Characterization and Blood Anticoagulant Activity, *Carbohydr Polym*, 568, 575 (2009).
39. Mazzio, E.A, Soliman, F.K.: *In vitro* Screening for the Tumoricidal Properties of International Medicinal Herbs, *Phytotherapy Res*, 385, 398 (2009).
40. Türk, M., Kaya, B., Menemen, Y., Oğuztüzün, S.: Apoptotic and Necrotic Effects of Plant Extracts Belonging to the Genus *Alchemilla* L. Species on HeLa cells *in vitro*. *J Med Plants Res*, 4566, 4571 (2013).
41. Said, O., Saad, B., Fulder, S., Khalil, K., Kassis, E.: Weight Loss in Animals and Humans Treated with "Weighlevel" A Combination of Four Medicinal Plants Used in Traditional Arabic and Islamic Medicine, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1, 6 (2011).
42. Dürig, A., Kouskoumvekaki, I., Vejborg, R.M., Klemm, P.: Chemoinformatics-Assisted Development of New Anti-Biofilm Compounds, *Appl Microbiol Biotechnol*, 309, 317 (2010).
43. Bilgin, H.M., Atmaca, M., Obay, D.B., Özekinci, S., Taşdemir E., Ketani A.: Protective Effects of Coumarin and Coumarin Derivatives Against Carbontetrachloride-Induced Acute Hepatotoxicity in Rats, *Experimental and Toxicologic Pathology*, 25, 330 (2011).
44. Altundağ, E., Öztürk, M.: Etnomedicinal Studies on the Plant Resources of East Anatolia, Turkey, *Procedia Social and Behavioral Sciences*, 756, 777 (2011).
45. Özüdoğru, B., Akaydın, G., Erik, S., Yeşilada, E.: Inferences from an Etnobotanical Field Expedition in the Selected Location of Sivas and Yozgat Provinces (Turkey), *J Ethnopharmacol*, 85, 98 (2011).
46. Leporatti, M.L., Ivancheva, S.: Preliminary Comparative Analysis of Medicinal Plants Used in the Traditional Medicine of Bulgaria and Italy, *J Ethnopharmacol*, 123, 142 (2003).
47. Aburjai, T., Hudaib, M., Tayyem, R., Yousef, M., Qishawi, M.: Ethnopharmacological Survey of Medicinal Herbs in Jordan, The Ajloun Heights Region, *J Ethnopharmacol*, 294, 304 (2007).
48. Said, O., Khail, K., Fulder, S., Azaizeh, H.: Ethnopharmacological Survey of Medicinal Herbs in Israel, The Golan Heights and The West Bank Region, *J Ethnopharmacol*, 251, 265 (2001).
49. Sarić-Kundalić B., Dobeš C., Klätte-Asselmeyer V., Saukel J.: Ethnobotanical Survey of Traditionally Used Plants in Human Therapy of East, North and North-East Bosnia and Herzegovina, *J Ethnopharmacol*, 1051, 1076 (2011).
50. Menkovića, N., Savikina, K., Tasić, S.: Ethnobotanical Study on Traditional Uses of Wild Medicinal Plants in Prokletije Mountains (Montenegro), *J Ethnopharmacol*, 97,107 (2011).
51. Culbert, P.T., Banez, A.G.: Wetting The Bed: Integrative Approaches to Nocturnal Enuresis, *Pediatrics*, 215, 220 (2008).
52. Agelet, A., Valles, J.: Studies on Pharmaceutical Ethnobotany in the Region of Pallars (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula) Part II. New or Very Rare Uses of Previously Known Medicinal Plants, *J Ethnopharmacol*, 211,227 (2003).
53. Ghafoor, A., Sidiq. U.S., Jatoi, A.S., Rabbani A.M.: Phytotherapy Research Gaps in Pakistan, *Pak. J. Bot*, 175, 182 (2011).
54. Johnson, T.: *CRC Ethnobotany Desk Reference*, CRC Press Boca Raton London Newyork Washington D.C., (1999).
55. Güner, A., *Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler)*, Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları, İstanbul, (2012).