

Arnebia Forssk. Türlerinin Kullanışları ve Biyolojik Aktiviteleri

Received : 22.09.2011
Revised : 03.10.2011
Accepted : 16.11.2011

Merve Yüzbaşıoğlu*, Ayşe Kuruüzüm-Uz*⁰

Giriş

Boraginaceae familyasında yer alan *Arnebia* Forssk. cinsi ülkemizde 5 tür ile temsil edilmektedir^{1,2}. Türkiye’de halk arasında eyilik otu, kırmızı kök, eğnik, enlik, havaciva olarak da bilinen *A. densiflora*’nın kök kabukları haricen yara iyileştirmede ve yanık tedavisinde kullanılmaktadır^{3,4}. Hem halk arasında kullanılışı hem de özellikle köklerinde bulunan naftokinonlar⁵, benzokinonlar⁶, diterpenler⁷, steroidler⁸, triterpenler⁹ ve flavonoidler¹⁰ gibi aktif bileşenler taşımaları nedeniyle son zamanlarda birçok araştırmanın konusu olmuşlardır.

Halk Arasında Kullanılışları

Kars, Iğdır yöresinde yapılan bir etnobotanik çalışmada *Arnebia densiflora*’nın kök kabuklarının ve çam türlerinin odunlarının parçalanıp karıştırılarak tereyağ içerisinde pişirilmesi ile hazırlanan merhemin yara iyileştirme ve yanık tedavisinde kullanıldığı kayıtlanmıştır^{11,12}.

Boraginaceae familyasına ait *Alkanna*, *Arnebia*, *Maharanga* ve *Onosma* cinslerinde bulunan toplam 8 türün kök ve rizomlarından oluşan Ratanjot’un ekzama, yara ve isilikte etkili olduğu, Hindistan’da göz has-

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06100 Sıhhiye, Ankara, TÜRKİYE

⁰ Corresponding author: e-mail: ayseuz@hacettepe.edu.tr

talıkları, bronşit, karın ağrıları ve kaşıntı tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir¹³. Hindistan'da yapılan etnobotanik bir çalışmada *Arnebia benthamii* nin hardal yağında bekletilmiş köklerinin saç çıkartıcı amaçla halk arasında kullanıldığı bildirilmiştir¹⁴.

Nepal'in batısında *Arnebia benthamii* nin kurutulmuş ve toz edilmiş köklerinin kan temizleyici, soğuk algınlığı ve vücut ağrılarını iyileştirici; yağda bekletilmiş köklerinin ise saç çıkartıcı amaçla ve saç için kırmızı boya olarak kullanıldığı kayıtlanmıştır¹⁵.

Biyolojik Aktiviteleri

Arnebia türleri üzerinde günümüze kadar yapılan araştırmaların derlenmesi sonucunda bulunan, *Arnebia* türlerinin ve bu türlerden elde edilen bazı bileşiklerin gösterdiği biyolojik aktiviteler şu şekilde sınıflandırılabilir:

Sitotoksik ve Antitümöral etki

A. euchroma'nın köklerinden elde edilen rabdosiin ve izomeri, memeli DNA topoizomerazlarının *in vitro* non-selektif inhibitörleri olarak etki göstermişlerdir¹⁶.

A. euchroma köklerinden elde edilen 3 naftokinon türevinin (asetilalkannin, izobutilalkannin, 2',3'-epoksialkannin) insan kolorektal kanser hücrelerinde (HCT116) ve insan hepatoma (Hep G2) hücrelerinde yapılan MTT deneyi sonucunda IC₅₀ değerleri, HCT hücreleri üzerinde sırasıyla (0,34 ± 0,09 µM, 0,30 ± 0,09 µM, 0,39 ± 0,08 µM) Hep-G2 hücreleri üzerinde sırasıyla (0,39 ± 0,07 µM, 0,42 ± 0,03 µM, 0,34 ± 0,04 µM) olarak bulunmuştur (Şekil 1). Bu sonuçlar hidrokinaftokinon türevlerinin her iki hücre üzerinde de güçlü hücre büyümesini engelleyici etkileri olduğunu göstermiştir¹⁷.

A. euchroma'nın köklerinin antitümör etkisi MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) deneyi ile *in vitro* olarak insan akciğer adenokarsinoma hücreleri (A549), insan karaciğer karsinoma hücreleri (Bel-7402), insan meme adenokarsinoma hücreleri (MCF-7), fare Lewis akciğer karsinoma (LLC) hücreleri üzerinde; *in vivo* ise LLC modeli ile karsinoma oluşturulmuş C₅₇BL/6 farelerinin kullanıldığı çalışma ile de araştırılmıştır. LLC dokusunda bax, bcl-2 ve kaspaz-3 proteinlerinin ekspresyonu immunohistokimyasal boyama ile teşhis edilmiştir. A549, Bel-7402, MCF-7 ve LLC hücre hatlarında asetilşikinin hücre çoğalmasını

doza bağımlı olarak inhibe etmiştir (Şekil 1). Bu hücrelerdeki IC₅₀ değerleri sırasıyla 5,6 ± 0,86 µg/ml, 6,82 ± 1,5 µg/ml, 3,04 ± 0,44 µg/ml ve 2,72 ± 0,38 µg/ml olarak bulunmuştur. Ayrıca asetilşikinin, LLC ile tümör oluşturulmuş C₅₇BL/6 farelerindeki tümör büyümesini baskılamıştır. Asetilşikininin 2 mg/kg dozdaki inhibisyon oranının % 42,85 olduğu bulunmuştur. İmmunohistokimyasal boyama sonuçları asetilşikininin bax ve kaspaz-3 ekspresyonu yaptığını; bcl-2 ekspresyonunu azalttığını göstermiştir ki bu durum asetilşikininin pro-apoptotik bcl-2 ve kaspaz-3 ü aktive ederek tümör hücre apoptozisini indüklediğini göstermiştir¹⁸.

Doymamış pirolizidin alkaloidleri içeren *A. hispidissima* topraküstü ekstresi Ehrlich asit karsinoma hücrelerinde *in vitro* olarak sitotoksik aktivite göstermiştir¹⁹.

Yapılan çalışmalarda *Arnebia nobilis*'in % 50'lik alkoldeki kök ekstresi ve bu ekstreden elde edilen arnebin 1 ve arnebin 3 maddeleri, Walker karsinosarkoma 256 farelerinde *in vivo* olarak etkili bulunmuştur ve naftokinonlar tümör hücrelerini *in vitro* olarak inhibe etmiştir²⁰.

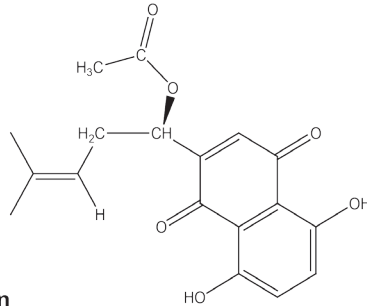
A. euchroma'dan elde edilen polisakkaritlerin farelerde oluşturulmuş uterus servikal karsinoma tümör modelindeki (U14) antitümoral etkinliği araştırılmıştır. Sonuçlar, *A. euchroma*'dan elde edilen polisakkaritlerin U-14 fare tümör modelinde yüksek antitümoral etkinlik gösterdiğini (p<0.05), U-14 fare tümör modellerinin ömürlerini uzattığını, ortalama dozlarda dalak indeksini artırdığını, orta ve yüksek dozlarda ise timüs indeksini azalttığını göstermiştir²¹.

A. purpurea' dan elde edilen ve yapısı saptanan maddelerin sitotoksik aktivitelerinin MTT yöntemi ile fare kaynaklı kanser hücre kültüründe (L929) araştırılması sonucunda sitotoksik aktivite, köklerden elde edilen naftokinon türevi bileşiklerde (izovalerilalkannin, α-metil-n-butil alkannin ve izobutilalkanninden oluşan karışım, asetilalkannin, alkannin) en yüksek (sırasıyla 50 µg/ml'deki % inhibisyon=% 98,57; % 97,41; % 97,67), β-sitosterolde naftokinonlarla kıyaslanabilir derecede yüksek (50 µg/ml'deki % inhibisyon=% 65,93) ve triterpen türevi olan 3-O-asetiloleanolik asit'de de anlamlı derecede (50 µg/ml'deki % inhibisyon= % 43,70) bulunmuştur²².

Yaşlanmayı engelleyici etki

A. euchroma'nın yağda çözünen ekstresinin (AE-I) yaşlanmaya karşı etkisi farelerdeki D-galaktoz ile oluşturulmuş subakut yaşlanma

modeli üzerinde denenmiştir. D-galaktoz ile yaşlanan fare modeli % 1-2 D-galaktozun (10 mL/kg) enjeksiyonu ile oluşturulmuştur. Timus ve dalağın aktivite katsayıları, kan üre azotu (BUN) içeriği ve serumdaki total antioksidan kapasite (T-AOC); karaciğer dokusundaki süperoksit dismutaz (T-SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) aktiviteleri, malonildialdehit miktarı ve beyin homojenatındaki monoamin peroksidaz (MAO), nitrik oksit sentaz aktiviteleri ölçülmüştür. Tüm dozlarda AE-I'in farelerdeki serum BUN düzeyini azalttığı ($p<0,01$); karaciğer homojenatındaki T-SOD aktivitesini anlamlı ölçüde artırdığı; GSH-Px aktivitesini güçlendirdiği ($p<0,05$); fakat timus karaciğer ve beyin homojenatları üzerinde belirgin etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir ($p>0,05$). Elde edilen biyokimyasal sonuçlara göre AE-I in farelerde D-galaktoz tarafından oluşturulan subakut yaşlanma üzerinde yaşlanmayı engelleyici etkisinin olduğu görülmüştür²³.



(S)-Asetilalkannin

(R)-Asetilşikönin

Şekil 1

Asetilalkannin ve Asetilşikönine ait formüller

Antienflamatuvar etki

A. euchroma'nın köklerinden elde edilen asetilşikönin histaminle indüklenen kapiller permeabilite, fare pençe ödemi ve koton pellet ile oluşturulan granulomu inhibe etmiştir. Ayrıca asetilşikönin, böbreküstü bezi çıkartılmış farelerde de antienflamatuvar etki göstermiştir. LD₅₀ değeri 22,75 mg/kg olarak bulunmuştur²⁴.

A. euchroma'nın köklerinin petrol eteri, kloroform, alkol ve sulu ekstralarının antienflamatuvar etkinliği karragen indükleyici fare pençe ödemi metodu ile araştırılmıştır. 100-150 g ağırlığında albino porton

farelerinin kullanıldığı deneyde kontrol grubuna % 1'lik tuz içeren taşıyıcı çözelti, standart olarak kullanılacak gruba ise ibuprofen 50 mg/kg oral dozda verilmiştir. Her bir ekstrenin farelere 500 mg/kg oral dozda verildiği deneyin sonucunda maksimum ödem inhibisyonları % 61,2, % 45, % 27,5 ve % 60 olarak bulunmuştur. Bulunan bu sonuçlar karragen ile indüklenmiş fare pençe ödemeine 300 dakikalık zaman aralığında ekstrelerin aktivitelerinin referans ilaç olan ibuprofenle kıyaslanabilir oranda olduğu gösterilmiştir (ibuprofen 50 mg/kg, p.o., % 61,6 inhibisyon)²⁵.

A. hispidissima kök etanolik ekstresi ve bu ekstreden kromatografik metotlar sonucu elde edilen arnebin-5, arnebin-6, terakrilşikonin, arnebinon ve asetilşikoninin antienflamatuvar aktiviteleri farelerde oluşturulan karragen ile indüklenmiş pençe ödemi ve komplet Freund adjuvanı (CFA) ile indüklenmiş kronik artrit ile araştırılmıştır. Karragen ile indüklenen fare pençe ödemi deneyinde 150–200 g ağırlığında erkek Wistar albino fareleri, CFA ile indüklenmiş kronik artrit deneyinde 25-30 g ağırlığında Swiss albino fareler kullanılmıştır. Kontrol grubuna sadece % 2 lik tuz çözeltisi verilmiş; standart olarak ise asetilsalisilik asitin etanoldeki % 1'lik çözeltisi kullanılmıştır. Sonuçlar *A. hispidissima*'nın etanol ekstresinin ve tüm naftokinon türevlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde antienflamatuvar etkinliğinin olduğunu göstermiştir ($p < 0,01$). Karragen ile indüklenmiş akut artrit inhibisyonunda 8 saat sonunda 5 mg/kg dozda arnebinon % 27,17 inhibisyonla en etkili, CFA ile indüklenmiş kronik artrit ilerlemesinin baskılanmasında ise yine arnebinon 1. günün sonunda 5 mg/kg dozda % 62,45 inhibisyon ile en yüksek etkili bulunmuştur²⁶.

A. hispidissima'nın kök *n*-hekzan ekstresinin ve bu ekstreden elde edilen naftokinonların (arnebin-1, arnebin-7, tıglik asit, alkannin, arnebinol ve sikloarnebin-7) antienflamatuvar etkisi, farelerde oluşturulan karragen ile indüklenmiş akut artrit ve komplet Freund adjuvanı (CFA) ile indüklenmiş kronik artrit ile araştırılmıştır. Karragen ile indüklenmiş akut artrit enflamasyon deneyinde 4–6 haftalık, 150–200 g, erkek Wistar albino fareler; CFA ile yapılan deneyde ise 4-6 haftalık, 25-30 g, erkek Swiss albino fareler kullanılmıştır. *n*-hekzan ekstresi 100 ve 500 mg/kg, p.o.; naftokinonlar ise 50-100 mg/kg, p.o dozlarda farelere verilmiştir. Her iki deneyde de kontrol grubuna sadece tuz verilmiş, standart olarak da %1 karboksimetilselüloz içinde 50 ve 100 mg/kg, p.o. dozlarda asetilsalisilik asit verilmiştir. Sonuçlara göre her 2 metotta da *n*-hekzan ekstresi ve naftokinonların anlamlı ölçüde antienflamatuvar etki gösterdiği

bulunmuştur ($p<0.01$). Karragen ile indüklenmiş akut artrit inibisyon deneyinde 4. saatin sonunda 50 mg/kg dozda sikloarnebin-7'nin % 56,3 inibisyonla standarttan sonra en etkili, CFA ile indüklenmiş kronik artrit ilerlemesinin baskılanmasında ise 1. günün sonunda 50 mg/kg dozda arnebin-1'in % 60,4 inibisyonla standarttan sonra en etkili olduğu görülmüştür²⁷.

Prostaglandin biyosentez inhibitör etki

Yapılan deneyde *A. euchroma*'nın köklerinden elde edilen major naktokinonların prostaglandin biyosentez inhibitörü olmadığı gösterilmiştir. Yine bu bitkiden elde edilen şikonafuran B, C ve de-O-metilasidiplodinde en fazla, arnebinol ve arnebinonda ise daha az olmak üzere prostaglandin biyosentez inhibitörü etki gözlenmiştir²⁸.

Yapılan bir diğer çalışmada, *A. euchroma*'nın kök metanol ekstresinden elde edilen arnebinol ve de-O-metilasidiplodinin prostaglandin biyosentez inhibitörü olduğu bulunmuştur. Arnebinolün IC_{50} 29,5 μ M, ve de-O-metilasidiplodinin 20 g/ml de % 62,7 inhibitör etkisi olduğu görülmüştür²⁹.

Platelet agregasyonu inhibe edici etki

A. euchroma'nın kök kloroform ekstresinden elde edilen şikonin ve türevlerinin (β - β dimetilakrilşikonin, asetilşikonin, terakrilşikonin) antiplatelet etkinlikleri, yıkanmış tavşan plateletlerinde ayrı ayrı kollajen, araşidonik asit, platelet aktive edici faktör (PAF) veya trombin nedeni ile oluşan % agregasyonun ölçülmesiyle araştırılmıştır. 2 μ g/ml dozda trombin ile indüklenmiş platelet agregasyonunun terakrilşikonin ve asetilşikonin tarafından kısmen inhibe edildiği, araşidonik asit ile indüklenmiş platelet agregasyonunun asetilşikonin tarafından önemli oranda inhibe edildiği, kollajen ile indüklenmiş platelet agregasyonunda terakrilşikonin ve asetilşikoninin tamamıyla inibisyon gösterdiği, PAF ile indüklenmiş platelet agregasyonunda ise terakrilşikonin, asetilşikonin ve şikoninin çok az oranda inibisyon gösterdiği bulunmuştur³⁰.

Yara iyi edici etki

A. densiflora kök ekstresinin fare damak mukozasındaki yara iyi edici etkisini gözlemek amacıyla yapılan çalışmada, farelerin damaklarının

orta hattında skalpek kullanılarak 10 mm kalınlığında mukozal yaralar oluşturulmuştur. Deney grubunda oluşturulan yaralara günde bir defa topikal olarak % 10 (h/h) 5 gram *A. densiflora* kök ekstresi ile hazırlanmış 45 gram merhem tatbik edilmiştir. 4., 7., 14. ve 21. günlerde yaraların üzerinden doku örnekleri alınarak histolojik incelemeler yapılmıştır. Deney grubunda % 10 *A. densiflora* kök ekstresinin yara iyileşmesinde giderek artan etkisi olduğu gösterilmiştir³¹.

A. densiflora'nın kök *n*-hekzan, kloroform, etilasetat ve metanol ile ekstralarının erkek Sprague–Dawley fareleri (160–180 g) ve Swiss albino fareleri (20–25 g) üzerinde linear insizyon ve eksizyon yara modelleri oluşturularak yara iyi edici aktiviteleri araştırılmıştır. % 1 *n*-hekzan ekstresi içeren ve glikol stearat: propilen glikol: likid parafin (3:6:1) ile hazırlanan merhem her iki modelde de referans merhem olan 0,5 g Madecassol® ile karşılaştırılabilir düzeyde yüksek etkinlik göstermiştir³².

A. nobilis' köklerinden elde edilen arnebin-1 in kütanöz punch yara modeli üzerinde yara iyi edici etkisi araştırılmıştır. %0,1 fosfat tampon tuzunda hazırlanmış Arnebin-1 süspansiyonu, hidrokortizon ile muamele edilmiş veya edilmemiş olan yaralar üzerine günlük topikal olarak uygulanmıştır. Arnebin-1 hidrokortizonlu veya hidrokortizonsuz yaralar üzerinde yaranın genişliği ve boşluk uzunluğunu açıkça azaltarak kontrollerle karşılaştırılabilir düzeyde önemli yara iyi edici etki göstermiştir. Arnebin-1 tedavisi hücre proliferasyonu, hücre göçü ve kalın granüle dokudan damar oluşumunu ve yaralarda yeniden epitel doku oluşumunu sağlamıştır. Hidrokortizonsuz kontrol grupları ile karşılaştırıldığında arnebin-1 ile muamele edilmiş yaralarda kollajen, fibronektin ve büyüme faktörü β -1 (TGF- β 1) in sentezinde artış görülmüştür. TGF- β 1in yara iyileşmesinin hızını artırması ve hidrokortizon ile tedavi edilmiş yaralardaki bozuklukların tedavisinde de etkili olması; arnebin-1 in de steroid ile bozulmuş yaralardaki iyileşmeyi sağlamak için iyi bir terapötik ajan olabileceğini düşündürmüştür³³.

Antimikrobiyal etki

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve Vankomisine dirençli enterekoklara (VRE) karşı etkinliği araştırılan *A. euchroma* nın kök kabukları kullanılarak yapılan biyolojik aktivite rehberli çalışmasında elde edilen altı naftokinon türevinin (minimum inhibitör konsantrasyonları (MICs) 1.56 ve 3.13 μ g/mL arasında), alkannin ve şikonine

(MIC = 6.25 µg/mL) göre daha yüksek anti-MRSA aktivite gösterdiği bulunmuştur. Bu türevler aynı zamanda anti-MRSA ya benzer minimum inhibitör konsantrasyonlarda anti-VRE etkinlik göstermişlerdir⁵.

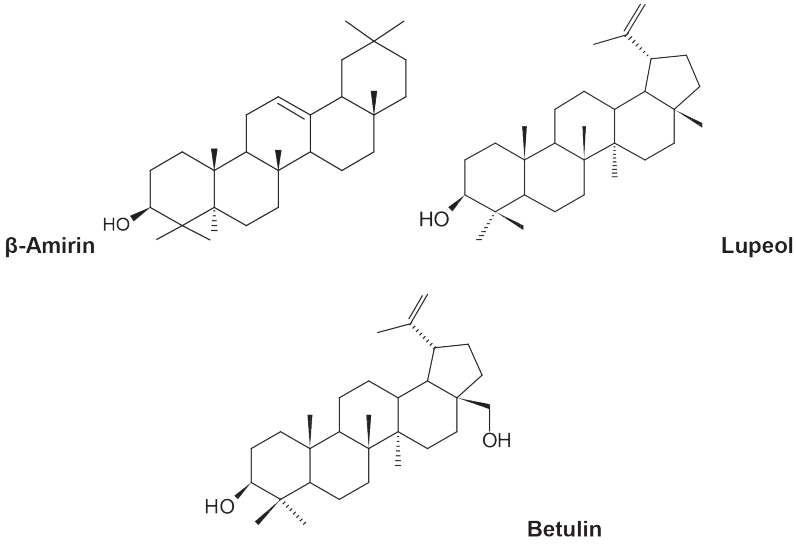
A. hispidissima'nın topraküstü petrol eteri ekstresinin ve bu bitkiden elde edilen triterpenler olan β-amirin, β-amirin asetat, lupeol ve betulinin (Şekil 2) *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacillus thuringiensis*'e karşı antibakteriyel; *Aspergillus niger*, *A. flavus*, *Rhizoctonia phaseoli* ve *Penicillium chrysogenum*'e karşı antifungal etkileri disk difüzyon metodu kullanılarak karşılaştırılmıştır. Bakteriler için referans olarak gentamisin; mantarlar için ise referans olarak mikostatin kullanılmıştır. Petrol eteri fraksiyonu *K. pneumoniae* (İnhibisyon zon çapı;=IZ=14 mm) ve *P. chrysogenum* (IZ=7 mm) e karşı maksimum aktivite göstermiştir. Elde edilen triterpenlerden β -amirin'in *E. coli*' ye karşı; (IZ=16 mm) β -amirin asetatın ise *R. phaseoli*' ye (IZ =10 mm) karşı maksimum aktivite gösterdiği bulunmuştur³⁴.

A. decumbens' ten elde edilen şikoninin, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, ve *Klebsiella pneumoniae*'ya karşı yüksek antibakteriyel etkinlik gösterdiği bulunmuştur³⁵.

Antiviral etki

AIDS tedavisinde yeni, tolerans gelişmemiş ve terapötik indeksi geniş olan ilaç olabilecek maddelerin araştırıldığı bir çalışmada; Çin tıbbında AIDS'e karşı kullanılan ve daha önce yapılan çalışmalarda aseton ekstresinin infekte edilmiş H9 hücrelerinde HIV replikasyonunu engelleyici etkinliği bulunan *Arnebia euchroma*'nın kök *n*-hekzan ekstresinden hareketle aseton ekstresi hazırlanmış ve biyolojik aktivite rehberli çalışılması sonucu en aktif fraksiyonundan kafeik asit tetramer tuzları ve kafeik asit tetramer glukozitlerinin dipotasyum ve potasyum tuzları elde edilmiştir. Bu bileşiklerin anti-HIV etkinlikleri ELISA testi ile araştırılmış ve rabdosiinin monosodyumlu, monopotasyumlu ve rabdosiinin optik izomerinin monosodyumlu türevlerinin sırasıyla EC₅₀ değerleri 2,8, 4 ve 1,5 µg/ml bulunmuştur ve bu durum kafeik asit tetramerlerinin monosodyum ve monopotasyum tuzlarının; glukozlu veya disodyum/dipotasyumlu türevleri ile karşılaştırıldığında en güçlü anti-HIV aktivite gösterdiğini kanıtlamıştır³⁶.

A. euchroma'nın köklerinden elde edilen glikozaminoglukanların (AEG) papillomavirüse karşı etkinliği RT-PCR metodu ile araştırılmıştır.

**Şekil 2**

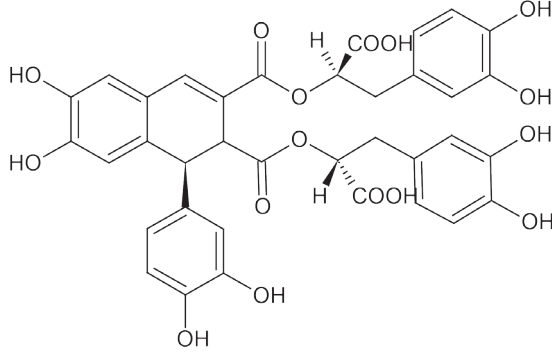
β-amirin, Lupeol ve Betuline ait formüller

Verruka dokularının kullanıldığı bu PCR tekniğinde kontrol grubunda serum fizyolojik çözeltilisi, deney grubunda ise AEG'nin 8 farklı dozu kullanılmıştır. Deney sonuçları AEG'nin anti-HPV etkisinin olduğunu ve en düşük etkili konsantrasyonun 0,781 mg/ml olduğunu göstermiştir³⁷.

Kontraseptif etki

A. euchroma'nın köklerinden izole edilen dipotasyum rabdosiin, potasyum rozmarinat, sodyum rozmarinat ve sodyum ferulatın kontraseptif etkileri incelenmiş ve dipotasyum rabdosiinin yüksek oranda kontraseptif etki gösterdiği bulunmuştur (Şekil 3)³⁸.

A. euchroma'nın glikozaminoglukanlarının (AEG) fare ovaryumundan elde edilen granuloza hücreleri üzerindeki steroidojenez etkisi incelenmiştir. Sonuçlar, ortalama dozlarda AEG'nin insan koriyonik gonadotropinleri muamele edilmiş granuloza hücrelerinde doz bağımlı olarak progesteron ve östradiol üretimini inhibe ettiğini; yüksek dozlarda ise (>3.00 g/L⁻¹) granuloza hücrelerindeki temel progesteron ve estradiol üretimini inhibe ettiğini göstermiştir³⁹.

**Şekil 3**

Rabdosione ait formül

Antioksidan ve Antikolinesteraz İnhibe Edici Aktivite

Arnebia densiflora'nın kök, gövde ve çiçeklerinin kloroform, etil asetat, metanol ve sulu ekstresinin asetilkolinesteraz inhibisyon değeri, ELISA mikropalak okuyucu kullanılarak; antioksidan aktivitesi ise DPPH radikal süpürme testi ve Fe^{+2} -ferrozin test sistemi kullanılarak belirlenmiştir. Sonuçlar, kök metanol ve sulu ekstrelerinin 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de orta derecede DPPH radikal süpürücü etki gösterirken, tüm ekstrelerin standart olarak kullanılan bütilhidroksianisole oranla daha iyi demir iyonu bağlayıcı etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Sadece kök kloroform ekstresi 62,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de asetilkolinesteraza karşı orta derecede inhibisyon göstermiştir⁴⁰.

İmmün Sistem Fonksiyonları Üzerinde Etki

Siklofosamid ile immün supresyonu indüklenmiş farelerde *A. euchroma*'dan elde edilen polisakkaritlerin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar bu polisakkaritlerin timüs ve dalak indekslerini, klerens indeksini ve dalak lenfositlerinin proliferasyonunu artırdığını göstermiştir. *A. euchroma*'dan elde edilen polisakkaritler immün supresyonu gerçekleştirilmiş farelerde önemli ölçüde spesifik ve non- spesifik immünolojik fonksiyonları iyileştirmiştir⁴¹.

Toksisite

A. euchroma'nın akut toksisitesi, bu bitkinin köklerinden hazırlanan petrol eteri, etilasetat, etanol ve su ekstrelerinin fareler üzerinde yapılan

toksisite deneyleriyle araştırılmıştır. Deney sonuçlarına göre petrol eteri, etilasetat, etanol ve su ekstralarında farelerdeki maksimum tolere edilen doz sırası ile 2,0 g/kg, 12,5 g/kg, 19,5 g/kg, ve 23,4 g/kg bulunmuştur. Bu durum UV spektrofometresi ile yapılan şikonin miktar tayini ile paralellik göstermiştir⁴².

A. hispidissima'nın taşıdığı monokrotalin ve ekhimidin adındaki piro-lizidin tip alkaloidlerinden dolayı memelilere hepatotoksik etkili olabileceği öngörülmüştür⁴³.

Sonuç

Dünya üzerinde yaklaşık 2000 türü bulunan Boraginaceae familyasına ait *Arnebia* Forssk. cinsinin biri endemik olmak üzere 5 türü ülkemizde yetişmektedir. Özellikle Uzakdoğu tıbbında sıkça kullanılan, Çin Farmakopesinde kayıtlı türleri bulunan, patentli birçok preparatın terkbine giren bu cins; yıllardır Anadolu'da 'Eyilik' adı ile bilinmekte ve zeytinyağında bekletilmiş kök ve kök kabukları açık yaraların ve kesiklerin tedavisinde kullanılmaktadır. *Arnebia* türlerinin etnofarmakolojideki kullanımının yanı sıra önemli sitotoksik etkilere de sahip olduğunun bulunması ile son yıllarda üzerinde yapılan aktivite çalışmaları artış göstermiştir. Yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar bu türlerin ve bu türlerden elde edilen bileşiklerin önemli antitümoral, anti-enflamatuvar, prostaglandin sentez inhibitörü, antimikrobiyal, antiviral, platelet agregasyonunu inhibe edici, yara iyi edici ve kontraseptif etkileri olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışmada *Arnebia* türleri üzerinde yapılmış olan araştırmaların derlenmesi sonucunda, ülkemizde yetişen türler üzerinde yeterince çalışma bulunmaması nedeniyle, kanser tedavisinde öncü, kanserdeki mekanizması ve etkinliği belirlenmiş bileşikler taşıyan *Arnebia* türlerinin henüz üzerinde çalışma yapılmamış kanser hücrelerinde denenmesinin gerekliliği düşünülmüştür. Ayrıca yara iyi edici aktivite yanında anti-enflamatuvar ve antimikrobiyal etkinliği yüksek olan *Arnebia* türlerinin ve taşıdıkları etkili madde gruplarının yara iyi edici ilaçların bileşiminde yer alabileceği öngörülmüştür.

Özet

Boraginaceae familyasında yer alan *Arnebia* Forssk. cinsi ülkemizde biri endemik 5 tür ile temsil edilmektedir. Halk arasında eyilik otu, kırmızı kök, eğnik, enlik, havaciva olarak da bilinmektedirler. Çalışmamızda, *Arnebia* türlerinin ve bu türlerden elde edilen bileşiklerin daha önce yapılan çalışmalarda belirtilen antitümoral, antiinflamatuvar, prostaglandin sentez inhibitörü, antimikrobiyal, antiviral, platelet agregasyonunu inhibe edici, yara iyi edici ve kontraseptif etkileri derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Arnebia* Forssk., Boraginaceae, Biyolojik Aktivite, Naftokinonlar.

Summary

Usage and Biological Activities of *Arnebia* Forssk. species

The genus *Arnebia*, which belongs to Boraginaceae is represented by 5 species in Turkey as well as one of them is an endemic plant. The roots of this plant were known as “eyilik otu, kırmızı kök, eğnik, enlik, havaciva” in Turkey. In our study; antitumoral, antiinflammatory, prostaglandin synthesis inhibitory, antimicrobial, antiviral, platelet aggregation inhibitory, wound healing and contraceptive effects indicated in the previous studies of *Arnebia* species and compounds isolated from this species have been compiled.

Key Words: *Arnebia* Forssk., Boraginaceae, Biological Activity, Naphthoquinones.

KAYNAKLAR

1. Edmondson, J.R., “*Arnebia* Forssk.” P. H. Davis (Ed.). Flora of Turkey and the Aegean Islands, Edinburgh, Edinburgh University Press, (1978), Cilt VI.
2. Sümbül, S.E.H., “*Arnebia purpurea*” P. H. Davis, Mill R.R. ve Tan K (Eds.). Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Edinburgh, Edinburgh University Press, (1988), Cilt X.
3. Baytop, T. Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün), (2. bs), İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri, (1999).
4. Baytop, T., Türkçe Bitki Adları Sözlüğü, Ankara, Atatürk Kültür, Dil Ve Tarih Yüksek Kurumu, (1994).

5. Shen, C.C., Syu, W.J., Li, S.Y., Lin, C.H., Lee, G.H., Sun, C.M.: Antimicrobial activities of naphthazarins from *Arnebia euchroma*, J. Nat. Prod., 65 (12), 1857-1862, (2002).
6. Salim, M.L., Ammar, H.A., Oriquat, G.A.: Isolation and structure elucidation of 3,6-dihydroxy-2-isovaleryl-1,4-benzoquinone from the roots of *Arnebia decumbens* (Boraginaceae), Bull Fac Sci Cairo Univ, 34, 231-234, (1996)
7. Ramachandrum, R., Ali, M., Mir, S.R.: Andromedane-type derivatives from roots of *Arnebia nobilis*, Orient J Chem, 23, 533-540, (2007).
8. Xu, X., Wang, B., Sun, Z., Zhang, J., Zhang, H.: Chemical constituents from root of *Arnebia euchroma* (Royle) Johnston., Jilin Daxue Xuebao, 48 319-322 (2010).
9. Jain, S.C., Jain, R., Singh, B.: Antimicrobial principles from *Arnebia hispidissima*, Pharm Biol, 41, 231-233, (2003)
10. Hamdard, M.E., Badar, Y., Khan, M.S., Shamsi, M.A.: Revised phytochemical study of *Arnebia hispidissima*, Pak J Pharm Sci, 1988; 1:19-20. Ref: C.A. 109:146300 (1988).
11. Sezik, E., Tabata, M., Yesilada, E., Honda, G., Goto, K., Ikeshiro, Y.: Traditional Medicine in Turkey .1. Folk Medicine in Northeast Anatolia., J. Ethnopharmacol, 35(2), 191-196, (1991).
12. Sezik, E., Yesilada, E., Tabata, M., Honda, G., Takaishi, Y., Fujita, T. ve diğ erleri: Traditional medicine in Turkey .8. Folk medicine in east Anatolia; Erzurum, Erzincan, Agri, Kars, Iğ dir provinces, Econ. Bot, 51(3), 195-211, (1997).
13. Khatoon, S., Mehrotra, B.N., Mehrotra, S.: Pharmacognostic evaluation of ratanjot-*Arnebia nobilis* Rech. F., Natural Product Sciences, 9 (4), 286-290 (2003).. Ref: C.A. 140:258797 (2004).
14. Singh, H.: Importance of local names of some useful plants in ethnobotanical study, Indian J. Tradit. Know., 7(2), 365-370, (2008).
15. Kunwar, R., Nepal, B., Kshhetri, H., Rai, S., Bussmann, R.: Ethnomedicine in Himalaya: a case study from Dolpa, Humla, Jumla and Mustang districts of Nepal. J. Ethnobiology Ethnomedicine, 2(1), 27, (2006).
16. Kashiwada, Y., Bastow, K.F., Lee, K.-H.: Novel lignan derivatives as selective inhibitors of DNA topoisomerase II, Bioorg. Med. Chem. Lett., 5(8), 905-908, (1995).
17. Cui, X.-R., Tsukada, M., Suzuki, N., Shimamura, T., Gao, L., Koyanagi, J. ve diğ erleri: Comparison of the cytotoxic activities of naturally occurring hydroxyanthraquinones and hydroxynaphthoquinones, Eur. J. Med. Chem., 43(6), 1206-1215, (2008).
18. Xiong, W., Luo, G., Zhou, L., Zeng, Y., Yang, W.: *In vitro* and *in vivo* antitumor effects of acetylshikonin isolated from *Arnebia euchroma* (Royle) Johnston (Ruanzicao) cell suspension cultures, Chin. Med., 4, 14, (2009).
19. Wassel, G., El-Menshawi, B., Saeed, A., Mahran, G., El-Merzabani, M.: Screening of selected plants for pyrrolizidine alkaloids and antitumor activity, Pharmazie, 42(10), 709, (1987).
20. Gupta, S.K., Mathur, I.S.: Effect of *Arnebia nobilis* and its naphthoquinones in rat walker carcinosarcoma 256, Indian J. Cancer, 9(1), 50-55 (1972).
21. Li, Q., Chen, H., Lian, Y., Tian, C., Wang, X., Zhang, B., Zheng, Q.: Zhongguo Yiyuan Yaoxue 31(10), 829-832 (2011). Ref. AN. 2011:259553.
22. Yüzbaşıoğ lu, M.: *Arnebia purpurea* S. Erik & H. Sümbül Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, (2010).
23. Maierdan, M., Xu, J., Gulixian, H.: Anti-aging effects of *Arnebia euchroma* (Royle) Johnston extracts in subacute aging mice caused by D-galactose, Xinjiang Yike Daxue Xuebao, 32 (4), 383-386, (2009).

24. Lin, Z. B., Chai, B. L., Wang, P., Guo, Q. X., Lu, F. S., Xiang, G.-Q.: Studies on the anti-inflammatory effect of chemical principle of Zi-Cao [*Arnebia euchroma* (Royle) Johnston., Pei-ching I Hsueh Yuan Hsueh Pao, 12 (2), 101-106, (1980). Ref. C.A. 93:143008 (1980).
25. Kaith, B.S., Kaith, N.S., Chauhan, N.S.: Anti-inflammatory effect of *Arnebia euchroma* root extracts in rats, J. Ethnopharmacol., 55 (1), 77-80, (1996)
26. Singh, B., Sharma, M.K., Meghwal, P.R., Sahu, P.M., Singh, S.: Anti-inflammatory activity of shikonin derivatives from *Arnebia hispidissima*, Phytomedicine, 10(5), 375-380, (2003).
27. Singh, B., Sahu, P.M., Jain, S.C., Singh, S.: Estimation of naphthaquinones from *Arnebia hispidissima* (Lehm.) DC. *in vivo* and *in vitro* antiinflammatory screening, Phytotherapy Research, 18(2), 154-159, (2004).
28. Yao, X.S., Ebizuka, Y., Noguchi, H., Kiuchi, F., Iitaka, Y., Sankawa, U. ve diğerleri: Prostaglandin biosynthesis inhibitors of Nan-shikon, the root of *Arnebia euchroma*, Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu, 26, 134-141, (1983).
29. Yao, X.S., Ebizuka, Y., Noguchi, H., Kiuchi, F., Litaka, Y., Sankawa, U. ve diğerleri: Structure of arnebinol, a new ansa-type monoterpenylbenzenoid with inhibitory effect on prostaglandin biosynthesis, Tetrahedron Lett., 24(23), 2407-2410, (1983).
30. Chang, Y.S., Kuo, S.C., Weng, S.H., Jan, S.C., Ko, F.N., Teng, C.M.: Inhibition of platelet aggregation by shikonin derivatives isolated from *Arnebia euchroma*, Planta Med., 59(5), 401-404, (1993).
31. Kosger, H.H., Ozturk, M., Sokmen, A., Bulut, E., Ay, S.: Wound healing effects of *Arnebia densiflora* root extracts on rat palatal mucosa, Eur. J. Dent., 3(2), 96-99, (2009).
32. Akkol E., Koca, U., Pesin, I., Yilmazer, D., Toker, G., Yesilada, E.: Exploring the wound healing activity of *Arnebia densiflora* (Nordm.) Ledeb. by *in vivo* models, J. Ethnopharmacol., 124(1), 137-141, (2009).
33. Sidhu, G.S., Singh, A.K., Banaudha, K.K., Gaddipati, J.P., Patnaik, G.K., Maheshwari, R.K.: Arnebin-1 accelerates normal and hydrocortisone-induced impaired wound healing, J. Invest. Dermatol., 113(5), 773-781, (1999).
34. Jain, S.C., Jain, R., Singh, B.: Antimicrobial principles from *Arnebia hispidissima*, Pharm. Biol., 41(4), 231-233, (2003).
35. Al-Mussawi, Abdulameer A.: Isolation and identification of Shikonin from *Arnebia decumbens* L. and its antibacterial activity, Journal of Applied Sciences Research, 6(9), 1452-1456 (2010). Ref. CA.154:279313 (2010).
36. Kashiwada, Y., Nishizawa, M., Yamagishi, T., Tanaka, T., Nonaka, G., Cosentino, L.M. ve diğerleri: Anti-AIDS agents, 18. Sodium and potassium salts of caffeic acid tetramers from *Arnebia euchroma* as anti-HIV agents, J. Nat. Prod, 58(3), 392-400 (1995).
37. Deng, Y., Wang, H., Han, L.: Isolation, purification and biological activities of *Arnebia euchroma* glycosaminoglycans, Zhongyaocai, 31(5), 753-756 (2008).
38. Zhen, H., Liao, M., Xuan, L., Guo, J.: Contraceptive constituent from *Arnebia euchroma* (Royle) Johnston. *Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaiifa*, 14(1), 1-4. (2002). Ref. CA.137:152314 (2002).
39. Tang, D., Yan, F., Xu, Y., Zheng, Y.: Effect of *Arnebia euchroma* glycosaminoglycans on steroidogenesis of cultured granulosa cells from rat *in vitro*, Nanchang Daxue Xuebao 50(5), 1-4, (2010). Ref. CA.155:83886 (2010).
40. Orhan, I., Senol, F. S., Koca, U., Ercetin, T., Toker, G.: Evaluation of the antioxidant and acetylcholinesterase inhibitory activities of *Arnebia densiflora* Ledeb., Turk. J. Biol, 35(1), 111-115 (2011).

41. Li, Q., Chen, H., Lian, Y., Tian, C., Wang, X., Zhang, B., Zheng, Q.: Effects of polysaccharides from *Arnebia euchroma* L. on immune functions of mice, *Zhongguo Yiyuan Yaxue Zazhi*, 31(10), 829-832 (2011). Ref. AN 2011:1047947.
42. Dai, B., Zhou, X., Yin, A., Pan, Y., Zou, S.: Determination of shikonin content in *Arnebia euchroma* extracts from four kinds of solvent systems and experimental observation on its acute toxicity, *Zhongguo Zhongyiyao Keji*, 12(3), 168-169 (2005). Ref: C.A. 146:344647 (2006).
43. Wassel, G., El-Menshawi, B., Saeed, A., Mahran, G.: Toxic pyrrolizidine alkaloids of certain boraginaceous plants, *Acta Pharmaceutica Suec.*, 24(4), 199-204 (1987).

