



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI *GENISTA* L. TÜRLERİNİN
TAŞIDIĞI ANTİDİYABETİK ETKİLİ BİLEŞİKLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Ayşe Nur YAZGAN EKİCİ

**FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Betül SEVER YILMAZ**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI *GENISTA L.* TÜRLERİNİN
TAŞIDIĞI ANTİDİYABETİK ETKİLİ BİLEŞİKLERİN
ARAŞTIRILMASI**

Ayşe Nur YAZGAN EKİCİ

**FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Betül SEVER YILMAZ**

**Bu araştırma 15B0237002 proje numarası ile Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Müdürlüğü tarafından desteklenmiştir.**

ANKARA

2021

Etik Beyanı

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Türkiye'de Yetişen Bazı *Genista* L. Türlerinin Taşıdığı Antidiyabetik Etkili Bileşiklerin Araştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlâk ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ayşe Nur YAZGAN EKİCİ

Tarih: 07/01/2021

İmza:

KABUL VE ONAY



İÇİNDEKİLER

Etik Beyanı	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xiii
Çizelgeler	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Diyabet	7
1.1.1. Tip 1 Diyabet	8
1.1.2. Tip 2 Diyabet	8
1.1.3. Antidiyabetik Etkinin Değerlendirilmesi	9
1.2. Alkaloidler	11
1.2.1. Alkaloidlerin Genel Özellikleri	11
1.2.2. Alkaloidlerin Sınıflandırılması	11
1.2.2.1. Kinolizidin Alkaloidleri	11
1.2.2.1.1. Kinolizidin Alkaloidlerinin Biyosentezi	12
1.2.2.1.2. Kinolizidin Alkaloidlerinin Toksisitesi	14
1.2.2.1.3. Kinolizidin Alkaloidlerinin Biyolojik Aktiviteleri	16
1.2.2.1.4. Kinolizidin Alkaloidlerinin Ekstraksiyon Yöntemleri	17
1.2.2.1.5. Kinolizidin Alkaloidlerinin Analiz Yöntemleri	17
1.2.2.1.6. Kinolizidin Alkaloidlerinin Yapı Tayini Yöntemleri	18
1.2.2.2. Spartein	18
1.2.2.3. Anagirin	20
1.3. <i>Genista</i> L. Türlerinin Botanik Özellikleri	20
1.3.1. Bitkinin Sistematikteki Yeri	20
1.3.2. Fabaceae Familyasının Genel Özellikleri	21
1.3.3. Genisteae Tribusunun Genel Özellikleri	22
1.3.4. <i>Genista</i> Cinsinin Özellikleri	22
1.3.5. Türkiye’de Yetişen <i>Genista</i> Türlerinin Tayin Anahtarı	23
1.3.6. Çalışılan Türlerin Botanik Özellikleri	25
1.3.6.1. <i>Genista albida</i> Willd.	25
1.3.6.2. <i>Genista aucheri</i> Boiss.	26
1.3.6.3. <i>Genista sessilifolia</i> DC. (= <i>Genista trifoliolata</i> Janka)	27
1.3.6.4. <i>Genista tinctoria</i> L.	28
1.3.7. Türkiye’de Yetişen <i>Genista</i> Türlerinin Yayılışları	29
1.4. <i>Genista</i> Türleri Üzerinde Yapılan Kimyasal Çalışmalar	30
1.4.1. Flavonoidler	30
1.4.1.1. İzoflavonoidler	44
1.4.2. Alkaloidler	56

1.4.3. Uçucu Bileşikler	67
1.4.4. Saponinler	71
1.4.5. Tanenler	78
1.4.6. Diğer Bileşikler	79
1.5. <i>Genista</i> Türleri Üzerinde Yapılan Aktivite Çalışmaları	84
1.5.1. Antioksidan Aktivite	84
1.5.2. Antimikrobiyal Aktivite	89
1.5.3. Antikanser Aktivite	92
1.5.4. Hipoglisemik Aktivite	95
1.5.5. Hepatoprotektif Aktivite	96
1.5.6. Antienflamatuvar Aktivite	98
1.5.7. Antitirozinaz Aktivite	99
1.5.8. Östrojenik Aktivite	99
1.5.9. Analjezik Aktivite	100
1.5.10. İnsektisit Aktivite	100
1.5.11. Diğer Aktiviteler	100
2. GEREÇ VE YÖNTEM	
2.1. Gereç	103
2.1.1. Bitkisel Materyal	103
2.1.2. Kimyasal Maddeler, Cihazlar ve Gereçler	108
2.1.3. Deney Hayvanları	109
2.2. Yöntem	110
2.2.1. Fitokimyasal Çalışmalar	110
2.2.1.1. Ekstraksiyon Çalışmaları	110
2.2.1.1.1. Metanollü Total Ekstrelerin Hazırlanması	110
2.2.1.1.2. <i>n</i> -Hekzan, Kloroform, Etil Asetat ve Sulu Ekstrelerin Hazırlanması	111
2.2.1.2. Kromatografik Çalışmalar	112
2.2.1.2.1. Kolon Kromatografisi	112
2.2.1.2.1.1. Silikajel Kolonun Hazırlanması	112
2.2.1.2.1.2. Ekstrenin Kolona Uygulanması	112
2.2.1.2.1.3. Ekstrenin Fraksiyonlandırılması	113
2.2.1.2.1.4. Sefadeks Kolonun Hazırlanması	114
2.2.1.2.1.5. Fraksiyonların Sefadeks Kolona Uygulanması	114
2.2.1.2.2. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi	115
2.2.2. İzole Edilen Bileşiklerin Yapı Tayini	116
2.2.2.1. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi	116
2.2.2.2. Kütle Spektroskopisi (MS)	117
2.2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	117
2.2.3.1. Deney Hayvanları	118
2.2.3.2. Test Numunelerinin Hazırlanması	118
2.2.3.3. Antidiyabetik Aktivite Tayini	118
2.2.3.4. Deney Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	120
3. BULGULAR	
3.1. Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular	121
3.1.1. Ekstraksiyon Çalışmalarına Ait Bulgular	121
3.1.1.1. Metanollü Total Ekstrelerle İlgili Bulgular	121

3.1.1.2. <i>n</i> -Hekzan, Kloroform, Etil Asetat ve Sulu Ekstrelerle İlgili Bulgular	121
3.1.2. Kromatografik Bulgular	124
3.1.2.1. Kolon Kromatografisi Bulguları	124
3.1.2.1.1. Silikajel Kolon Kromatografisi Bulguları	124
3.1.2.1.2. Sefadeks Kolon Kromatografisi Bulguları	124
3.2. İzole Edilen Bileşiklerin Yapı Tayini Bulguları	126
3.2.1. A1 Bileşiğinin Yapı Tayini Bulguları	126
3.2.2. U1 Bileşiğinin Yapı Tayini Bulguları	135
3.3. Biyolojik Aktivite Çalışmalarına Ait Bulgular	144
4. TARTIŞMA	153
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	162
ÖZET	164
SUMMARY	165
KAYNAKLAR	166
EKLER	181
Ek-1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Raporu	181
ÖZGEÇMİŞ	183

ÖNSÖZ

Tıbbi bitkilerin ve bitkisel ilaçların kullanımı asırlık bir gelenek olmakla birlikte modern tıpta meydana gelen son gelişmelere rağmen hastalıklara karşı doğal ürünlerin kullanımı dünya çapında tercih edilmektedir. Geleneksel tıp dünyanın her bölgesinde popülerdir ve kullanımı gelişmiş ülkelerde bile hızla artmaktadır. Özellikle halkın eğitilmiş kesimi ile sağlık profesyonellerinin bitkilerin tıbbi kullanımlarına karşı ilgileri artmaktadır.

Son yıllarda araştırmacılar, tamamlayıcı ve destekleyici tedavilerden olan bitkisel ilaçlara ve bitkisel kaynaklardan ilaç keşfine odaklanmıştır. Doğal kaynaklardan etkin madde elde etmek amacıyla bitki seçimi yöntemlerinden biri olan etnomedikal yöntemde bu seçim, tamamen o bitkinin tıbbi kullanımına ilişkin edinilen bilgilere dayanmaktadır.

Tez konusu olarak seçtiğimiz *Genista* L. türleri arasında, özellikle *Genista tinctoria* L., çeşitli referans kitaplarında (Alman Homeopati Farmakopesi ve PDR Bitki Monografıları gibi) adı geçen tıbbi bir bitkidir. *Genista* türleri halk arasında çeşitli amaçlarla kullanılmasının yanı sıra dünyada hipoglisemik amaçla da kullanılmaktadır. Ancak konuyu fitokimyasal bakımdan bilimsel temellere oturtmayı amaçlayan, yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Ülkemiz, halk hekimliğinde de geniş bir kullanım yeri bulan son derece zengin ve çeşitli bitki örtüsüne ve çok sayıda endemik türe sahiptir. Bu özellikler dünyada halk arasında kullanılan ve ülkemizde yetişen bitkilerin araştırma konusu olarak seçilmesinin, farmakognozi açısından önemini göstermektedir.

Bu çalışma sonucunda, bitkinin hipoglisemik etkisinin kanıtlanması yeni geliştirilecek antidiyabetik ilaçların hazırlanmasında hareket noktası olacaktır.

Tez çalışmamın yanı sıra her konuda bana karşı gösterdiği rehberlik, sabır, destek ve değerli katkılarından dolayı danışman hocam Prof. Dr. Betül SEVER YILMAZ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bitkisel materyalin toplanması ve teşhisi esnasında yoğun programında bana vakit ayıran Gazi Üniversitesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hayri DUMAN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Antidiyabetik aktivite çalışmalarının gerçekleştirilmesinde büyük katkı sağlayan İzmir Bakırçay Üniversitesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK'e ve Dr. Öğr. Üye. N. İpek KIRMIZI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarlarından yararlanmamı sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığı ile NMR analizlerinin gerçekleştirilmesindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Hakan GÖKER'e teşekkürü bir borç bilirim.

İzole edilen bileşiklerin yapı tayinini gerçekleştiren ve ihtiyaç duyduğum her anda bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. Özlem BAHADIR ACIKARA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca laboratuvarımızın tüm olanaklarından faydalanmamı sağlayan ve destekleriyle yanımda olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. H. Gülçin SALTAN İŞCAN'a, tüm Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın başından sonuna kadar her anımda yanımda olan biricik eşim İnş. Yük. Müh. Anıl EKİCİ'ye verdiği destek ve sevgisinden ötürü minnettarım.

Doktora çalışmam esnasında 15B0237002 numaralı Bağımsız Proje kapsamında bana maddi destek sağlayan Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatrlğne teşekkür ederim.



SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
ABTS	2,2-azino-bis-3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit
AEF	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbariumu
AgNO ₃	Gümüş Nitrat
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
AlCl ₃	Alüminyum klorür
ALT	Alanin-Aminotransferaz
ALP	Alkalin Fosfataz
AST	Aspartat-Aminotransferaz
β	Beta
BAYF	Biyolojik Aktivite Yönlendirmeli Fraksiyonlama
BFA	Bisfenol A
BHA	Bütil Hidroksi Anisol
BHT	Bütil Hidroksi Toluen
°C	Celsius (santigrat derece)
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
CH ₂ Cl ₂	Dikolorometan
cm	Santimetre
COSY	Correlation Spectroscopy
COX	Siklooksijenaz
CYP2D6	Sitokrom P450 2D6 enzimi
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
dk	Dakika
dL	Desilitre
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
DPPH	1,1-difenil-2-pikrilhidrazil

DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DW	Dry Weight (Kuru Ağırlık)
FID	Flame Ionization Detector (Alev İyonlaşma Dedektörü)
FRAP	Ferric Reducing Antioxidant Power
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HPLC/DAD	High Performance Liquid Chromatography/Diode Array Detector
IAPP	Adacık Amiloid Polipeptidi
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IR	İnfrared
İK ₅₀	<i>In vitro</i> testlerde %50 inhibisyon oluşturan konsantrasyon
İMÜ-HADYEK	İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu
i.p.	İntraperitoneal
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
γ	Gama
g	Gram
GAE	Gallik Asit Eşdeğeri
GC	Gaz Kromatografisi
GK-KS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
GSE	<i>G. saharae</i> sulu ekstresi
GT	<i>G. tinctoria</i> herba ekstresi
H ₂ SO ₄	Sülfürik asit
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
KA	Kinolizidin Alkaloidleri
KE	Kersetin Eşdeğeri
kg	Kilogram
KK	Kolon Kromatografisi
KPF	Klorpirifos-etil
KS	Kütle Spektrometresi
LC/MS	Liquid Chromatography/Mass Spectrometry
LD ₅₀	Letal Doz (testlerde deneklerin %50'sini öldüren konsantrasyon)
LFLC	Likoflavon C

m	Metre
M	Molar
MAPK	Mitogen-activated Protein Kinase
MDA	Malondialdehit
MeOD	Dötorometanol
MeOH	Metanol
µg	Mikrogram
mg	Miligram
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
µL	Mikrolitre
mL	Mililitre
mm	Milimetre
MN	Mikronükleus
MOS	Margin of Safety (Güvenlik Marjı)
MP	Metilparaben
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NH ₄ OH	Amonyum hidroksit
nm	Nanometre
NO	Nitrik Oksit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
·OH	Hidroksil radikali
ORAK	Oksijen radikali emme kapasitesi
Ort±SHO	Ortalama±Standart Hata Ortalaması
PDR	Physicians Desk Reference
PİTK	Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi
PPARγ	Peroksitom Çoğaltıcı ve Aktive Edici Reseptör
R _f	Retention factor (retansiyon faktörü)
sp.	Tür
SSCB	Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği
ssp.	Alttür

STZ	Streptozotosin
syn.	Sinonim
TBARS	Thiobarbituric Acid-Reactive Substances
TDI	Tolerable Daily Intake (Tolere Edilebilir Günlük Alım Miktarı)
TEAK	Troloks Eşdeğeri Antioksidan Kapasite
TGF β	Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TOCSY	Total Correlation Spectroscopy
UFLC-DAD	Ultra-Fast Liquid Chromatography coupled to Diode Array Detector
UV	Ultraviyole
v.a.	Vücut Ağırlığı
var.	Varyete
YPSK	Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Kinolizidin halkası	12
Şekil 1.2. Bitkilerde sekonder metabolizma ve amino asit türevlerinin oluşumu (Aniszewski, 2007)	13
Şekil 1.3. Kinolizidin alkaloidlerinin oluşumu (Aniszewski, 2007)	14
Şekil 1.4. <i>G. albida</i> genel görünüm	25
Şekil 1.5. <i>G. aucheri</i> genel görünüm	26
Şekil 1.6. <i>G. sessilifolia</i> genel görünüm	27
Şekil 1.7. <i>G. tinctoria</i> genel görünüm	28
Şekil 1.8. <i>Genista</i> türlerinde bulunan bazı flavonoidler	36
Şekil 1.9. <i>Genista</i> türlerinde bulunan bazı izoflavonoidler	49
Şekil 1.10. <i>Genista</i> türlerinde bulunan bazı alkaloidler	61
Şekil 1.11. <i>Genista</i> türlerinde bulunan bazı uçucu bileşikler	69
Şekil 1.12. <i>Genista</i> türlerinde bulunan bazı saponinler	72
Şekil 1.13. <i>Genista</i> türlerinde bulunan diğer bazı bileşikler	83
Şekil 2.1. <i>G. albida</i> (AEF 26911)	104
Şekil 2.2. <i>G. aucheri</i> (AEF 26912)	105
Şekil 2.3. <i>G. sessilifolia</i> (AEF 26913)	106
Şekil 2.4. <i>G. tinctoria</i> (AEF 26914)	107
Şekil 2.5. <i>G. aucheri</i> toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu ekstrenin biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama, saflaştırma ve izolasyon basamakları	116
Şekil 3.1. <i>G. aucheri</i> toprak üstü kısımlarından dört farklı polaritedeki ekstrenin hazırlanışı	123
Şekil 3.2. <i>G. aucheri</i> metanol ekstresinden izole edilen bileşikler ve izolasyon şeması	125
Şekil 3.3. A1 bileşiğinin izolasyon şeması	127
Şekil 3.4. A1 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	128
Şekil 3.5. A1 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	129
Şekil 3.6. A1 bileşiğinin HSQC spektrumu	130
Şekil 3.7. A1 bileşiğinin HMBC spektrumu	131

Şekil 3.8. A1 bileşiğinin COSY spektrumu	132
Şekil 3.9. A1 bileşiğinin TOCSY spektrumu	133
Şekil 3.10. A1 bileşiğinin yapısıyla ilgili bulgular	134
Şekil 3.11. U1 bileşiğinin izolasyon şeması	136
Şekil 3.12. U1 bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	137
Şekil 3.13. U1 bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	138
Şekil 3.14. U1 bileşiğinin HSQC spektrumu	139
Şekil 3.15. U1 bileşiğinin HMBC spektrumu	140
Şekil 3.16. U1 bileşiğinin COSY spektrumu	141
Şekil 3.17. U1 bileşiğinin TOCSY spektrumu	142
Şekil 3.18. U1 bileşiğinin yapısıyla ilgili bulgular	143

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Spartein içeren bazı bitkiler (Aronson, 2016)	18
Çizelge 1.2. Türkiye’de yetişen <i>Genista</i> türlerinin yayılışları	30
Çizelge 1.3. <i>Genista</i> türlerinde bulunan flavonoidler	31
Çizelge 1.4. Türkiye’de yetişen <i>Genista</i> türlerinde bulunan flavonoidler	33
Çizelge 1.5. <i>Genista</i> türlerinde bulunan izoflavonoidler	45
Çizelge 1.6. Türkiye’de yetişen <i>Genista</i> türlerinde bulunan izoflavonoidler	47
Çizelge 1.7. <i>Genista</i> türlerinde bulunan bazı alkaloidler	57
Çizelge 1.8. Türkiye’de yetişen <i>Genista</i> türlerinde bulunan bazı alkaloidler	59
Çizelge 2.1. <i>Genista</i> türlerinin toplandığı lokaliteler	103
Çizelge 2.2. Çalışmada kullanılan çözücüler	108
Çizelge 2.3. Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar	108
Çizelge 2.4. Çalışmada kullanılan çözücü sistemleri	109
Çizelge 2.5. Fitokimyasal çalışmalarda kullanılan cihazlar	109
Çizelge 2.6. Biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılan gereçler	109
Çizelge 2.7. <i>G. aucheri</i> sulu ekstresinin fraksiyonlandırılmasında kullanılan çözücü oranları	113
Çizelge 2.8. İTK profillerinin benzerliğine göre birleştirilen fraksiyonlar	113
Çizelge 2.9. Hipoglisemik etkinin ölçümünde kullanılan deney grupları	119
Çizelge 3.1. <i>Genista</i> türlerinden hazırlanan kuru ekstrelerin miktarları ve yüzde verimleri	121
Çizelge 3.2. <i>G. aucheri</i> ’den büyük ölçekte hazırlanan dört farklı polaritedeki ekstrenin miktarları	122
Çizelge 3.3. A1 bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR bulguları	134
Çizelge 3.4. U1 bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR bulguları	143
Çizelge 3.5. <i>Genista</i> türlerinden hazırlanan ekstrelerin antidiyabetik aktivite bulguları	145
Çizelge 3.6. <i>G. aucheri</i> ’den elde edilen dört farklı polaritedeki ekstrenin antidiyabetik aktivite bulguları	147
Çizelge 3.7. Birleştirilen fraksiyonlardan hazırlanan test numunelerinin antidiyabetik aktivite bulguları	150
Çizelge 3.8. İzole edilen bileşiklerin antidiyabetik aktivite bulguları	151

1. GİRİŞ

Genista L. (Fabaceae), esas olarak Akdeniz bölgesinde dağılım gösteren ancak aynı zamanda Batı ve Orta Avrupa'nın çoğunda temsil edilen ve eski SSCB'nin (Sovyet Sosyalist Cumhuriyetler Birliği) güneydoğusu, Türkiye, Suriye ve Afrika'ya kadar uzanan; 90'dan fazla tür, 200 civarında takson içeren dikenli ve dikensiz çok yıllık çalılardan oluşan geniş bir cinstir (Dinç ve Bağcı, 2018 ve Kacem ve ark., 2016). *Genista* cinsi Türkiye'de 14 tür ve 2 alttür olmak üzere, toplam 15 taksonla temsil edilmektedir. Bunlardan beşi ülkemiz için endemiktir (Davis ve ark., 1988; Duran ve Dural, 2003; Gibbs, 1970 ve Güner, 2012).

Genista türleri, Akdeniz çevresi ülkelerinde solunum yolu hastalıklarının tedavisi (Bouchouka ve ark., 2012), kan şekerini düşürücü (Edwards ve ark., 2006), ağrı kesici, antiinflamatuvar (Agelet ve Vallès, 2003), ağız ve boğaz antiseptiği, safra salımını azaltma ve sindirimi geciktirme (Venditti ve ark., 2019) gibi çeşitli tıbbi amaçlarla yaygın olarak kullanılmaktadır.

Fabaceae familyasına ait birçok cins gibi *Genista* türleri de, fitokimyasal ve özellikle hipoglisemik (Rauter ve ark., 2005 ve Rauter ve ark., 2009), antiinflamatuvar, antiülser, spazmolitik, farklı insan kanser hücreleri türlerine karşı sitotoksik (Rigano ve ark., 2009 ve Rigano ve ark., 2010) ve tiroit bezi üzerine etkileri gibi biyolojik özellikleri nedeniyle son zamanlarda araştırmacıların dikkatini çekmektedir (Boutaghane ve ark., 2013). Ayrıca cinse ait bitkilerin özellikle antioksidan ve fitoöstrojenik etki gibi çoklu farmakolojik aktiviteye sahip etken maddeleri yüksek oranda içermeleri, koruyucu hekimlikte kullanım potansiyellerine dikkati çekmektedir (Rojas-Estevez ve ark., 2014). Cinsin sahip olduğu terapötik özellikler arasında anti-gut (Rigano ve ark., 2009) ve böbrek taşları üzerine etkiler (Sebaihi-Harzoun ve ark., 2018) de bulunmaktadır. Literatür araştırmaları sonucunda bazı *Genista* türlerinin laksatif ve idrar söktürücü özellikler gösterdiği bulunmuştur (Kacem ve ark., 2016). Eski tarihli birkaç çalışmada *Genista* türlerinden elde edilen

ekstrelerin vazokonstriktör ve hiperglisemik etkide olduğu bilgisi kayıtlıdır (Kök, 2008).

Genista cinsine ait bitkilerin iyi bir fenolik bileşik kaynağı olduğu ve ana etken madde olarak hipoglisemik, antienflamatuvar, antiülser, spazmolitik ve antioksidan (Rigano ve ark., 2009) etkilere sahip olan izoflavonlar taşıdığı bilinmektedir (Sebaihi-Harzoun ve ark., 2018). Cinsine ait bitkilerin uçucu yağ bileşimi ile ilgili çok az sayıda fitokimyasal çalışma bulunmasına karşılık bu yağın antimikrobiyal (Lograda ve ark., 2012) ve antifungal aktivite ile birlikte M14 insan melanom hücrelerine karşı antiproliferatif etki (Rigano ve ark., 2010) gösterdiği bilinmektedir (Kacem ve ark., 2016).

Kuzey Afrika'ya endemik olan *Genista ferox* Poir. önemli ölçüde diüretik, anti-gut ve antiromatizmal etkilere sahiptir ve ayrıca lenf bezi tüberkülozunun tedavisinde kullanılmaktadır (Sebaihi-Harzoun ve ark., 2018). *Genista tinctoria* L., UV ışığına karşı koruyucu bir etki göstermiş ve melanom hücrelerinin gelişimini *in vitro* ortamda inhibe etmiştir (Rigano ve ark., 2009). Bu bitki, taşıdığı en önemli izoflavonu ve aktif bileşeni olan genistein nedeniyle fitoöstrojenik (Łuczkiwicz ve Głód, 2003), antioksidan ve tiroit bezi üzerine etki göstermektedir (Rigano ve ark., 2009). Ayrıca genistein, prostat kanserinin gelişimi ve metastazın kontrol altına alınmasında etkili bulunmuştur (El Touny ve Banerjee, 2009). *Genista rumelica* Velen.'dan elde edilen flavonoit karışımı da östrojenik ve antiülser (Rainova ve ark., 1988) aktivite göstermiştir (Kök, 2008).

G. tinctoria'nın odunsu olmayan gövdeleri ile yaprak ve çiçekleri (herbası) halk hekimliğinde kullanılmaktadır. Bitkiden hazırlanan preparatlar diüretik ve kolagog aktivite göstermektedir. Bitki mesane rahatsızlıkları, kabızlık, bağırsak bozuklukları, kanama, karaciğer ve safra kesesi hastalıkları ile anjiyonöroz ve migrende sedatif ve damar genişletici olarak kullanılır. *G. tinctoria*'nın taze toprak üstü kısımlarının ekstresi homeopatide kullanılmaktadır. Bitkinin herbasından hazırlanan ticari preparatlar tiroit rahatsızlıklarında (tiroidin analogu olarak)

kullanılmaktadır (Vladimirova ve Georgiyants, 2013). Bilimsel araştırmalar kullanımının güvenli olduğunu henüz kanıtlamamış olmasına rağmen bitkinin ekstreleri kırıkları, tvmrleri ve açık yaraları iyileştirmeye yardımcı olmak için de kullanılmıştır (Kimberley, 2015). İnan'ın Kirman şhrinin gneyinde geleneksel olarak kullanılan 115 bitkinin araştırıldığı etnofarmakolojik bir çalışmada, *G. tinctoria*'nın bvlgede en çok kullanılan 2. bitki olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bitkiye Farsçada 'Ranginzard' adı verilmekte olup toprak vstv kısımları dekoksion halinde oral yolla mide rahatsızlıklarında, karın ağırlarında ve ishalde kullanılmaktadır (Sadat-Hosseini ve ark., 2017). *G. tinctoria* dekoksion halinde bvbrek rahatsızlıklarında kullanılmaktadır. Ayrıca terletici olarak ve karında su toplanması durumlarına kullanılabilir (Sentkowska ve ark., 2016). *G. tinctoria* katartik ve emetik ozelliklere sahiptir ve iekli dal uçları ile tohumları da tıbbi olarak kullanılmıştır. Toz edilmiş tohumlar hafif pvgatif etki gvstermekle birlikte bitkiden hazırlanan dekoksion su toplanmasına karşı tıbbi olarak kullanılmış; gut ve romatizmada etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bitkinin yakılmasıyla elde edilen kvller ise vdem ve başka rahatsızlıklarda ilaç olarak kullanılan alkali bir tuz meydana getirmektedir. On dvrdvncv yvzyılda bitki svpvrge olarak kullanılmasının yanı sıra, '*Unguentum geneste*' denilen bir merhem yapımında kullanılmıştır (Rigano ve ark., 2009). Bitkinin toprak vstv kısımları infvzyon şeklinde Bulgaristan'da divretik ve laksatif amaçla; tohumları ise İtalya'da yine aynı şekilde aynı amaçlara ek olarak emetik amaçla da kullanılmaktadır (Leporatti ve Ivancheva 2003).

Portekiz'e endemik olan *Genista tenera* (Murray) Kuntze'nın toprak vstv kısımlarından hazırlanan infvzyon yerel halk tarafından diyabet tedavisinde kullanılmaktadır (Rauter ve ark., 2009). *Genista tridentata* L.'nin kvk ve çiçekleri de yine aynı vlkede infvzyon ve dekoksion halinde geleneksel olarak gastrointestinal ve boşaltım sistemi rahatsızlıklarında, diyabette, tansiyon dvşvrcvc, yatıştırıcı ve kanı temizleyici olarak, cilt yaralanmalarında ve hazımsızlıkta; bitkinin yapraklarından elde edilen infvzyon ise İşpanya'da divretik amaçla kullanılmaktadır. Ayrıca bitkinin *Mentha pulegium* L., *Helichrysum stoechas* (L.) Moench ve *Papaver rhoeas* L.'la karıştırılmasıyla elde edilen bir tıbbi içecek, solunum sistemi

problemlerine karşı kullanılmaktadır (Pinela ve ark., 2017). İtalya'nın Sardunya Adası'nda yetişen *Genista corsica* (Loisel.) DC.'nin taze çiçeklerinden hazırlanan infüzyon cilt yaralarında dezenfektan olarak kullanılır (Serrilli ve ark., 2010). Güneydoğu İspanya'nın tıbbi bitkilerinin araştırıldığı bir çalışmada *Genista ramosissima* (Desf.) Poir. kök, çiçek ve tomurcuklarının romatizmada; *Genista scorpius* (L.) DC.'un toprak üstü kısımlarının ise yine antiromatizmal, tonik olarak, göz enflamasyonunda ve hipertansiyonda kullanıldığı bildirilmiştir (Bello ve ark., 1995 ve Bremner ve ark., 2009). *Genista anglica* L. ve *Genista germanica* L. İtalya'da diüretik olarak, guta ve böbrek taşlarına karşı kullanılır. Ayrıca *G. anglica* toprak üstü kısımlarından hazırlanan dekoksasyon, ülser tedavisinde kullanılmaktadır (Guarrera ve Lucia, 2007). Avrupa'da 16. ve 17. yüzyılda romatizmal rahatsızlıklarda kullanılmış bitkilerin araştırıldığı bir çalışmada *G. germanica*'nın dâhilen ve haricen kullanıldığı bulunmuştur. Ayrıca bu tarihi kayıtlarda, bitkinin tohumlarının gut yapan zararlı maddeleri uzaklaştırdığı ve bitkinin birkaç gün boyunca içinde bekletildiği sirkenin kalça ağrılarına karşı içildiği bildirilmiştir (Adams ve ark., 2009). *Genista saharae* Coss. & Durieu Sahra Çölü'ne özgü tıbbi bir çalıdır. Geleneksel olarak yerliler tarafından idrar söktürücü özelliğinden dolayı çeşitli hastalıklara ve solunum sistemi rahatsızlıklarına karşı bitkisel tedavi olarak kullanıldığı bilinmektedir (Bouchouka ve ark., 2012). Cezayir-Fas'a endemik olan *Genista quadriflora* Munby, göçebe topluluklar tarafından cilt problemlerinde, gastrointestinal hastalıkların tedavisinde ve hiperglisemiyi kontrol altına almak için kullanılmaktadır (Baali ve ark., 2014 ve Miara ve ark., 2018). Yapılan etnofarmakolojik araştırmalar, Kuzey Afrika'ya endemik olan *G. ferox*'un toprak üstü kısımlarının infüzyon şeklinde diüretik, antienflamatuvar ve anti kanser amaçlarla (Sebaihi-Harzoun ve ark., 2018); *Genista raetam* Forssk.'ın yapraklarından hazırlanan dekoksasyonun ise yanık tedavisinde, lapanın da özellikle hayvanlardaki kırıkların tedavisi için Ürdün'de sık kullanıldığını ortaya koymuştur (Hudaib ve ark., 2008). İspanya'da yetişen *Genista balansae* (Boiss.) Rouy'nin toprak üstü kısımlarının losyon halinde topikal olarak antialjik ve antienflamatuvar amaçla semptomatik tedavide kullanıldığı kayıtlıdır (Agelet ve Vallès, 2003).

Ülkemizde Batı Akdeniz bölgesinde ‘boyacı katırtırnağı’ olarak bilinen *G. tinctoria* çiçeklerinin infüzyon şeklinde diüretik, pürгатif ve diyaforetik amaçlarla vücut detoksifikasyonunda kullanıldığı bilinmektedir (Fakir ve ark., 2009). *Genista januensis* ssp. *lydia* (Boiss.) Kit Tan & Ziel. kusma ve ishal ilaçlarının yapımında kullanılmaktadır (Gülen İşgör, 2006). Hatay’da kullanılan tıbbi bitkilerle ilgili yapılan bir etnobotanik çalışmada *G. januensis* ssp. *lydia*’nın ‘katırtırnağı’ olarak bilindiğı ve çiçek saplarının dekoksiyon halinde oral olarak (plasentayı atmak için) uterus kasılmasını stimüle etme amaçlı, sistite ve böbrek taşlarına karşı kullanıldığı bildirilmiştir (Güzel ve ark., 2015). *Genista albida* Willd. herba ve sürgünlerinin Güdül (Ankara) ve çevresinde, kurutulup toz haline getirildikten sonra süzme balla karıştırılıp her sabah 1 yemek kaşığı yenerek veya haşlayıp suyu içilerek boğaz kanseri tedavisinde kullanıldığı kaydedilmiştir (Elçi ve Erik, 2006).

Genista türleri üzerinde yapılan fitokimyasal analizler daha çok fenolik bileşikler, özellikle flavonoid ve izoflavonoidler ile kinolizidin alkaloidleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Genisteeae tribusunun ayırt edici özellikleri; yüksek izoflavon konsantrasyonuna sahip olmaları, lökoantosiyanidinlerin bulunmaması, glikoflavonların varlığı ve flavonollerden ziyade daha çok flavon (özellikle luteolin) taşımalarıdır (Harborne, 1969). Cinsi tanımlayan en önemli izoflavonoidler olan daidzein, genistein ve izoprünetin ile birlikte kinolizidin alkaloidleri, cinsin kemotaksonomik belirteçleri olarak belirlenmiştir (Erdemoğlu ve ark., 2009). Bu cinse ait bitkilerin taşıdığı flavonoid (Meriane ve ark., 2014 ve Serrilli ve ark., 2010), izoflavon (Tümová ve ark., 2014) ve flavonoller genellikle *O*-, bazen de *C*- atomundan glikozile türevlerdir. *Genista* türlerinin taşıdığı diğer alkaloid türevleri ise dipiperidin (*N*-metilamodendrin) (Tosun ve ark., 1987c) ve tetrahidroizokinolin (kalikotomin) (Tosun ve ark., 1986) alkaloidleridir (Kacem ve ark., 2014). Ayrıca bu cinse ait bitkilerde saponin (Boutaghane ve ark., 2013), uçucu yağ (Lograda ve ark., 2011), sabit yağ, tanen ve müsilaj bulunduğu da bildirilmiştir (Kök, 2008).

G. tinctoria, PDR Bitki Monografı’na (2007) kayıtlıdır. Bu kayıtlarda bitkinin tüm kısımlarının tıbbi amaçlarla kullanımlarının bulunduğu belirtilmiştir. *G. tinctoria* yeşil yapraklarının öğütülmesiyle elde edilen drogdan her su bardağı için

1 çay kaşığı alınarak hazırlanan infüzyonun günde 1-2 bardak içilmesiyle temizleyici, katartik, diüretik, pürгатif ve emetik etki elde edildiği; kalp atış hızını arttırdığı, kan damarlarının duvarlarını güçlendirdiği, böbrek kan dolaşımını uyardığı ve metabolizmayı etkilediği belirtilmiştir. Drogun eski zamanlarda pürгатif olarak ve mesane taşlarının düşürülmesinde; ayrıca sindirim bozuklukları ve gutta kullanılması ise bilimsel olarak kanıtlanmamış kullanım şekilleri adı altında kayıtlıdır. İnfüzyonun içilmesini takiben nefesin derinleştiği, bel ve pelvik bölgedeki ağrıların giderildiği belirtilmiştir. Drogun belirlenen terapötik dozda uygun şekilde kullanımı sonucunda herhangi bir sağlık riski ya da yan etki kaydedilmemiştir. Doz aşımı, ishale ve sistin zehirlenmesi belirtilerine neden olabilir. Anagirin, hayvan deneylerinde teratojenik etki göstermiştir. Hamilelik sırasında kullanılmamalıdır.

Genista türlerinin ilginç bir tarihi olmakla birlikte cinse ait ilk kayıt 1859 yılına aittir (Janka, 1859). Bu türe ait bitkiler geçmişten beri çoğunlukla renk maddesi olarak kullanılmıştır (Meriane ve ark., 2014). Farklı *Genista* türlerinin boya maddesi olarak luteolin ve apigenin flavonları, genistein izoflavonu ve bunların glikozitlerini içerdiği bilinmektedir. Bununla birlikte tarihi tekstillerdeki sarı renkli boya kaynağı olarak özellikle boyacı katırtırnağı (*G. tinctoria*) çalısının çiçek ve genç sürgünleri gösterilmektedir (Sentkowska ve ark., 2016 ve Troalen ve ark., 2014). Bu özelliği bitkiye hem tür adını hem de 'Royal Gold' lakabını vermektedir. *G. tinctoria*'nın çiçekleri yün ve keten liflerini boyamak amacıyla kullanılmıştır (Kök, 2008). Bu bitki, yeşil rengi elde edebilmek için çiviotu ile karıştırılmış, kırmızı tonu elde edebilmek için alkali çözeltisiyle muamele edilmiştir (Kimberley, 2015). Ressam Sir Nathaniel Bacon'ın 'Cookmaid with Still Life of Vegetables and Fruit' (Aşçı ve Natürmort Sebze ve Meyveler) tablosunda kullanılan koyu yeşil renkli boyada *G. tinctoria*'dan elde edilen flavonoidlere rastlanmıştır (McNab ve ark., 2009). *G. tridentata*'nın çiçekleri Portekiz'in kuzeybatı bölgesinde geleneksel yemekleri baharatlandırmada çeşni olarak kullanılmaktadır (Pinela ve ark., 2017). Bu cinse ait bitkiler farklı kullanımlarının yanı sıra hayvan beslenmesinde de çokça yer bulmaktadır. *G. saharae* özellikle develer tarafından sıklıkla tercih edilmektedir. Bununla birlikte bu cinse ait bitkilerin yarı kurak alanlarda çölleşmeyle mücadelede yararlı olabileceği düşünülmüştür (Bertoli ve ark., 2015 ve Guettaf ve ark., 2016).

Kuzeybatı Afrika'da *G. quadriflora*, Fransa'nın Güney Alplerinde *Genista cinerea* (Vill.) DC., İtalya'da ise *Genista morisii* Colla ve *Genista ephedroides* DC. yaygın olan erozyonu azaltmak üzere ve bozulmuş toprakların yenilenmesinde kullanılmış ve zemin dayanımında etkili oldukları gösterilmiştir (Garritano ve ark., 2005 ve Kacem ve ark., 2016). Kıraç araziler de dâhil olmak üzere herhangi bir toprak türünde yetişebildiklerinden kültürü kolay bir cinstir. Tam güneşli alanları ve sıcak yerleri severler. Doğada yangına maruz kalan birçok türü üst kısımları zarar görmüş olsa da köklerden yeniden ürerler. Türkiye'de ise *Genista* cinsinin bütün türleri erozyon kontrolünde ve süs bitkisi olarak kullanılmaktadır (Gülen İşgör, 2006).

Manisa katırtırnağı olarak bilinen *G. januensis* ssp. *lydia* taksonunun çok güzel bir görüntü oluşturması, eğimli, kireçli ve kayalık alanlarda hayatını devam ettirebilmesi ve az bakım istemesi nedeniyle, karayollarının bitkilendirilmesinde ve peyzaj çalışmalarında, özellikle çatı ve kaya bahçelerinde örtücü olarak kullanılabilceği düşünülmektedir (Erken ve Özzambak, 2014).

1.1. Diyabet

Diabetes mellitus (DM); genetik, çevresel ve yaşam tarzı gibi etmenlerin karmaşık etkileşimlerinden kaynaklanan, dokulardaki karbonhidrat metabolizması bozukluklarının neden olduğu, hiperglisemi ve glikozüri ile karakterize, kronik ve çoğu zaman ölümcül olabilen bir endokrin hastalıktır (Baali ve ark., 2014). Hipergliseminin, reaktif oksijen türlerinin oluşmasına yol açtığına ve diyabet ile oksidatif stres ve enflamatuvar yanıt arasında bir bağlantı olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (Batista ve ark., 2015). Uzun süreli hipergliseminin bir sonucu olarak özellikle sinirler, kan damarları, kalp, göz ve böbreklerde; nöropatiye, retinopatiye, nefropatiye ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açan ciddi hasarlar oluşabilmektedir.

Nüfus artışı, yaşlanma, yaşam tarzı değişiklikleri ve şişmanlık prevalansının artması nedeniyle, son yıllarda özellikle tip 2 DM tanısı alan kişilerde bir patlama

görülmektedir. DM, kanser ve kardiyovasküler-serebrovasküler hastalıklardan sonra insanlık için üçüncü “katil” haline gelmiştir. Prevalansı nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), DM'yi epidemik bir hastalık olarak tanımlamıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve DSÖ'nün son tahminlerine göre, bu hastalık 2025 yılında 380 milyon kişiyi etkileyecektir (Rauter ve ark., 2017). DM genellikle iki tip olarak sınıflandırılır: İnsüline bağımlı DM (Tip 1) ve insüline bağımlı olmayan DM (Tip 2).

1.1.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 DM, pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile ilişkili olan, insülin sekresyonunun ciddi eksikliği ile karakterize bir hastalıktır (Rauter ve ark., 2017).

1.1.2. Tip 2 Diyabet

Tip 2 DM hastaların %90'ından fazlasında, insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonunun kombinasyonu ile karakterizedir. Ayrıca Tip 2 DM hastaların çoğunda, beta hücreleri tarafından insülinle birlikte salgılanan bir protein olan, adacık amiloid polipeptitinden (IAPP) kaynaklanan adacık amiloid birikintileriyle karakterize edilir. Benzer şekilde Alzheimer hastalığı da beta amiloid fibrillerin birikimi ile karakterize edilmektedir. Her iki hastalık da genetik bileşenlere sahiptir ve her ikisinde de amiloid fibriller sulu ortamda, β -hücreleri ve nöronlar için toksik olan amiloid agregatları oluşturur. Beyindeki amiloid birikintileri ile pankreas adacıkları arasında bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, son yıllarda yapılan bir çalışmada Alzheimer hastalarında, Alzheimer'ı olmayan hastalara kıyasla tip 2 diyabetin daha yaygın olduğu kanıtlanmıştır (Rauter ve ark., 2017). Bu nedenle, tedavide bu prefibriler amiloidojenik proteinlerin hedef alınması rasyonel bir yaklaşım gibi görünmektedir (Jesus ve ark., 2014).

1.1.3. Antidiyabetik Etkinin Değerlendirilmesi

Günümüzde diyabetin tedavisinde veya yönetilmesinde kullanılan terapötik maddeler, doğrudan veya dolaylı olarak kan şekeri seviyelerini düzenleyerek/normalize ederek çalışmaktadır. Tip 2 diyabetli bireylerde glisemiye kontrol altında tutmak için en önemli hedef, karbonhidrat metabolizmasında yer alan iki enzim olan α -glikozidaz ve glukoz-6-fosfatazın inhibisyonudur. İnhibitörler, karbonhidratların sindirim süresini uzatabilir ve postprandial plazma glikoz yükselişini baskılayarak, glikoz emiliminde azalmaya neden olabilir. Alfa-glikozidazın inhibisyonu yoluyla glikoz emilimi geciktirilerek, hiperglisemiye önlemeye yönelik bir yaklaşım sergilenir. Glukoz-6-fosfataz ise hem hepatik glukoneogenezi hem de glikojenolizi katalize eder ve bu enzimin inhibisyonu, endojen glikoz üretiminin azalmasına katkıda bulunur.

Her ne kadar hastalar çoğu durumda, glisemilerini mevcut terapötik yöntemler ve doğru beslenmeyle kontrol edebiliyor olsalar da; yaşam kalitesinin bozulması, doğrudan ve dolaylı maliyetlerin getirdiği ekonomik yük, morbidite ve mortalite artışına neden olması sebepleriyle, bu kronik hastalığın önlenmesi ve tedavisi için yeni ve etkili ilaçların araştırılmasına kesinlikle ihtiyaç duyulmaktadır (Batista ve ark., 2015 ve Rauter ve ark., 2017).

Sentetik antidiyabetik ilaçların sahip olduğu yan etkileri nedeniyle, bu yan etkilere maruz kalmaksızın diyabet tedavisi hala mümkün değildir. Bitkiler âlemi, birçok sağlık problemine karşı biyoaktif bileşikler bakımından kaynak teşkil etmektedir ve saponinler, alkaloidler, flavonoidler, antrakinonlar, terpenler, kumarinler, fenolikler, polisakkaritler vb. çeşitli bitki metabolitlerinin yanı sıra çok sayıda bitkiden elde edilen ekstraktlar da antidiyabetik özelliklere sahiptir (Rauter ve ark., 2017). Bu nedenle geleneksel tıpta antidiyabetik olarak bilinen bitkilerin içerdiği kimyasal bileşiklerin, diyabet ve buna bağlı komplikasyonların önlenmesi ve tedavisine yönelik yeni ilaçların keşfinde birer aday olabileceği, bilimsel bir gözle yeniden değerlendirilmelidir. Ekstraktlar ve/veya doğal moleküller tip 2 diyabetin farklı mekanizmaları üzerine etki edebilmektedirler (Batista ve ark., 2015). Örneğin

flavonoit sınıfına ait bazı bileşiklerin α -glukozidaz enzim inhibitörü aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Baali ve ark., 2014). Mısır (*Zea mays* L.) püskülünden izole edilen 6-C-beta-fukopiranozilkrizoeriol glikasyon önleyici aktivite sergilemektedir (Suzuki ve ark., 2003). *Cephalotaxus sinensis* (Rehder & E.H.Wilson) H.L.Li yapraklarından elde edilen bir fraksiyonun ve Chongkukjang ekstresi içeren bir karışımın ya da bunlardan izole edilen apigeninin alfa-glukozidaz inhibitörü etkide olduğu, bu karışımların kan glukozunu düşürücü etkisinin bulunduğu, diyabete karşı koruma ve tedavi sağladığı bildirilmiştir. Antihiperglisemik aktivite gösteren *Carduncellus eriocephalus* Bois. var. *albiflora* total ekstresinden elde edilen bir fraksiyonda krizoeriol, apigenin-7-O-glukozit ve luteolin-7-O-glukozitin varlığı tanımlanmıştır. Ayrıca, çoğunlukla genistein ve daidzein içeren soya ekstresi ile apigenin ve türevlerince zengin olan diğer bitki ekstrelerinin diyabet ve ona bağlı hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde yararlı olduğu bildirilmiştir (Rauter ve ark., 2010).

1.2. Alkaloitler

1.2.1. Alkaloitlerin Genel Özellikleri

1.2.2. Alkaloitlerin Sınıflandırılması

Alkaloitler 15 grupta sınıflandırılabilirler:

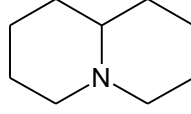
1. Amino alkaloitler
2. Piridin ve piperidin alkaloitleri
3. Tropan alkaloitleri
4. Prolizidin alkaloitleri
5. Kinolizidin alkaloitleri
6. İzokinolin alkaloitleri
7. Amaryllidaceae alkaloitleri
8. Benzofenantridin alkaloitleri
9. Terpenoit tetrahidroizokinolin alkaloitleri
10. İndol alkaloitler
11. Kinolin alkaloitleri
12. İmidazol alkaloitler
13. Steroidal alkaloitler
14. *Aconitum* L. alkaloitleri
15. Guanidinyum alkaloitleri

(Karuncula, 2013)

1.2.2.1. Kinolizidin Alkaloitleri

Kinolizidin alkaloitleri (KA), Leguminosae familyasının başlıca sekonder metabolitleridir. Genisteae tribusuna ait türlerde özellikle bol miktarda bulunur (Kacem ve ark., 2014). Genellikle *Lupinus* L. (acıbakla) türlerinde görülmesi sebebiyle lupin alkaloitleri olarak da bilinen geniş bir etken madde grubudur. KA, bitkilerin azot depolamasını sağlayan maddelerdir. Kimyasal yapıları kinolizidin halkasına dayanır. İki piridin halkasının azotlarının ortak olarak kondansasyonundan

oluşan halka sistemi kinolizindir (Karuncula, 2013). Bunun hidrojenlenmiş türevine de kinolizidin denir (Şekil 1.1).

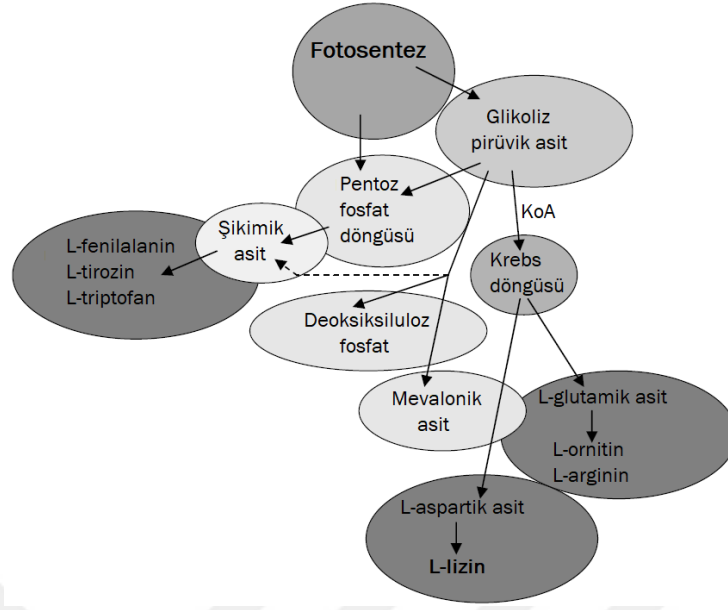


Şekil 1.1. Kinolizidin halkası

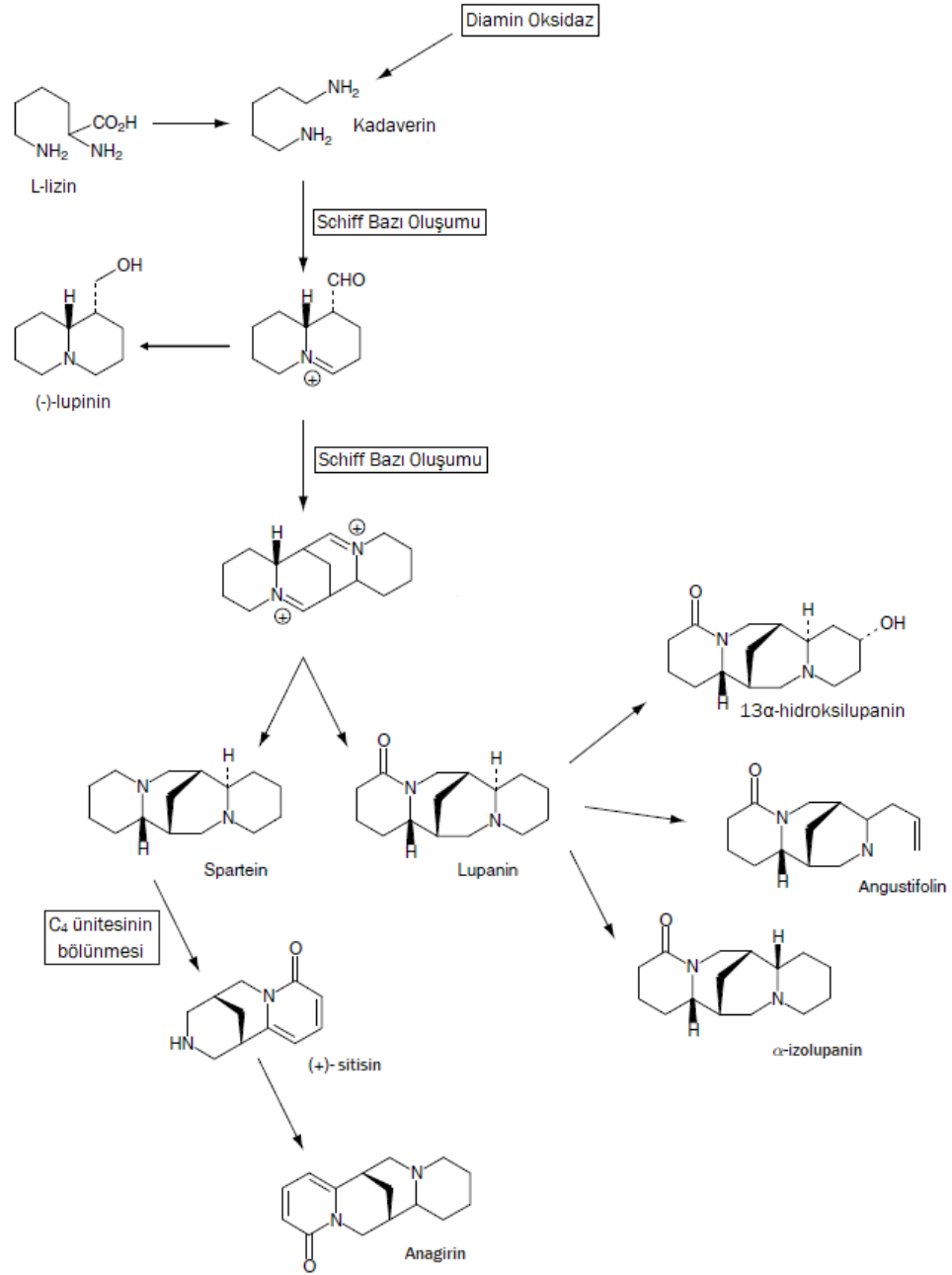
KA'nın içeriği genotip, patojenlerin varlığı, çevresel etkiler ve toprak özellikleri gibi pedo-iklim koşullarına bağlıdır (Boschin ve Resta, 2013).

1.2.2.1.1. Kinolizidin Alkaloitlerinin Biyosentezi

KA bitkilerin, biyotik (patojenler ve herbivorlar) ve abiyotik (olumsuz iklim koşulları) strese karşı savunma amacıyla lizinden hareketle sentezlediği sekonder metabolitlerdir (Şekil 1.2, 1.3). Bitkinin yeşil dokularında biyosentezlenir, floem yoluyla köklere taşınır ve tohumlar da dâhil olmak üzere bitkinin tüm organlarında depolanır. KA'nın varlığı ve bolluğu bitkinin organlarına ve büyüme evrelerine göre değişebilmektedir. Alkaloit içeriği bitkinin vejetasyon devresi boyunca değişikliğe uğrar ve çiçeklenme aşamasında en fazladır. Vejetasyonun sonunda, alkaloitler çoğunlukla tohumlarda birikir. En yüksek alkaloit konsantrasyonuna, sap, yaprak, çiçek ve tohum kabuğunda; en düşük konsantrasyona ise köklerde rastlanmıştır. Kuraklık, güneş ışığı, sıcaklık, mevsim, toprak özellikleri (nem ve gübreleme) gibi çevresel etkiler, böcek veya otçul hayvanların varlığı gibi bazı etmenler alkaloit üretimini etkileyebilmektedir (Boschin ve Resta, 2013).



Şekil 1.2. Bitkilerde sekonder metabolizma ve amino asit türevlerinin oluşumu (Aniszewski, 2007)



Şekil 1.3. Kinolizidin alkaloitlerinin oluşumu (Aniszewski, 2007)

1.2.2.1.2. Kinolizidin Alkaloitlerinin Toksikitesi

KA, nörotoksikite gösterir ve bu nedenle bazı ülkelerin gıda otoriteleri, acı bakla tohumunda ve gıdalardaki toplam KA miktarını 200 mg kg^{-1} ile sınırlamıştır. Sebep oldukları nörolojik (halsizlik, baş dönmesi, midriyazis, anksiyete, konfüzyon, halsizlik, koordinasyon kaybı, görme bozuklukları ve ağız kuruluğu),

kardiyovasküler (disritmi) ve gastrointestinal (bulantı, kusma) semptomlar, antikolinergik etkilerden kaynaklanmaktadır. KA'nın kronik toksisitesi ile ilgili çok az araştırma yapılmıştır. Genellikle, suda çözünür olmaları nedeniyle organizmadan kolayca atılabileceği ve dolayısıyla herhangi bir kümülatif toksik etkiye neden olmayacağı varsayılmaktadır. Alkaloitlerin metabolizması ve atılımı ile ilgili insanlarda ve hayvanlarda çok az veri vardır. KA için Tolere Edilebilir Günlük Alım Miktarı (Tolerable Daily Intake=TDI) belirlenmemiştir ancak, Olumsuz Etki Gözlenmeyen Seviye (No Observed Adverse Effect Level=NOAEL) olarak 12,5 mg kg⁻¹ v.a. gün⁻¹ ve Güvenlik Marjı (Margin of Safety=MOS) da 100 olarak belirlenmiştir. Bu verilerden yola çıkarak günlük 0,125 mg kg⁻¹ v.a. gün⁻¹ lupin alkaloidi alımının güvenlik kaygısı yaratmayacağı sonucuna varılabilir. Bu, 60 kg'lık bir kişi için günlük 2,1-7,5 mg alkaloid alımının tolere edilebileceği anlamına gelir (Boschin ve Resta, 2013).

Kinolizidin alkaloidlerinden bazıları (spartein, sitisin) hepatotoksikite gösterir (Kubeš ve ark., 2014). *Lupinus* türlerindeki α -piridon alkaloidleri (örneğin sitisin ve anagirin) ve piperidin alkaloidleri (örneğin ammodendrin) gibi diğer bazı alkaloidlerin farklı tür bir toksisiteleri söz konusudur. Hepsi yüksek düzeyde teratojenik etkilidir. Özellikle anagirin ve ammodendrin çarpık bacaklı buzağı hastalığı denilen hastalıktan sorumludur. Anagirin ve ammodendrin alkaloidlerinin, hamilelik döneminde cenin hareketini azalttığı, omurga ve uzuvların kasılmış veya yanlış hizalanmış pozisyonlarda gelişmesine neden olduğu gösterilmiştir (Boschin ve Resta, 2013).

Piperidin ve kinolizidin alkaloidleri içermeleri nedeniyle toksik ve teratojenik olması beklenen, içlerinde *Genista*'nın da yer aldığı *Prosopis* L., *Lobelia* L., *Cytisus* Desf., *Sophora* L., *Pinus* L., *Punica* L., *Duboisia* R.Br., *Sedum* L., *Withania* Pauquy, *Carica* L., *Hydrangea* L., *Dichroa* Lour., *Cassia* L., *Ammondendron* Fisch. ex DC. ve *Liparia* L. gibi bir dizi cins bulunmaktadır. Bu cinslere ait pek çok bitkinin hayvan veya insan beslenmesine dâhil edilebileceği, ancak bitkilerdeki alkaloidlerin seviyesi, bileşimi, dozu vb. parametrelerin ayarlanması gerektiği belirtilmiştir (Panter ve ark., 2011).

Kinolizidin alkaloidlerinin varlığıyla ilişkili olarak, *G. tinctoria* zehirli bir bitki olarak gösterilmiş olsa da (Tero-Vescan ve ark., 2014) bu metabolitlerin seviyeleri *in vitro* kültürlerde değişiklik göstermektedir (Wink, 1987).

1.2.2.1.3. Kinolizidin Alkaloidlerinin Biyolojik Aktiviteleri

KA'nın çok yönlü farmakolojik aktiviteler gösterdikleri bilinmektedir. KA'nın bilinen bir aktivitesi, otonom kardiyak gangliyonların duyarlılığını azaltması ile vagus sinirinin uyarılmasına ve sonuç olarak kalp atışının yavaşlamasına neden olmalarıdır. Bu aktivite damarların genişlemesiyle birlikte kan basıncının azalmasına sebep olur. KA, nikotinik kolinerjik reseptör üzerinde engelleyici etkiye sahiptir ve muskarinik kolinerjik reseptörlerin zayıf antagonistleridir, nikotin alkaloidine benzer aktivite gösterirler. Lupin alkaloidlerinin hipoglisemik, antipiretik, kardiyotonik, antiülser, ödem inhibitörü ve doğal öldürücü hücre büyüme inhibitörü aktiviteleri hakkında çok sayıda rapor bulunmaktadır (Wippich ve Wink, 1985). Ayrıca β -glukuronidaz aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (Erdemoğlu ve ark., 2009). Antimikrobiyal aktiviteleri iyi bilinmektedir. Virüslerin, bakterilerin çoğalmasını ve bazı mantarların büyümesini engelleyebilmektedirler (Boschin ve Resta, 2013). Bu özelliklerinden dolayı KA, tıpta kullanım potansiyeline sahiptir (Łuczkiwicz ve ark., 2004b). Lupanin, N-metilsitisin ve spartein hipoglisemik aktivite göstermektedir (Martins ve ark., 2005).

Lupinus türlerinden elde edilen KA'nın insülin salımı üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, normal sıçanlardan izole edilen pankreas adacıkları, değişen konsantrasyonlarda lupanin, 13- α -OH-lupanin, 17-okso-lupanin ve 2-tiyonosparteini varlığında ya da yokluğunda glukozla inkübe edilmiştir. Tüm alkaloidlerin insülin sekresyonunu değişen oranlarda arttırdığı gözlenmiştir (García López ve ark., 2004). Ayrıca, intravenöz infüzyon yoluyla normal erkeklerle uygulanan spartein sülfatın, bazal veya glukoz kaynaklı insülin salımını artırdığı (Sgambato ve ark., 1986) ve aynı zamanda insüline bağımlı diyabet hastalarında glukagon salımını arttırdığı gösterilmiştir (Paolisso ve ark., 1987). Ek olarak, tip 2

diyabetli hastalara spartein uygulanması β -hücre sekresyonunu uyararak plazma glukoz seviyelerinde düşüşe neden olmuştur (Paolisso ve ark., 1988). Ayrıca, sparteinin *in vitro* ortamda insülin salgısını arttırdığı gösterilmiştir. Sparteinin fare ve sıçan pankreas adacıklarından insülin salınımını uyarıcı etkisinin altında yatan etki mekanizmalarından birinin, β -hücrelerinin K^+ geçirgenliğinde azalma meydana gelmesi olduğu düşünülmektedir (Paolisso ve ark., 1985).

1.2.2.1.4. Kinolizidin Alkaloitlerinin Ekstraksiyon Yöntemleri

Bitkisel droglardan (tohum, yaprak, tohum kabuğu vs.) alkaloitlerin ekstraksiyonu genellikle sulu asidik ortamda gerçekleştirilir, sonra çözelti bazikleştirilir ve KA, polar olmayan çözücülerle ve genellikle diklorometanla ekstre edilir (Boschin ve Resta, 2013). Yapılan araştırmalar izoflavonoit bakımından zengin ekstreler elde etmek için kullanılan çözücülerin de önemli ölçüde alkaloidi ekstre ettiğini göstermektedir. Örneğin *G. tinctoria*'da 100 g kuru bitkideki genistein cinsinden ifade edilen ortalama izoflavonoit içeriği (menopoz sonrası kadınlara önerilen doz) yaklaşık 50 mg'dır ve yaklaşık 1,15 mg/100 g kurutulmuş bitki dozunda sitisin içermektedir. Bazı ülkelerde (Bulgaristan, Polonya) sigarayı bırakmak için saflaştırılmamış (alkaloitleri çıkarılmamış) izoflavonoit ekstresinin kullanımında tedavinin son aşamasında hasta 3 mg/gün dozda alkaloid maruz kalmaktadır. Bu dozun uzun süreli kullanımda dahi sağlık riski oluşturmadığı bildirilmiştir (Tero-Vescan ve ark., 2014).

1.2.2.1.5. Kinolizidin Alkaloitlerinin Analiz Yöntemleri

KA'nın kromatografik analizi İTK (İnce Tabaka Kromatografisi)'yi takiben Dragendorff reaktifi ile tespit edilerek yapılır (Wink, 1987). Günümüzde iyi bir alternatif olarak yayımların çoğunda Alev İyonlaşma Dedektörü (Flame Ionization Detector=FID) veya kütle spektrometresi ile kombine gaz kromatografisi cihazı kullanılmaktadır (Reinhard ve ark., 2006). Alkaloitlerin miktar tayininde yüksek

performanslı sıvı kromatografisinin (YPSK) kullanıldığı çok az sayıda çalışma vardır (Wink, 1993). KA'nın miktar tayinleri, ticari standart olarak kolay bulunamamaları sebebiyle karmaşıktır; ekstreden alkaloidin saf bir şekilde elde edilmesi gereklidir. Çin Tıbbında kullanılan bitkisel ilaçlardaki kinolizidin alkaloidlerinin analizleri ile ilgili çok sayıda çalışma devam etmektedir ancak bu yayınların çok azı ulaşılabilir durumdadır (Michael, 2007).

1.2.2.1.6. Kinolizidin Alkaloidlerinin Yapı Tayini Yöntemleri

KA'nın izolasyonundan sonra yapı tayinleri için esas olarak kullanılan spektral analizler: kütle spektrumu, infrared (IR) spektrumu, tek ve iki boyutlu ^1H ve ^{13}C NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) spektrumlarıdır (Michael, 2007).

1.2.2.2. Spartein

Sparteın, pek çok bitkide bulunan (Çizelge 1.1), kinolizidin çekirdeği taşıyan, dört halkalı, majör bir alkaloidtir (Aniszewski, 2007).

Çizelge 1.1. Spartein içeren bazı bitkiler (Aronson, 2016)

<i>Ammodendron conollyi</i> Boiss.	<i>Genista</i> sp.
<i>Anagyris foetida</i> L.	<i>Lupinus</i> sp.
<i>Chelidonium majus</i> L.	<i>Sarothamnus scoparius</i> (L.) W.D.J.Koch
<i>Cytisus scoparius</i> (L.) Link	<i>Spartium</i> L. sp.

Yapılan çalışmalar sparteinin, otçul canlıları uzaklaştırmak için bitkinin ürettiği bir savunma kimyasalı gibi davrandığını göstermiştir. Bu durum, çingene güvesi larvalarının çeşitli allelokimyasallara tepkisinin araştırıldığı bir çalışma ile de kanıtlanmıştır (Michael, 2007). Sparteinin, bakterilere ve fitopatojenik bir mantar olan *Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*'ye karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu (Wippich ve Wink, 1985), bazı *Lepidoptera* türlerine karşı beslenme engelleyici özelliklerinin yanı sıra toksik olduğu rapor edilmiştir (Boschin ve Resta, 2013).

Sparteinin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Bacillus thuringiensis* üzerine bakteriyostatik etki gösterdiği bildirilmiştir (Tyski ve ark., 1988).

Sparteinin hipoglisemik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Abdel-Halim ve ark., 1997). Sağlıklı erkeklere intravenöz yolla uygulanan spartein sülfat bazal veya glikoz kaynaklı insülin sekresyonunu artırmış, tip 2 diyabet hastalarına spartein uygulanması ise plazma glikoz seviyelerinde düşüşe neden olmuştur (García López ve ark., 2004).

Sparteinin bildirilen etkilerinin arasında kalp iletkenliğinin azalması, uterus hareketliliğinin uyarılması, dolaşım sisteminin çökmesi ve solunum durması vardır. Ayrıca sparteinin antihipertansif; ganglion blokajı etkiyi de içeren otonom sinir sistemi üzerine etkileri; depresan, idrar söktürücü ve lokal anestezi etkileri içeren merkezi sinir sistemi (MSS) üzerine etkileri gibi pek çok farmakolojik özelliği vardır. Spartein MSS üzerinde hafif sedatif etkiye sahiptir. Bu bileşiğin, önceleri İngiltere’de satılan bir zayıflama preparatında (Herbal Slimming Aid) ve doğumun başlatılmasında kullanımı bulunmaktadır ancak hamilelikte kontrendike olduğu unutulmamalıdır. Rahim yırtılmasına sebep olduğu rapor edilmiştir. Kalpte iletim bozukluğu bulunan ve intravenöz yolla 200 mg spartein sülfat verilen 10 hastanın 4’ünde yüksek dereceli atriyoventriküler blok geliştiği bildirilmiştir (Aronson, 2016 ve Pothier ve ark., 1998) .

Sparteın antimuskarinik, oksitosik ve ayrıca kardiyak aritmi, nörolojik (midriyazis, baş dönmesi) ve gastrointestinal bozukluklar gibi bazı toksik etkiler gösterir. Yapılan bir çalışmada *G. tinctoria*’daki spartein içeriğinin çok düşük (0,002-0,015 mg/100 g kuru bitki) olduğu bulunmuş ve bu oranın, oral uygulamadan sonra sıçanlarda LD₅₀ değerinin birkaç kat altında olduğu düşünüldüğünde, insanlarda akut toksisite riski bulunmadığı sonucuna varılmıştır. İnsanlarda spartein metabolizması CYP2D6-bağımlıdır ve genetik farklılıklar göstermektedir. Kafkasyalıların %7-10’unda CYP2D6 enzim aktivitesi yokluğu ile ortaya çıkan

genetik polimorfizm (zayıf metabolizörler) bulunmaktadır (Tero-Vescan ve ark., 2014). Spartein için sıçanlarda oral alımda LD₅₀ değeri 350-510 mg/kg olarak rapor edilmiştir (De Cortes Sánchez ve ark., 2005).

Tez kapsamında izole edilen spartein-N-16-oksit ilk kez 1997 yılında *Lygos raetam* var. *sarcocarpa* (Zohary) Täckh. & Boulos'dan izole edilmiştir (Abdel-Halim ve ark., 1997).

1.2.2.3. Anagirin

Anagirin, özellikle pek çok *Lupinus* türünde bulunan, α -piridon iskeleti taşıyan bir kinolizidin alkaloididir (Aniszewski, 2007). Anagirinin nematosit (Matsuda ve ark., 1989) ve asetilkolinesteraz inhibitör aktivite (Erdemoğlu ve ark., 2009) gibi biyolojik etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Anagirinin İK₅₀'si muskarinik reseptörlerde 132 μ M, nikotinik reseptörlerde ise 2,096 μ M'dır (Gupta, 2017).

1.3. *Genista* L. Türlerinin Botanik Özellikleri

1.3.1. Bitkinin Sistematikteki Yeri

Âlem	: Plantae
Bölüm	: Spermatophyta
Alt Bölüm	: Angiospermae
Sınıf	: Dicotyledonae
Alt Sınıf	: Dialypetalae
Takım	: Rosales
Familya	: Fabaceae
Alt Familya	: Papilionaceae
Tribus	: Genisteae
Cins	: <i>Genista</i> (Gibbs, 1970)

Genista cinsinin sistematikteki yerini kesinleştirmek için farklı yaklaşımlar kullanılarak birçok çalışma yapılmış olsa da cinsin sınırları hala net değildir. Pek çok otorite, *Cytisanthus* O. F. Lang, *Chamaespartium* Adans., *Pterospartum* (Spach) K. Koch, *Echinospartum* (Spach) Fourr. ve *Teline* Medik. cinslerini *Genista*'dan ayrı tutmamıştır (Gibbs, 1968). Cinsine ait türlerin taksonomik yerleri ve aralarındaki ilişkiler tartışmaya açıktır (Rizzi Longo ve Feoli Chiapella, 2007).

1.3.2. Fabaceae Familyasının Genel Özellikleri

Fabaceae (önceki adıyla Leguminosae), çiçekli bitkilerin üçüncü büyük familyası olup yaklaşık 650 cins ve 18 bin türü kapsamaktadır. Tropikal, subtropikal ve ılıman iklim kuşaklarında yayılış gösteren familya bitkileri ülkemizde 69 cins ve 900'den fazla tür ile temsil edilmektedir (Davis ve ark., 1988; Gibbs 1970 ve Hakkı ve ark., 2010).

Fabaceae familyasında otsu bitkiler, odunsu çalılar ve ağaçlara rastlanmaktadır. Yapraklar almaşık dizilişli, çoğunlukla kulakçıklı, pennat, bipennat, digitat, trifoliat ya da basittir. Çiçekler çoğunlukla erdişi, aktinomorf ya da zigomorf, hipogin ya da bazen perigindir. Çiçek durumu rasemoz, başak (spika) veya şemsiyemsi (umbella); çiçek bazen tek başına da bulunur. Çanak yaprak sayısı (4-) 5, tek kalan sepal daima öndedir. Taç yaprak sayısı (1-) 5'tir; tomurcukta valvat ya da imbrikat dizilmiş olup serbest, nadiren birbirine yaklaşmış durumdadır. Stamenler 4 veya daha fazla, çoğunlukla 10 tanedir, filamentlerin ya hepsi tüp halinde birleşmiş (monadelph) veya 9'u birleşmiş üst stamen serbest (diadelph) ya da hepsi serbesttir. Ovaryum tek karpelden meydana gelmiş, üst durumlu, meyve tipi legümandır; ya karın dikişi boyunca veya (ortadamar) sırt boyunca açılır ya da açılmaz. Meyve bazen lomentum tipindedir; plasentasyon marjinal, tohum bir veya daha fazla sayıdadır (Gibbs, 1970).

Familya çok geniş olduğu için Mimosoideae (Syn: Mimosaceae), Ceasalpinioideae (Syn: Caesalpiniaceae) ve Papilionoideae (Syn: Papilionaceae)

olmak üzere üç altfamilyaya ayrılır; bu altfamilyalar ayrı birer familya olarak da kabul edilmektedir. Türlerin çokluğu ve çeşitliliğinden dolayı altfamilyalar da ayrıca tribuslara ayrılmaktadır. Papilionoideae altfamilyası Astragaleae, Coluteae, Coronilleae, Galegeae, Genisteae, Hedysareae, Loteae, Lotonoideae, Lupineae, Ononideae, Phaseoleae, Podalyriaceae, Psoraleae, Robinieae, Sophoreae, Trifolieae ve Viciaeae olmak üzere 17 tribusa ayrılmıştır (Gibbs, 1970).

1.3.3. Genisteae Tribusunun Genel Özellikleri

Genisteae tribusu dikenli veya dikensiz çalı, nadiren yarı çalı veya otsu bitkilerdir. Yapraklar basit veya 3 yaprakçıklıdır, nadiren küçük diken şeklinde fillotlara indirgenmiştir. Kulakçıklar ya küçüktür ya da yoktur. Çiçek durumu rasemoz, fasikülat ya da subkapitat, terminal, bazen lateraldir. Erkek organlar monadelf, anterler dimorfiktir. Meyve tipi legümandır; tohumlarda karunkula bulunur veya bulunmaz (Gibbs, 1970).

1.3.4. Genista Cinsinin Özellikleri

Çoğunlukla kışın yaprak döken veya yarı her dem yeşil, hemen hemen yapraksız, sert ila yarı sert, çalı (çalımsı ya da yarı çalımsı) ya da küçük ağaç formunda bitkilerdir. Sürgünler dikenli veya dikensiz, boyuna oluklu ve yeşildir. Yaprak dizilişi sarmal, bazen de karşılıklıdır. Basit veya 3 yaprakçıklı bileşik yaprakları tam kenarlı, bazen dökülücüdür. Stipulalar küçük, bazen yaprak tabanından şişkindir. İlkbahar veya yaz aylarında açılan çiçekler salkım veya başçık halinde, nadiren yaprak koltuklarında kümeler şeklinde bulunur; sarı, nadiren ise beyaz renkli, bazen kokuludur. Çanak çok belirgin, çan şeklinde veya tüpsü ve iki dudaklıdır. Üst ve alt dudak belirgin, üst dudak iki derin parçaya ayrılmış; alt dudak ise belirgin 3 dişlidir. Taç sarı, tüysüz veya ipeksi tüylüdür. Bayrakçığın uzunluğu omurga kadar veya bazen de daha kısadır. Stamenlerin hepsi bir demet halinde birleşiktir. Stamen sayısı 10'dur. Bakla meyve yumurtamsı veya dar dikdörtgensi, 1

veya çok tohumludur. Tohumlar strofiolsüzdür (etli küçük bir eki olmayan). Polenler radyal simetrik, trikolpat, sinkolpat, triparasinkolpat ve tetrakolpattır. Polen şekilleri genellikle suboblat, nadiren oblat-sferoiddir. Ektekin tabakası, endekzin tabakasından daha kalındır. Ekzin subtektat ve ornamentasyon genellikle mikoretikulat bazen retipilat veya perforattır. Kolpus genellikle dar, uzun ve sınırları belirgin değildir (Erdemoğlu ve ark., 2009; Gibbs 1970; Gülen İşgör, 2006 ve Karlıoğlu ve ark., 2018).

Cins adının İngilizcede 'broom' (süpürge) olarak bilinmesinin sebebi, türlerin bir kısmının fırça benzeri ince yeşil gövdelere ve kuru yetişme koşullarına adapte olabilen çok küçük yapraklara sahip olmasıdır (Kimberley, 2015).

1.3.5. Türkiye’de Yetişen *Genista* Türlerinin Tayin Anahtarı

1.Bitki dikenli

2.Yapraklar 3 yaprakçıklı; dallanma çoğunlukla karşılıklı *G. acanthoclada*

2.Yapraklar 1 yaprakçıklı; dallanma çoğunlukla sarmal

3.Bayrakçık üçgen şeklinde, omurgadan daha kısa; bakla meyve tepede daralmış yumurtamsı, 1 tohumlu *G. anatolica*

3.Bayrakçık geniş yumurta şeklinde, uzunluğu omurga kadar; bakla meyve dar dikdörtgen şeklinde, birkaç tohumlu *G. parnassica**

1.Bitki dikenli değil

4.Yapraklar 3 yaprakçıklı

5.Petallerin kanadı omurganın uzunluğunun 2/3’ünden fazla değil; bayrakçığın ucu sivri *G. sessilifolia*

5.Petallerin kanadı hemen hemen omurgaya eşit; bayrakçığın ucu az ya da çok yuvarlak *G. aucheri***

4.Yapraklar 1 yaprakçıklı

6.Bakla meyve tepede daralmış yumurta şeklinde, 1 tohumlu; bayrakçık üçgen şeklinde, omurgadan çok daha kısa *G. carinalis*

6.Bakla meyve dar yumurtamsı, birkaç tohumlu; bayrakçık yumurta şeklinde, uzunluğu omurga kadar

7.Bayrakçık ve omurga yoğun ipeksi tüylü

8.Uçta bulunan çiçekler, baş şeklinde demetler halinde; brakteoller 1-3 mm, çanak örtüsünün hemen altında *G. involucrata*

8.Çiçekler her bir braktenin koltuğunda tek olarak veya çiftler halinde yer alır veya bazen kısa, bir araya toplanmış salkım şeklinde; brakteoller gelişmemiştir ve çiçek sapları boyunca yarıya kadar yer alırlar veya eksiktir *G. albida*

7.Bayrakçık ve omurga tüysüz

9.Yapraklar yumurta şeklinde, mızraksı veya eliptik, çoğunlukla 15x4 mm'den daha büyük; genellikle sık, çok çiçekli ve bazen dallı salkım şeklinde *G. tinctoria*

9.Yapraklar dar dikdörtgen veya dar eliptik şekilde, genellikle 15x3 mm'den daha küçük; salkım şeklinde kurullar az çiçekli, yükselici veya yan durumlu dallarda yer alır

10.Bakla meyve tüylü

11.Bakla meyve ince uzun yumuşak tüylü; gövde, yapraklar ve çanak yoğun ya da değil, beyazımsı, yatık ipeksi tüylü *G. burdurensis*

11.Bakla meyve yoğun beyaz tüylü, gövde ve yapraklar kılsı tüylü *G. vuralii*

10.Bakla meyve tüysüz (ovaryum bazen seyrek tüylü); gövde, yapraklar ve çanak hemen hemen tüysüz veya seyrek, yatık veya yayık tüylü

12.Bitki dik (25-100 cm) ve seyrek dallı veya toprak üzerinde yatık yükselici; eğrilmiş, esnek çiçekli dallı *G. lydia****

12.Bitki sık ve sert dalları ile kısa boylu olup 7-20 cm kadardır

13.Yerde sürünücü, dalları ve gövdeleri oluklu ve çıplak *G. sandrasica*

13.Yerde sürünücü değil, genç sürgünleri seyrek veya hemen hemen yatık tüylü *G. libanotica*

(Gibbs, 1970 ve Karlıoğlu ve ark., 2018)

* Türkiye ve Doğu Ege Adaları Florası 3. Ciltte *G. parnassica* türünün yetişme yeri Samos Adası olarak belirtildiğinden bu tür, Türkiye'de yetişen türler arasına dâhil edilmemiştir.

** 2018 yılında, *Genista sessilifolia* DC. ve *Genista aucheri* Boiss.'ye yakın yeni bir endemik tür olan *Genista unalii* Dinç & Bağcı tanımlanmıştır (Dinç ve Bağcı, 2018).
*** Türkiye ve Doğu Ege Adaları Florasında *Genista lydia* Boiss. olarak ifade edilen türün *Genista januensis* Viv.'in bir alttürü olarak ele alınması gerektiği 2004 yılında ortaya çıkarılmıştır (Zieliński ve ark., 2004).

1.3.6. Çalışılan Türlerin Botanik Özellikleri

1.3.6.1. *Genista albida* Willd.

5-15 cm boyunda, toprak üzerine yatık veya tümsek formundaki ufak çalılardır (Şekil 1.4). Dallar yoğun basık veya yayık tüylüdür. Yapraklar 3-10 x 1,5-4 mm, basit, sapsız, eliptik-ters yumurta şeklinde basık ya da yayık tüylü, bazen üst yüzü daha seyrek tüylüdür. Çiçekler her braktenin koltuğunda tek tek veya çiftler halinde, bazen de dalların ucunda toplanmış olarak sık bir şekilde bulunurlar. Brakteler yapraksı, çiçek sapları 1,5-3 mm; brakteoller çok küçük ve çiçek sapının orta kısmında bulunurlar veya eksiktir. Çanak 5-7 mm, ince uzun yumuşak tüylüdür. Bayrakçık 9-12 (16) mm, geniş yumurta şeklinde, ipeksi tüylü, omurga ve kanatlar ile aynı uzunluktadır. Bakla meyve dar dikdörtgen şeklinde, yoğun ince uzun yumuşak tüylü ve birkaç tohumludur. Tohumların çoğunlukla belirgin köşeleri bulunur ve 2,2-3,1 mm uzunluğunda, 2-2,6 mm genişliğindedir; testa siyahtır. Çiçek açma zamanı mayıs-haziran aylarıdır (Dinç ve ark., 2013; Gibbs, 1970 ve Karlıoğlu ve ark., 2018).



Şekil 1.4. *G. albida* genel görünüm (fotoğraf: H. Duman)

1.3.6.2. *Genista aucheri* Boiss.

15-70 cm boyunda, dikensiz ve hemen hemen karşılıklı dallanmış olan, dik duran çalılardır (Şekil 1.5). Yapraklar 3 yaprakçıklı, neredeyse sapsız, sarmal veya karşılıklıya yakın bir dizilişte ve kalıcıdır. Yaprakçıklar 10-20 x 1,5-3 mm, ipeksi tüylü, bazen üst yüzleri seyrek tüylüdür. Çiçekler çoğunlukla hemen hemen karşılıklı duran az ya da çok çiçekli salkım kurullar halindedir. En alttaki brakteler yapraksı, en üsttekiler ise indirgenmiş boyutlardadır. Çiçek sapı 1,5 mm veya daha kısa ve brakteoller çok küçüktür. Çanak 3,5-5 mm, yoğun ipeksi ile uzun yumuşak arasında değişen tüylüdür. Bayrakçık 9-14 mm, geniş yumurta şeklinde, ipeksi tüylü, omurgadan uzun veya hemen hemen eşittir; kanatlar omurganın 2/3 uzunluğu kadar veya daha uzundur. Bakla meyve 7-10 mm, tepede daralıp uzamış yumurta şeklinde, basık tüylü ve 1 tohumludur. Çiçek açma zamanı haziran-temmuz aylarıdır (Gibbs, 1970; Karlıoğlu ve ark., 2018 ve Rizzi Longo ve Feoli Chiapella, 1994).



Şekil 1.5. *G. aucheri* genel görünüm (fotoğraf: H. Duman)

1.3.6.3. *Genista sessilifolia* DC. (= *Genista trifoliolata* Janka)

15-100 cm boyunda dik duran, dikensiz bir çalıdır (Şekil 1.6). Hemen hemen karşılıklı olan çubuksu dallar eğilmiş ve tabana kadar ulaşmıştır. Yapraklar 3-yaprakçıklı, sapsız veya kısa saplı, almaşık ve kalıcı; yaprakçıklar 5-25 x 1-2 mm, oldukça dar ters mızrak şeklinde, genellikle içe kıvrılmış, alt yüzleri basık tüylü, üst yüzleri ise çıplaktır. Sarı renkli çiçekler genellikle uzun ve gevşek salkım kurullar halinde, sarmal veya hemen hemen karşılıklı şekilde dizilirler. En alttaki brakteler yapraksı, en üsttekiler ise indirgenmiştir. Çiçek sapı 1 mm veya daha kısa, brakteoller çok küçüktür. Çanak 3,5-5 mm, kısa ipeksi tüylüdür. Bayrakçık 7-11 mm, deltoit veya üçgen şeklinde, ipeksi tüylü, omurganın 1/2-2/3'ü uzunluğundadır. Taç kanatlarının uzunluğu omurganın 2/3'ünden fazla değildir. Bakla meyve 7-10 mm, tepede daralıp uzamış yumurta şeklinde, basık tüylü ve 1 tohumludur. Tohumlar çoğunlukla köşeleri belirgin olmayan, 4-5 mm uzunluğunda, 2,7-3,4 mm genişliğinde, dikdörtgen-ovalimsidir. Testa siyah, yüzeyi derin kanallıdır. Çiçek açma zamanı mayıs-haziran aylarıdır (Dinç ve ark., 2013; Gibbs, 1970; Karlıoğlu ve ark., 2018 ve Rizzi Longo ve Feoli Chiapella, 1994).



Şekil 1.6. *G. sessilifolia* genel görünüm (fotoğraf: H. Duman)

1.3.6.4. *Genista tinctoria* L.

10-200 cm boyunda, bazen sadece tabanı odunsu olan, seyrek dallı yatık veya dik çok yıllık, yaprak döken, dikensiz küçük çalılardır (Şekil 1.7). Sürgünleri tazeyken tüylü veya tüysüz, sonrasında çıplaktır. Yapraklar 9-50x4-15 mm, basit, eliptik veya mızrak şeklinde; üst yüzü koyu yeşil ve tüysüz, alt yüzü açık renkli, tepesi akut, tabanı daralmış, kenarları kirpiklidir. Yapraklar, çanak ve bakla meyve tüysüz veya yoğun ipeksi tüylüdür. Kulakçıkları körelmiştir. Çiçekler basit ya da bileşik salkım halinde kurullar oluştururlar veya her braktenin koltuğunda tek tek bulunur. Nisan-temmuz aylarında çiçek açar. Brakteler yapraksı, çiçek sapları 1-2 mm, neredeyse sapsız, brakteol ise 1 mm'dir. Çanak tüysüz, 3-7 mm, taç tüysüz ve altın sarısı, nadiren soluk renklidir. Bayrakçık 8-15 mm ve yumurta biçimindedir. Bakla meyve dar dikdörtgen şeklinde, uzun ve içerisinde yeşilimsi kahverengi, parlak, 2-2,5 mm uzunluğunda, 1,7-2,5 mm genişliğinde, birkaç (5-10 adet) tohum bulunur. Tohumlar, çoğunlukla belirgin köşeleri olan eşkenar dörtgen ya da dikdörtgendir. Sürünücü odunsu rizomları bulunur (Dinç ve ark., 2013; Gibbs, 1970 ve Karlıoğlu ve ark., 2018).



Şekil 1.7. *G. tinctoria* genel görünüm (fotoğraf: H. Duman)

1.3.7. Türkiye’de Yetişen *Genista* Türlerinin Yayılışları

Genista cinsi, Türkiye ve Doğu Ege Adaları Florası 3. Ciltte (Gibbs, 1970) 12 tür ile yer almasına karşın, “*parnassica*” türünün yetişme yeri olarak sınırlı bir bölge (Samos Adası) verildiğinden bu tür, Türkiye’de yetişen türler arasına dâhil edilmemiştir. 1988 yılında Davis ve arkadaşları tarafından Türkiye Florası’na yeni bir tür olarak *Genista sandrasica* Hartvig & Strid eklenmiştir (Davis ve ark., 1988). 2003 yılında *Genista vuralii* A.Duran & Dural yeni bir tür olarak literatüre geçmiştir (Duran ve Dural, 2003). Son olarak cinse ait yeni bir türün (*G. unalii*) tanımlanması sonucu cins Türkiye’de 14 tür, 15 takson ile temsil edilmektedir (*G. januensis*’in Türkiye’de yetişen iki alttürü vardır) (Güner, 2012). Bunlardan altı tanesi (*Genista burdurensis* P.E.Gibbs, *Genista involucrata* Spach, *G. aucheri*, *G. sandrasica*, *G. vuralii* ve *G. unalii*) ülkemiz için endemiktir.

Türkiye bitkileri kırmızı kitabında, *G. aucheri* ve *G. involucrata* için az tehdit altında (en az endişe verici), *G. burdurensis* için az tehdit altında (korunma önlemi gerektiren), *G. sandrasica* için tehlike kategorileri önerilmiştir. Endemik olmayan fakat nadir olarak bulunan taksonlar, *Genista libanotica* Boiss. ve *G. januensis* ssp. *lydia*’dır (Ekim ve ark., 2000). *G. vuralii* için ise zarar görebilir kategorisi önerilmiştir (Duran ve Dural, 2003).

Türkiye’de yetişen *Genista* türlerinin yayılışları Çizelge 1.2’de verilmiştir (Bakış ve ark., 2011; Bontempo ve ark., 2013; Duran ve Dural, 2003; Elçi ve Erik 2006; Erdemoğlu ve ark., 2006; Erken ve Özzambak, 2014; Gibbs, 1970; Gülen İşgör, 2006; Güner, 2012; Güzel ve ark., 2015; Hakkı ve ark., 2010 ve Karlıoğlu ve ark., 2018).

Çizelge 1.2. Türkiye’de yetişen *Genista* türlerinin yayılışları

BİTKİ ADI	DÜNYADAKİ YAYILIŞI	TÜRKİYE’DEKİ YAYILIŞI
<i>Genista acanthoclada</i> DC. (kertikefen, bakla güzeli)	Yunanistan, Ege Adaları, Sirenayka	İzmir, Aydın, Muğla, Antalya, Denizli, Mersin, Hatay
<i>Genista albida</i> (ak borcak, yavşan, yağşan)	Balkanlar, Güney Rusya, Kırım, Kafkasya	Ankara, Zonguldak, Amasya, Erzurum, Afyon, Kırşehir, Kayseri, Adana, Tunceli, Antalya, Mersin, Maraş, Osmaniye, Karabük
<i>Genista anatolica</i> Boiss. (kandaş dikenli)	Bulgaristan, Ege Adaları	Çanakkale, İzmir, Muğla, Denizli, Hatay, Adana, Antalya
<i>Genista aucheri</i> (bayır borcağı)	- (endemik)	Ankara, Sivas, Gümüşhane, Erzurum, Kütahya, Konya, Eskişehir
<i>Genista burdurensis</i> (kır borcağı)	- (endemik)	Burdur
<i>Genista carinalis</i> Griseb. (kırtıl çalısı, katırtırnağı)	Bulgaristan, Yunanistan	Kırklareli, İstanbul, Kocaeli, Balıkesir, İzmir
<i>Genista involucrata</i> (top borcak)	- (endemik)	Nevşehir, Uşak, Afyon, Yozgat, Konya, Mersin, Sivas, Niğde, Karaman
<i>Genista libanotica</i> (köse borcak)	Lübnan	Hatay
<i>Genista unalii</i>	- (endemik)	Karaman
<i>Genista januensis</i> ssp. <i>lydia</i> (geyik borcağı, boyacı katırtırnağı, Manisa katırtırnağı)	Balkanlar	Kırklareli, İstanbul, Bursa, Bolu, Kastamonu, İzmir, Kütahya, Yozgat, Denizli, Isparta, Hatay, Manisa
<i>Genista januensis</i> Viv. ssp. <i>januensis</i> (yer borcağı)	Akdeniz	Ege Bölgesi
<i>Genista sandrasica</i> (çam borcağı)	- (endemik)	Muğla-Sandras Dağı
<i>Genista sessilifolia</i> (borcak)	Bulgaristan, Romanya, Makedonya, Yunanistan, İtalya	Ankara, Çankırı, Kastamonu, Çorum, Eskişehir, Amasya, Nevşehir, Kayseri, Kırşehir, Tokat
<i>Genista tinctoria</i> (boyacı katırtırnağı)	Akdeniz, Avrupa, Kafkasya, Batı Asya, Kuzey İran	Kırklareli, İstanbul, Adapazarı, Zonguldak, Sinop, Amasya, Trabzon, Artvin-Çoruh, Bursa, Muş, Erzincan, Karabük, Ordu, Tekirdağ
<i>Genista vuralii</i> (şah borcağı)	- (endemik)	Çankırı, Kastamonu, Bolu, Ankara

1.4. *Genista* Türleri Üzerinde Yapılan Kimyasal Çalışmalar

1.4.1. Flavonoidler

Dünya genelinde yetişen *Genista* türlerinde bulunduğu bildirilen flavonoidler Çizelge 1.3’te özetlenmiştir.

Çizelge 1.3. *Genista* türlerinde bulunan flavonoitler

Apigenin (Bencherchar ve ark., 2017; Borges ve ark., 2001; Hanganu ve ark., 2016; Kök, 2008; Noccioli ve ark., 2011; Pistelli ve ark., 1998 ve Venditti ve ark., 2019)	<i>G. cilentina</i> , <i>G. ephedroides</i> , <i>G. ferox</i> , <i>G. pichisermolliana</i> , <i>G. sagittalis</i> , <i>G. tenera</i>
Apigenin-7- <i>O</i> -glukozit (Kök, 2008 ve Łuczkiwicz ve Głód, 2003)	<i>G. germanica</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. sagittalis</i> , <i>G. transcaucasica</i>
Apigenin-7- <i>O</i> -(2- <i>O</i> -glukozil)-glukozit (Rauter ve ark., 2009)	<i>G. tenera</i>
6,8-diglukozilapigenin (Batista ve ark., 2015 ve Boutaghane ve ark., 2013)	<i>G. tenera</i> , <i>G. ulicina</i>
Apigetrin (Bencherchar ve ark., 2017)	<i>G. ferox</i>
Aromadendrin-7- <i>O</i> - β -glukopiranozit (Noccioli ve ark., 2011)	<i>G. pichisermolliana</i>
Eriyodiktiol (Giachi ve ark., 2002 ve Noccioli ve ark., 2011)	<i>G. morisii</i> , <i>G. pichisermolliana</i>
Eriyodiktiol-7,3'-dimetil eter (5,4'-dihidroksi-7,3'-dimetoksiflavanon) (Boukaabache ve ark., 2015)	<i>G. aspalathoides</i> ssp. <i>erinaceoides</i>
Fisetin (Bencherchar ve ark., 2017 ve Harborne, 1969)	<i>G. cinerea</i> , <i>G. ferox</i> , <i>G. florida</i> , <i>G. obtusirama</i> , <i>G. pumila</i> , <i>G. ramosissima</i> , <i>G. sericea</i> , <i>G. subcapitata</i> , <i>G. valentina</i> , <i>G. villarsii</i>
Genkvanin (Boukaabache ve ark., 2013)	<i>G. quadriflora</i>
Kersetin (Bencherchar ve ark., 2017; Hanganu ve ark., 2016; Harborne, 1969 ve Kök, 2008)	<i>G. angelica</i> , <i>G. aristata</i> , <i>G. falcata</i> , <i>G. ferox</i> , <i>G. florida</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. micrantha</i> , <i>G. ulicina</i> , <i>G. pseudopilosa</i> , <i>G. pumila</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. ramosissima</i> , <i>G. sagittalis</i> , <i>G. sericea</i> , <i>G. subcapitata</i> , <i>G. sylvestris</i> , <i>G. tournefortii</i> , <i>G. teretifolia</i> , <i>G. tridens</i> , <i>G. valentina</i> , <i>G. villarsii</i>
Kersetin-3-glukozit (kersitrin) (Bencherchar ve ark., 2017 ve Boumaza ve ark., 2006)	<i>G. ferox</i> , <i>G. tricuspidata</i>
İzokersitrin (Boumaza ve ark., 2011 ve Chebbah ve ark., 2016)	<i>G. tricuspidata</i> , <i>G. ulicina</i>
Kersetin-3- <i>O</i> -robinobiozit (Noccioli ve ark., 2011)	<i>G. pichisermolliana</i>
Kersetin-3- <i>O</i> -rutinozit (Van Rensen ve ark., 1995)	<i>G. cinerea</i> ssp. <i>cinerea</i>
Kemferol (Artamonova ve ark., 1987; Harborne, 1969; Kök, 2008 ve Sebaihi-Harzoun ve ark., 2018)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. capitellata</i> , <i>G. falcata</i> , <i>G. ferox</i> , <i>G. florida</i> , <i>G. hirsuta</i> , <i>G. hispanica</i> , <i>G. hystris</i> , <i>G. lobelii</i> , <i>G. patula</i> , <i>G. pseudopilosa</i> , <i>G. pumila</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. ramosissima</i> , <i>G. salzmännii</i> , <i>G. sericea</i> , <i>G. subcapitate</i> , <i>G. sylvestris</i> , <i>G. tournefortii</i> , <i>G. valentina</i> , <i>G. villarsii</i>
İzokemferid (Pistelli ve ark., 1998)	<i>G. ephedroides</i>
4'- <i>O</i> -Metilkemferol (Artamonova ve ark., 1987)	<i>G. aetnensis</i>
Kemferol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -apiofuranozil-(1 \rightarrow 2)- $[\alpha$ - <i>L</i> -ramnopiranozil-(1 \rightarrow 6)]- β - <i>D</i> -glukopiranozit (Boutaghane ve ark., 2013)	<i>G. ulicina</i>
Liküritigenin (Łuczkiwicz ve Głód, 2003)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. sagittalis</i>
İzoliküritigenin (Boutaghane ve ark., 2018; Łuczkiwicz ve Głód, 2003 ve Venditti ve ark., 2019)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. cilentina</i> , <i>G. numidica</i>
4,4'-di- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glukopiranozil-izoliküritigenin (Boutaghane ve ark., 2018)	<i>G. numidica</i>
Neoizoliküritigenin (Boutaghane ve ark., 2018)	<i>G. numidica</i>
Neoliküritin (Boutaghane ve ark., 2018)	<i>G. numidica</i>
İzoliküritin (Boutaghane ve ark., 2018)	<i>G. numidica</i>
İzoprünetin-7- <i>O</i> -glukozit (Van Rensen ve Veit, 1995)	<i>G. cinerea</i> ssp. <i>cinerea</i>
İzoramnetin (Artamonova ve ark., 1987)	<i>G. aetnensis</i>

Çizelge 1.3. Devam. *Genista* türlerinde bulunan flavonoidler

İzorarnetin-3-glukozit (Boumaza ve ark., 2006 ve Noccioli ve ark., 2011)	<i>G. pichisermolliana</i> , <i>G. tricuspidata</i>
İzorarnetin-3- <i>O</i> -galaktozid (Van Rensen ve ark., 1995)	<i>G. cinerea</i> ssp. <i>cinerea</i>
İzorarnetin-3- <i>O</i> -robinobiozid (Noccioli ve ark., 2011)	<i>G. pichisermolliana</i>
3- <i>O</i> -rutinozilizorarnetin (Batista ve ark., 2015 ve Boutaghane ve ark., 2013)	<i>G. tenera</i> , <i>G. ulicina</i>
İzosalipurpol (Boutaghane ve ark., 2018)	<i>G. numidica</i>
Kompaktin (Kök, 2008)	<i>G. compacta</i>
Kozmosin (Kök, 2008)	<i>G. rumelica</i>
Krisin-7-(4''- <i>O</i> -asetil)- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glukopiranozid (Sebaihi-Harzoun ve ark., 2018)	<i>G. ferox</i>
Krizeoriol (Borges ve ark., 2001)	<i>G. tenera</i>
Efedroidin (4',5,7-trihidroksi-8-(2-hidroksi-3-metil-3-butenil)flavon) (Pistelli ve ark., 1998)	<i>G. ephedroides</i>
Likoflavon C (4',5,7-trihidroksi-8-izoprenilflavon) (Pistelli ve ark., 1998)	<i>G. ephedroides</i>
Luteolin (3',4',5,7,-tetrahidroksiflavon) (Alieva, 1977; Giachi ve ark., 2002; Harborne, 1969; Łuczkiwicz ve Głód, 2003; Serrilli ve ark., 2010 ve Venditti ve ark., 2019)	<i>G. baetica</i> , <i>G. cadasonensis</i> , <i>G. carpetana</i> , <i>G. cilentina</i> , <i>G. corsica</i> , <i>G. depressa</i> , <i>G. ferox</i> , <i>G. morisii</i> , <i>G. nissana</i> , <i>G. ovata</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. rumelica</i> , <i>G. scorpius</i> , <i>G. spatioides</i> , <i>G. transcaucasica</i> , <i>G. triacanthos</i>
Luteolin-5-glukozit (Kök, 2008)	<i>G. patula</i>
Luteolin-7-monoglukozit (Alieva, 1977; Giachi ve ark., 2002; Kök, 2008; Łuczkiwicz ve Głód, 2003; Noccioli ve ark., 2011; Pistelli ve ark., 2000; Rauter ve ark., 2005 ve Sebaihi-Harzoun ve ark., 2018)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. corsica</i> , <i>G. depressa</i> , <i>G. ferox</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. morisii</i> , <i>G. ovata</i> , <i>G. pichisermolliana</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. rumelica</i> , <i>G. sagittalis</i> , <i>G. tenera</i> , <i>G. transcaucasica</i>
Luteolin-7-rutinozid (Alieva, 1977)	<i>G. transcaucasica</i>
Luteolin-4'- <i>O</i> - β -glukozit (Giachi ve ark., 2002 ve Pistelli ve ark., 2000)	<i>G. corsica</i> , <i>G. morisii</i>
Luteolin-3',7-di- <i>O</i> -glukozit (Batista ve ark., 2015)	<i>G. tenera</i>
Maakiain (Noccioli ve ark., 2011)	<i>G. pichisermolliana</i>
4-Metoksimaakiain (Noccioli ve ark., 2011)	<i>G. pichisermolliana</i>
Mirsetin (Sebaihi-Harzoun ve ark., 2018)	<i>G. ferox</i>
Orienin 4'- <i>O</i> -glukozit (Kök, 2008)	<i>G. patula</i>
Orientin (Giachi ve ark., 2002)	<i>G. morisii</i>
Pilozit (Kök, 2008)	<i>G. anglica</i> , <i>G. pilosa</i>
Populvin (Kök, 2008)	<i>G. patula</i>
Rutin (Batista ve ark., 2015; Bencherchar ve ark., 2017; Boutaghane ve ark., 2013; Kök, 2008; Noccioli ve ark., 2011 ve van Rensen ve Veit, 1995)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. anglica</i> , <i>G. cinerea</i> ssp. <i>cinerea</i> , <i>G. ferox</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. pichisermolliana</i> , <i>G. tenera</i> , <i>G. ulicina</i>
Sinarozit (Boutaghane ve ark., 2018)	<i>G. numidica</i>
Tamariksetin (Artamonova ve ark., 1987)	<i>G. aetnensis</i>
Tevetiaflavon (Boukaabache ve ark., 2013)	<i>G. quadriflora</i>
Hesperidin (Bencherchar ve ark., 2017 ve Rauter ve ark., 2009)	<i>G. ferox</i> , <i>G. tenera</i>
Neohesperidin, Kateşin, Skutellarin, Naringin, Naringenin, Diosmin, Diosmetin, Baikalin, Morin, Silibinin, Neokanin, Öpatorin, Vagonin, Galanjın, Polidatin (Bencherchar ve ark., 2017)	<i>G. ferox</i>
Taksifolin (Bencherchar ve ark., 2017 ve Pistelli ve ark., 2000)	<i>G. corsica</i> , <i>G. ferox</i>

Çizelge 1.3. Devam. *Genista* türlerinde bulunan flavonoidler

5-metoksitaksifolin (Pistelli ve ark., 2000)	<i>G. corsica</i>
Viteksin (Chebbah ve ark., 2016 ve Giachi ve ark., 2002)	<i>G. morisii</i> , <i>G. ulicina</i>
İzoviteksin (Boutaghane ve ark., 2013)	<i>G. ulicina</i>
3,7-Bis- α -L-ramnopiranozil-aromadendrin (Boutaghane ve ark., 2018 ve Venditti ve ark., 2019)	<i>G. cilentina</i> , <i>G. numidica</i>
7- O - β -D-glukopiranozil-3',4'-dihidroksiflavan (Boutaghane ve ark., 2018)	<i>G. numidica</i>
7-metoksi-4'-hidroksiflavan (Boumaza ve ark., 2011)	<i>G. tricuspidata</i>

Türkiye'de yetişen *Genista* türlerinde bulunduğu bildirilen flavonoidler Çizelge 1.4'te özetlenmiştir.

Çizelge 1.4. Türkiye'de yetişen *Genista* türlerinde bulunan flavonoidler

BİTKİ ADI	TAŞIDIĞI FLAVONOİTLER
<i>Genista acanthoclada</i> (Harborne, 1969)	Luteolin
<i>Genista albida</i> (Altınkaya, 2020 ve Harborne, 1969)	Apigenin, apigenin-7-glukozit, kemferol, kersetin, luteolin, luteolin-7-glukozit, rutin, viteksin
<i>Genista aucheri</i> (Altınkaya, 2020)	Luteolin-7-glukozit, viteksin
<i>Genista involucrata</i> (Alieva 1977 ve Tosun ve Akyüz, 1998)	Luteolin 7-rutinozit, skoparin X''- O -ramnozilglukozit, ramnozil viteksin
<i>Genista januensis</i> (Harborne, 1969; Kök, 2008 ve Ulubelen ve Doguc, 1974)	Apigenin, apigenin-7- O -glukozit, luteolin, luteolin-7-monoglukozit, luteolin 7-diğlukozit
<i>Genista carinalis</i> (Kök, 2008)	Kersetin
<i>Genista sessilifolia</i> (Altınkaya, 2020; Harborne, 1969 ve Tosun ve ark., 2009)	Apigenin-7-glukozit, fisetin, krizoeriyol, luteolin, luteolin-7- O -glukozit, luteolin-7- O -diğlukozit, viteksin
<i>Genista tinctoria</i> (Altınkaya, 2020; Hanganu ve ark., 2016; Harborne, 1969; Kök, 2008; Łuczkiwicz ve ark., 2004a; Łuczkiwicz ve Kokotkiwicz, 2005a ve Sentkowska ve ark., 2016)	Apigenin, apigenin-7- O -glukozit, hiperozit, kersitirin, izokersitirin, liküritigenin, izoliküritigenin, luteolin, luteolin-5-glukozit, luteolin-7-monoglukozit, mirsetin, naringenin, rutin, viteksin

Bir nutrasötiği bulunan *G. tenera* ekstresinin gastrointestinal koşullar altındaki stabilitesi YPSK ile analiz edilmiştir. Ekstre, yapay mide ve pankreas sıvıları ile *in vitro* sindirime maruz bırakıldığında, ana bileşenleri olarak tanımlanan flavonoid diğlukozitlerinden hiçbirinin hidrolize uğramadığı gözlemlenmiştir. YPSK kromatogramları *in vitro* sindirimden önce ve sonra aynı flavonoid profilini göstermiştir. Bu bileşenler kimyasal yapılarını koruyarak gastrointestinal sistemden geçebilmektedirler (Batista ve ark., 2015). *G. tenera* *n*-butanol ekstresinin kapiler elektroforez-kütle spektroskopisi ile incelenmesi sonucunda 26 farklı flavonoid bileşenin varlığı gösterilmiştir (Edwards ve ark., 2006).

Cezayir'e endemik olan *Genista numidica* Spach, *Genista ferox* ve *Genista tricuspidata* Desf. bitkilerinin toplam fenolik içerikleri AlCl₃ (alüminyum klorür) yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Test edilen bu üç bitkiden flavonoitçe en zengin olanın *G. numidica* (çiçek ve yapraklarda sırasıyla 85,47 ve 87,31 mg/g kersetin eşdeğeri (KE)) olduğu belirlenmiştir (Ati ve ark., 2017). Başka bir çalışmada ise *G. ferox* etanol ekstresinin 71,71 mg rutin eşdeğeri/gram ekstre toplam flavonoit içerdiği tespit edilmiştir (Sebaihi-Harzoun ve ark., 2018).

G. ferox bitkisinin yaprak ve köklerinden hazırlanan, kloroformdan *n*-butanole değişen polaritelerdeki ekstrelerinin toplam fenolik ve flavonoit içerikleri Folin-Ciocalteu ve AlCl₃ yöntemleri kullanılarak ölçülmüştür. Ekstrelerin toplam fenolik madde içerikleri (105,2-308,5 mg/g) gallik asit eşdeğeri (GAE), toplam flavonoit içerikleri ise (8,1-124 mg/g) KE cinsinden hesaplanmıştır (Bencherchar ve ark., 2017).

Genista ulicina Spach *n*-butanol ekstresinin toplam fenolik içeriği 260 µg GAE/mg ekstre olarak bulunmuş olup, toplam flavonoit içeriği ise yine yüksektir (318 µg KE/mg ekstre) (Latreche ve ark., 2016).

Genista monspessulana (L.)L.A.S.Johnson (syn. *Cytisus monspessulanus* L.) yaprak, çiçek, kök, meyve ve tohum ekstrelerinin toplam fenolik ve flavonoit içerikleri UFLC-DAD (Ultra-Fast Liquid Chromatography coupled to Diode Array Detector) ile analiz edilmiştir. Toplam fenolik ve flavonoit içeriği sırasıyla 50-500 mg GAE/g kuru ekstre ve 8-14 mg KE/g ekstre arasında değişmektedir (Rojas-Estevez ve ark., 2014). İşlerinde *G. monspessulana*'nın da bulunduğu sekiz Cezayir bitki ekstresinin incelendiği bir çalışmada *G. monspessulana*'nın en yüksek flavon/flavonol ve flavanon/dihidroflavonol içeriğine sahip olduğu gösterilmiştir (Boulanouar ve ark., 2013).

Genista cephalantha Spach'nın etil asetat ve *n*-butanol ekstrelerinin toplam fenolik ve flavonoit içerikleri karşılaştırıldığında, *n*-butanol ekstresinin toplam

fenolik içeriğinin (156,86 mg GAE/g ekstre) etil asetat ekstresinden (124,64 mg GAE/g ekstre) daha yüksek olduğu ve benzer şekilde toplam flavonoid içeriğinin de yine *n*-butanol ekstresinde (125,03 mg KE/g ekstre) (%79,71), etil asetat ekstresine (65,83 mg KE/g ekstre) (%52,82) kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (Chebbah ve ark., 2014).

G. saharae toprak üstü kısımlarının 459,28 mg GAE/g ekstre oranında toplam fenolik madde; 242 mg KE/g ekstre toplam flavonoid içerdiği belirlenmiştir (Bouchouka ve ark., 2012).

G. quadriflora'nın farklı polaritelerdeki ekstralarının toplam fenol ve flavonoid miktarları kolorimetrik yöntemle incelendiğinde flavonoidlerin, metanol ekstresindeki toplam fenollerin %7,69'unu oluşturduğu ve bu oranın sulu ekstrede %1,53'ten fazla olmadığı bulunmuştur (Lrhorfi ve ark., 2016). *G. quadriflora n*-butanol ekstresinin yüksek düzeyde (123,21 mg KE/g kuru ekstre) toplam flavonoid içerdiği gösterilmiştir (Baali ve ark., 2014). *G. quadriflora* ekstresinin fenolik asit ve flavonoid içerdiği İTK ile tespit edilmiştir. Ayrıca *G. quadriflora*'nın (228 mg GAE/g ekstre), *G. vuralii*'den (212 mg GAE/g ekstre) daha yüksek oranda polifenol içerdiği belirtilmiştir (Baali ve ark., 2016).

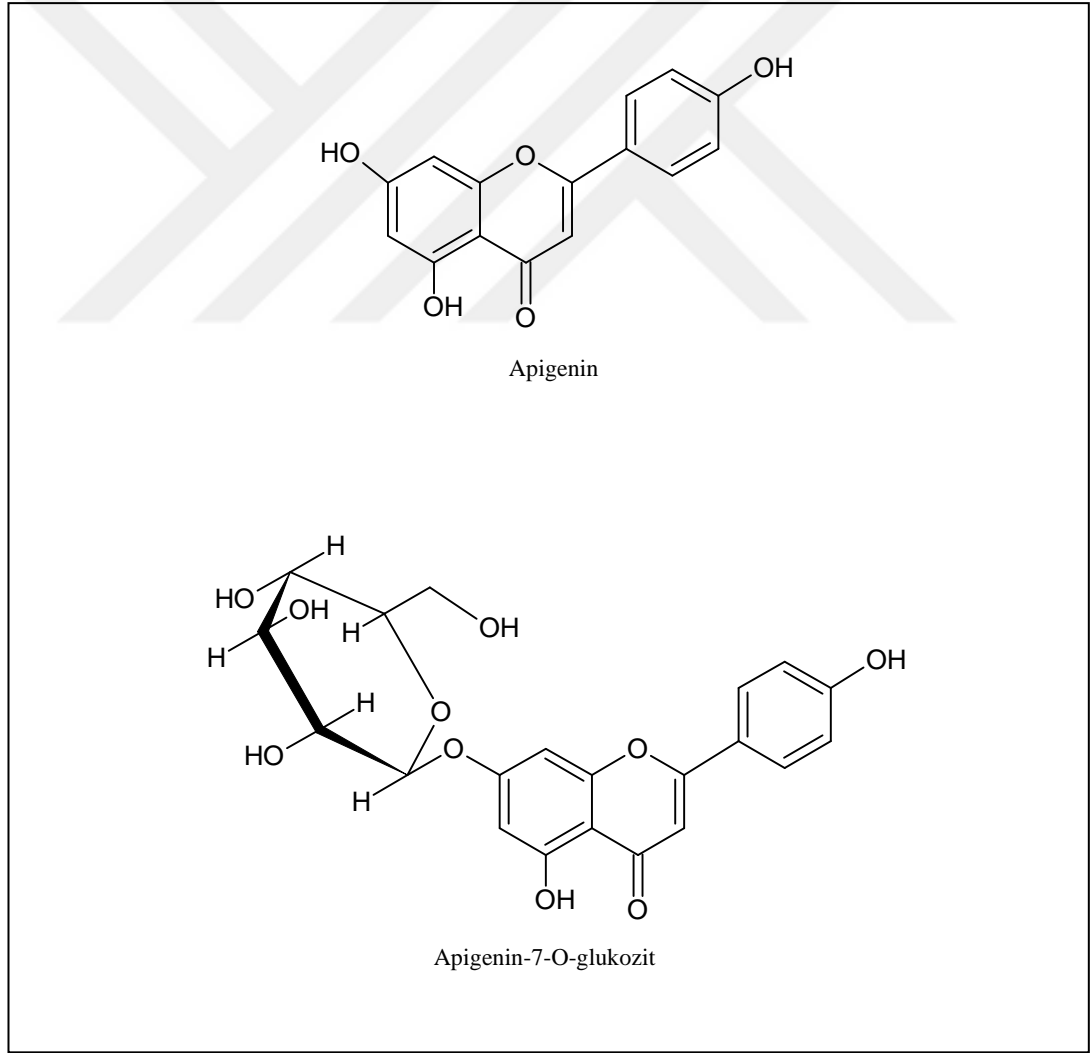
Genista tinctoria ve *Genista sagittalis* L.'in toplam flavonoid içerikleri sırasıyla 16,06 ve 10,72 mg GAE/g bulunmuştur (Hanganu ve ark., 2016). *G. tinctoria* flavonoidlerden özellikle luteolin glukozitleri içerir (PDR, 2007). *G. aucheri*'de flavonoidlerin bulunduğu bildirilmiştir.

Türkiye'ye endemik olan iki *Genista* türünün (*G. sandrasica* ve *G. vuralii*) toplam fenol ve flavonoid içerikleri sırasıyla Folin-Ciocalteau ve AlCl₃ reaktifleri aracılığıyla belirlenmiştir. Hidrolize ekstrallerdeki toplam fenol ve flavonoid miktarları, çok düşük olmasından dolayı belirlenememiştir. Metanol ekstralarının ise benzer miktarlarda toplam fenol ve flavonoid içerdiği bulunmuştur. *G. vuralii*'nin toplam fenol ve flavonoid içeriğinin *G. sandrasica*'dan ve daha önce çalışılan diğer

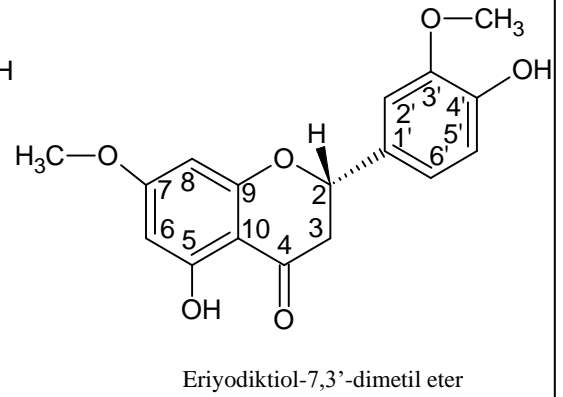
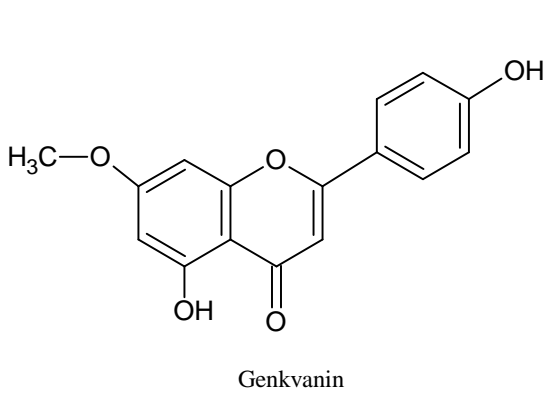
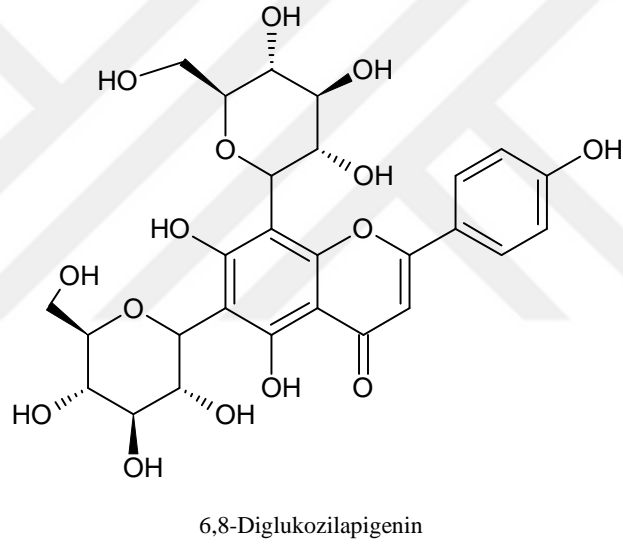
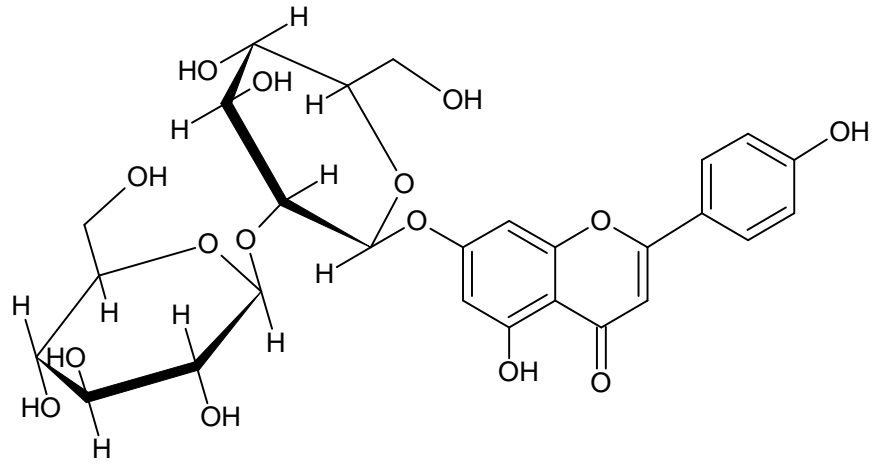
Genista türlerinden (Erdemoğlu ve ark., 2006) daha yüksek olduğu bulunmuştur (Erdoğan Orhan ve ark., 2011).

Tez çalışmamızın konusunu oluşturan dört farklı *Genista* türü üzerinde yapılan bir başka çalışmada toplam fenolik madde içeriğinin en fazla *G. aucheri* metanollü ekstresinde (99,62 mg GAE/g ekstre), toplam flavonoid içeriğinin ise *G. albida* ve *G. tinctoria* metanollü ekstresinde (sırasıyla 117,17 ve 104,04 mg KE/g ekstre) bulunduğu tespit edilmiştir (Altinkaya, 2020).

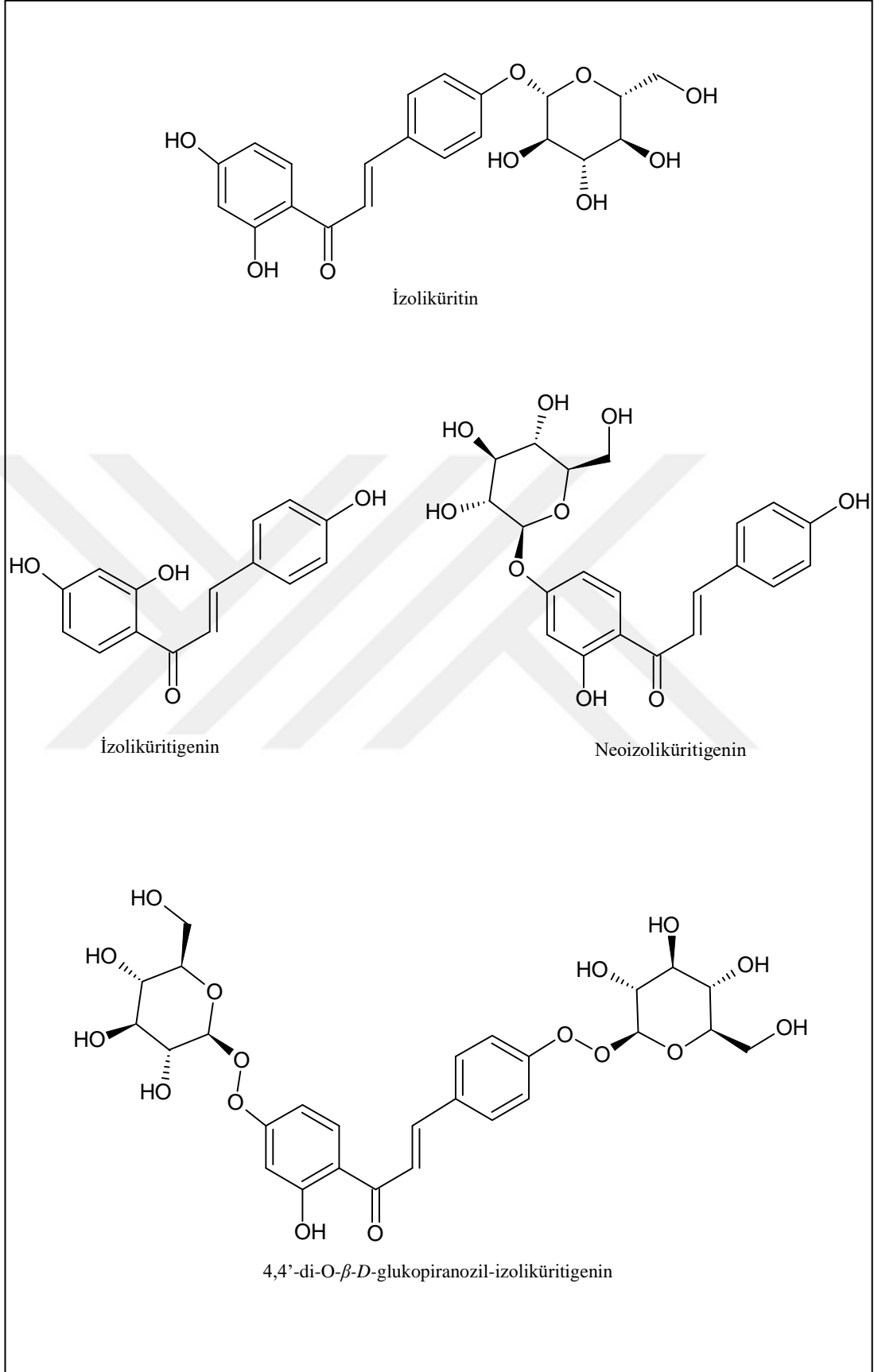
Genista türlerinde bulunan bazı flavonoidler Şekil 1.8’de gösterilmektedir.



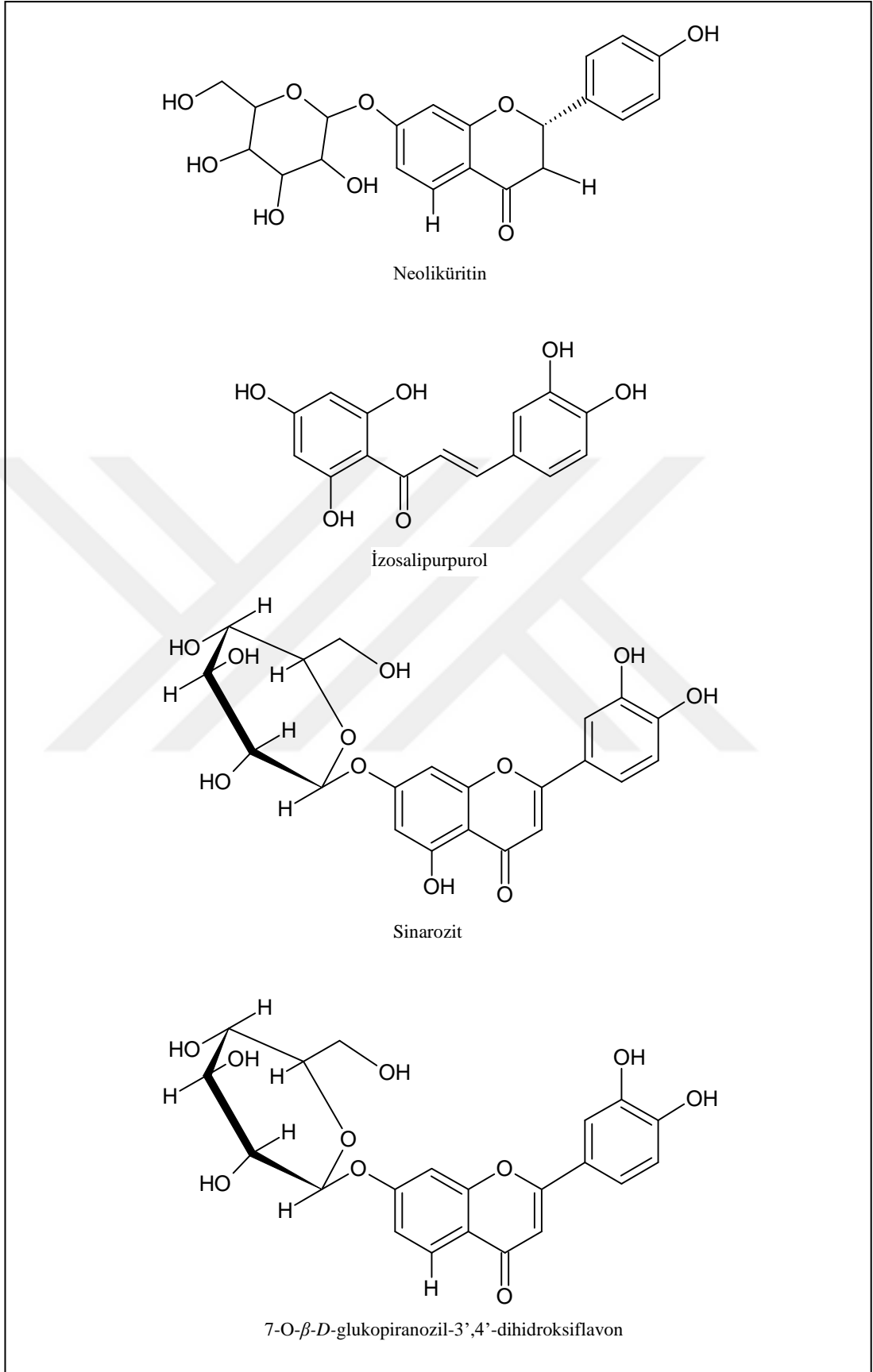
Şekil 1.8. *Genista* türlerinde bulunan bazı flavonoidler



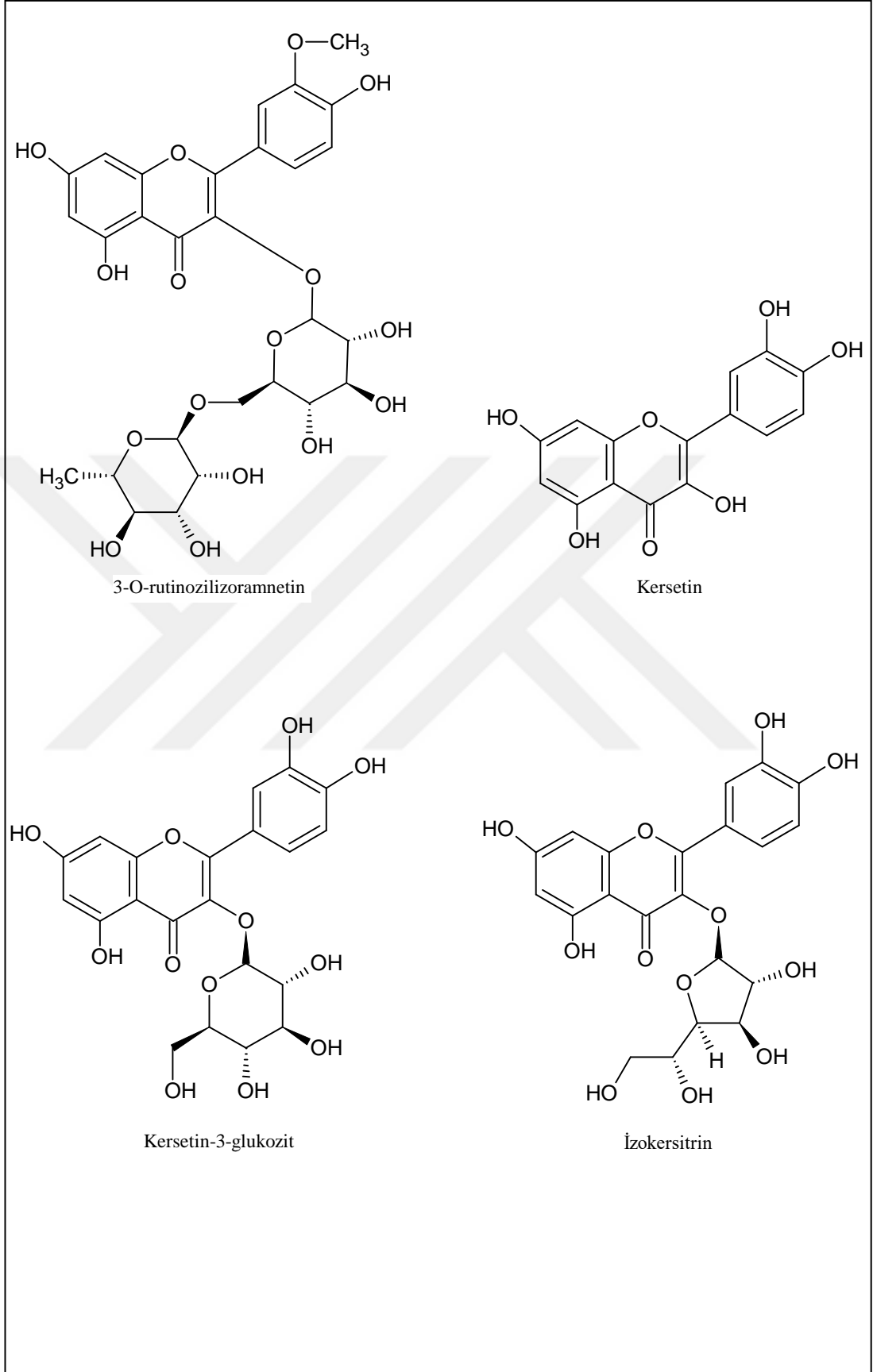
Şekil 1.8. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı flavonoitler



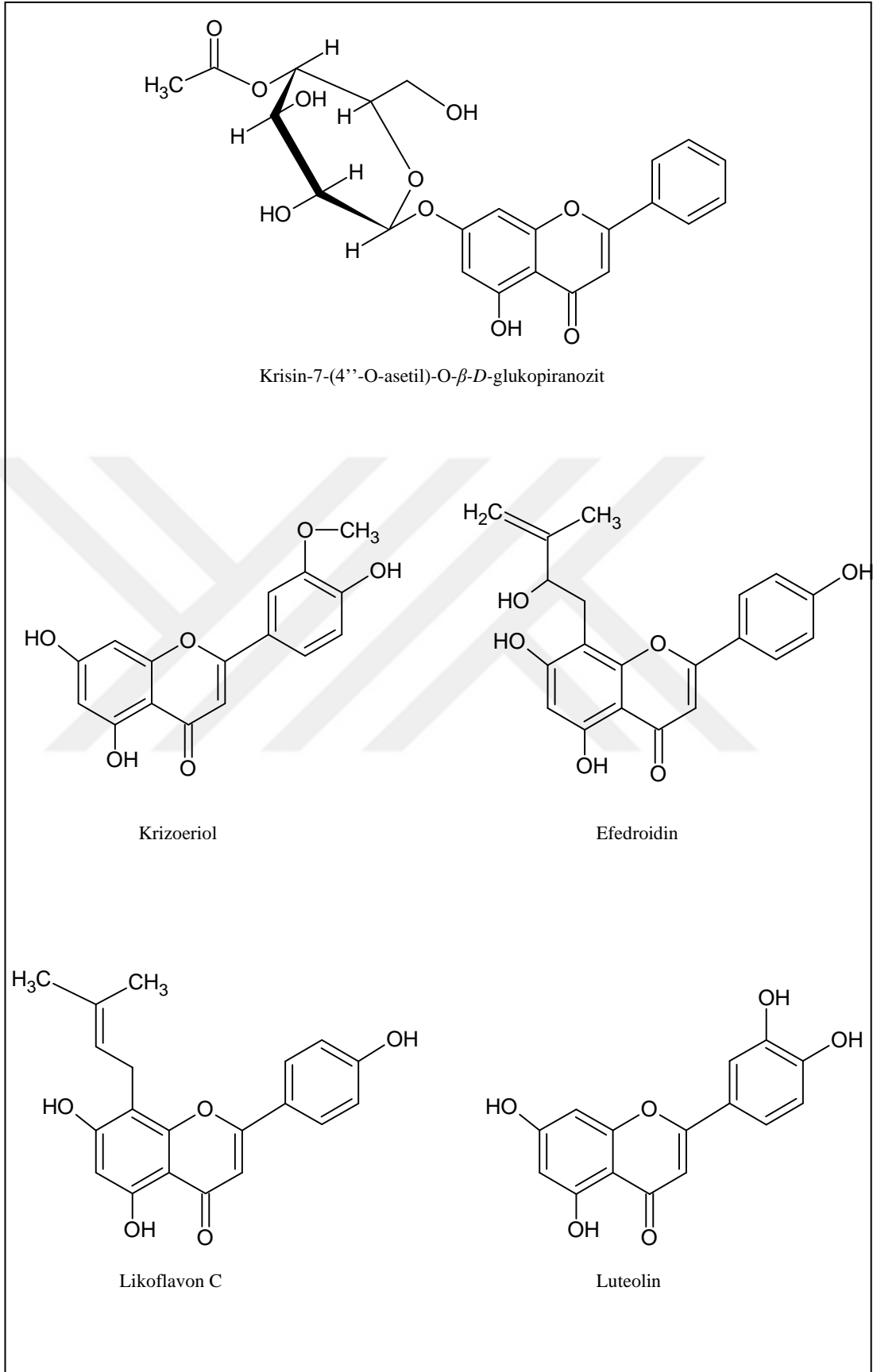
Şekil 1.8. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı flavonoidler



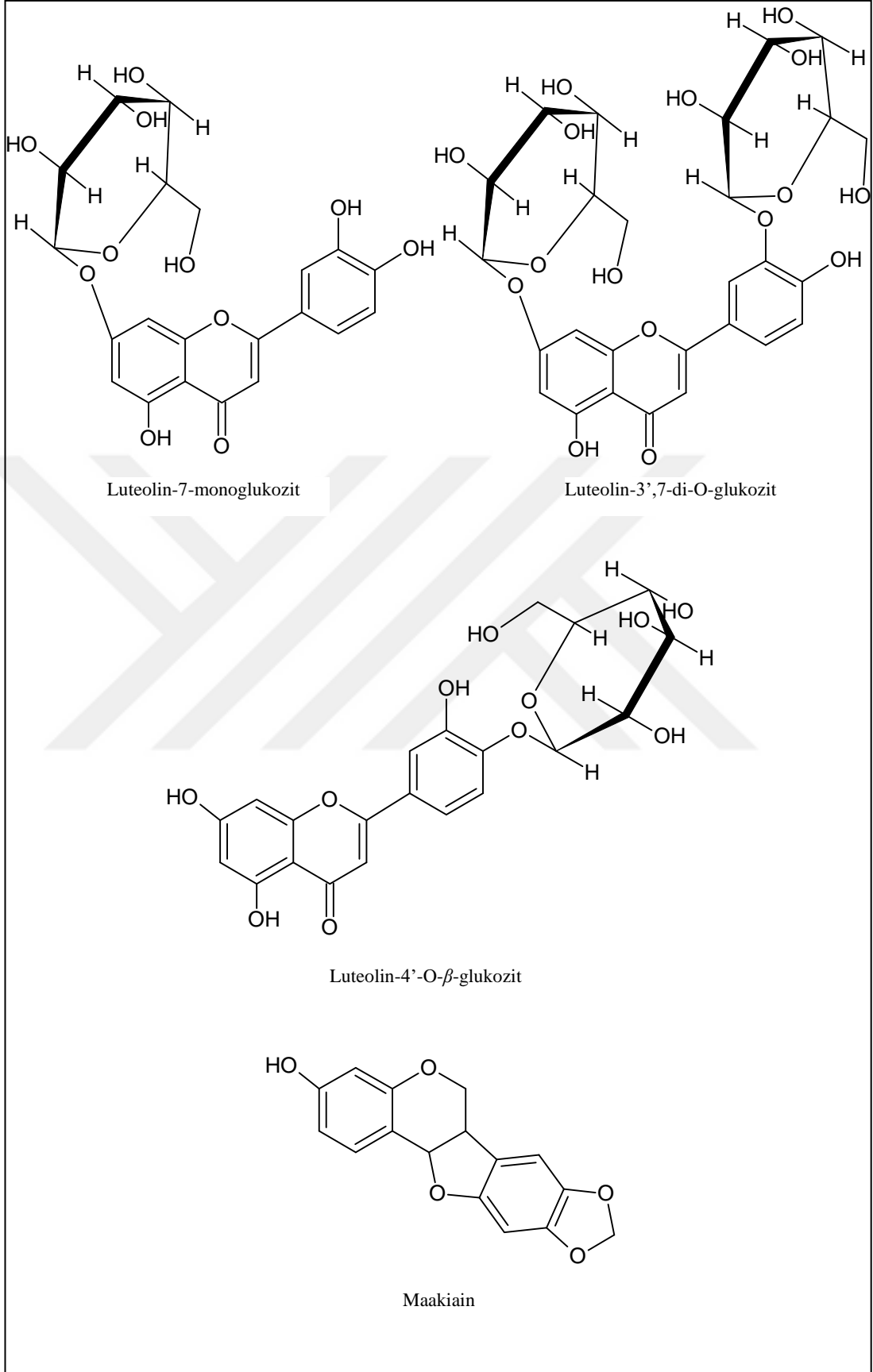
Şekil 1.8. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı flavonoidler



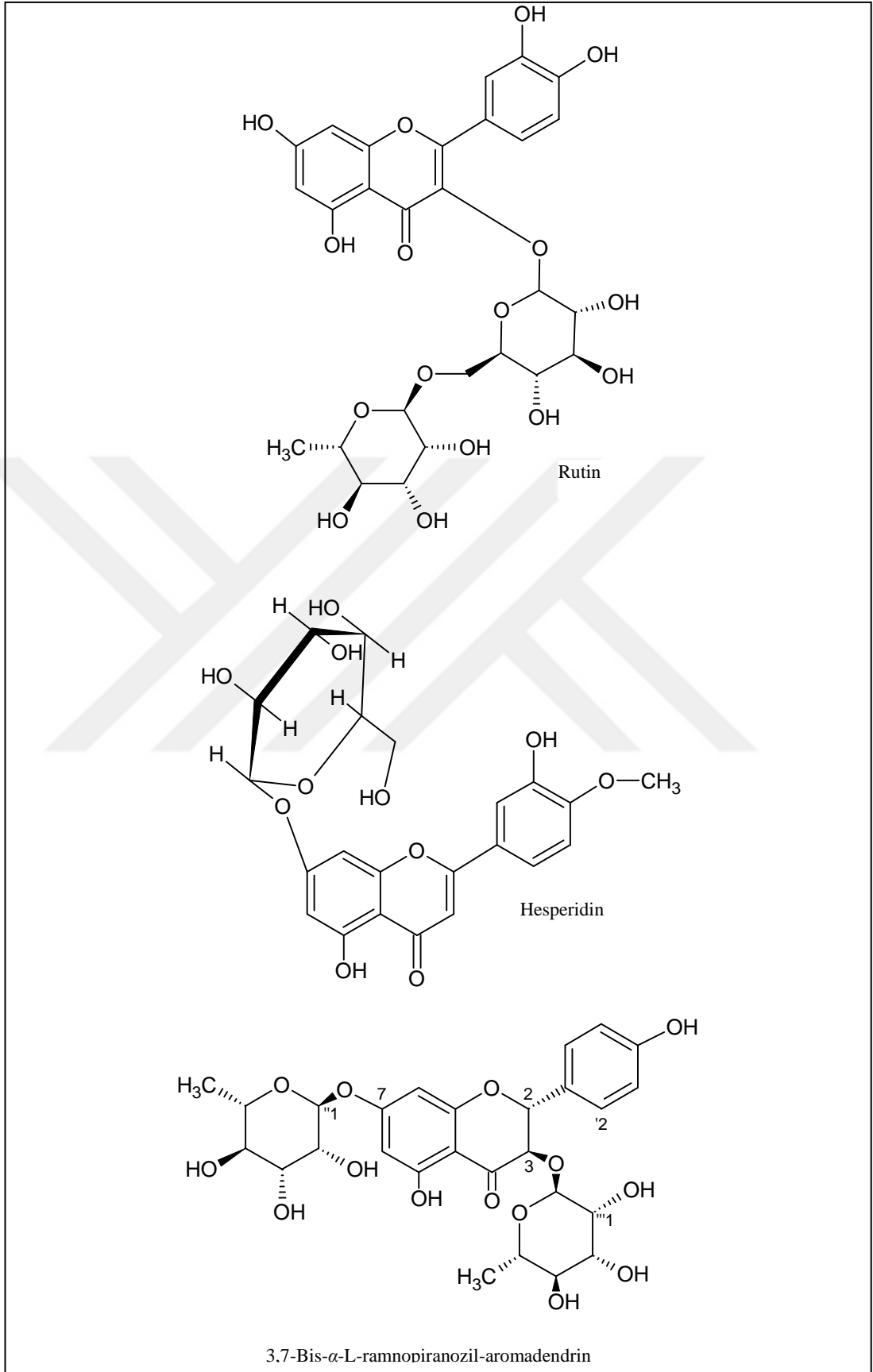
Şekil 1.8. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı flavonoitler



Şekil 1.8. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı flavonoitler



Şekil 1.8. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı flavonoidler



Şekil 1.8. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı flavonoitler

1.4.1.1. İzoflavonoitler

Genista türlerinin çoğunda izoflavonlardan orobol-8-C-glukozit, izoprunitin-7-O-glukozit, genistein-8-C-glukozit, genistein-6-C-glukozit ve genistein-7-O-glukozit bulunduğu bildirilmiştir (van Rensen ve ark., 1999).

Türkiye’de yetişen *Genista* türlerinin izoflavonoit içerikleri birçok farklı çalışmada araştırılmıştır. Bunların sonucunda toplam ve serbest genistein içeriği en yüksek bulunan tür *G. tinctoria* (sırasıyla %1,05 ve 0,27) olmuştur. Genel olarak *Genista* türlerindeki toplam ve serbest genistein içeriği sırasıyla %0,01-1,05 ve %0,01-0,27 oranında değişiklik göstermiştir (Tosun ve ark., 2003). Toplam daidzein içeriği ise 0,0003-0,113 arasında değişiklik göstermiştir. En yüksek oranda toplam ve serbest daidzein içeren türün ise Türkiye’ye endemik olan *G. sandrasica* (sırasıyla %0,113 ve 0,068) olduğu belirlenmiştir (Erdoğan Orhan ve ark., 2011). Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar, Türkiye’de yetişen *Genista* türlerindeki toplam genistein, daidzein ve izoflavon miktarının, yağı alınmış soya fasulyesi için literatürde belirtilen en yüksek değerler olan sırasıyla %0,3; %0,091 ve %0,5’ten daha yüksek olduğunu göstermiştir (Alan, 2009).

G. vuralii üzerinde yapılan bir çalışmada bitkinin içerdiği serbest genistein miktarı %0,099, serbest ve heterozit halindeki toplam genisteinin toplam miktarı ise %0,726 bulunmuştur. Serbest ve toplam daidzein miktarı ise sırasıyla %0,624 ve %1,922’dir (Kök, 2008).

1899’da *G. tinctoria*’dan izole edilen; 1928’de kimyasal olarak sentezlenen genistein; bakla, soya ve kahvede de bulunan bir fitoöstrojendir (Chighizola ve Meroni, 2012).

Dünya genelinde yetişen *Genista* türlerinde bulunduğu bildirilen izoflavonoitler Çizelge 1.5’te özetlenmiştir.

Çizelge 1.5. *Genista* türlerinde bulunan izoflavonoitler

Alpinumizoflavon (Pistelli ve ark., 1998 ve Rauter ve ark., 2009)	<i>G. ephedroides</i> , <i>G. tenera</i>
Alpinumizoflavon-4'- <i>O</i> -glukopiranozid (4'- <i>O</i> -glukopiranozil-4',5-dihidroksi-2'',2''-dimetilpiran- [5'',6'':6,7]-izoflavon) (Noccioli ve ark., 2011)	<i>G. pichisermolliana</i>
Hidroksialpinumizoflavon (4',5-dihidroksi-2''-metil-2''- hidroksimetilpirano (5'',6'':6,7)-izoflavon) (Meriane ve ark., 2014 ve Pistelli ve ark., 1998)	<i>G. ephedroides</i> , <i>G. saharae</i>
Biyokanin A (Bencherchar ve ark., 2017; Boukaabache ve ark., 2013; Boutaghane ve ark., 2013; Curir ve ark., 1994 ve Venditti ve ark., 2019)	<i>G. cilentina</i> , <i>G. ferox</i> , <i>G. monosperma</i> , <i>G. quadriflora</i> , <i>G. ulicina</i>
Biyokanin A-7- <i>O</i> - β -glukozit (Noccioli ve ark., 2011 ve Venditti ve ark., 2019)	<i>G. cilentina</i> , <i>G. pichisermolliana</i>
Daidzein (7,4'-dihidroksiizoflavon) (Giachi ve ark., 2002; Hanganu ve ark., 2010; Harborne, 1969; Kök, 2008; Łuczkiwicz ve Głód, 2003 ve Noccioli ve ark., 2011)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. anglica</i> , <i>G. aristata</i> , <i>G. baetica</i> , <i>G. carpetana</i> , <i>G. capitellata</i> , <i>G.</i> <i>cinerea</i> , <i>G. corsica</i> , <i>G. cupani</i> , <i>G. falcata</i> , <i>G.</i> <i>florida</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. hirsuta</i> , <i>G. hispanica</i> , <i>G. lobelii</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. morisii</i> , <i>G.</i> <i>nissana</i> , <i>G. obtusirama</i> , <i>G. pichisermolliana</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. pumila</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. rumelica</i> , <i>G. sagittalis</i> , <i>G. salzmanni</i> , <i>G. sericea</i> , <i>G. subcapitata</i> , <i>G. teretifolia</i> , <i>G. tridens</i> , <i>G.</i> <i>ulicina</i> , <i>G. umbellata</i> , <i>G. valentina</i> , <i>G. villarsii</i>
Daidzin (Boutaghane ve ark., 2018; Hanganu ve ark., 2010; Kök, 2008 ve Łuczkiwicz ve Głód, 2003)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. numidica</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. rumelica</i> , <i>G. sagittalis</i>
Ekulol (Łuczkiwicz ve Głód, 2003)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. monspessulana</i>
Fikuizoflavon (Meriane ve ark., 2014 ve Pistelli ve ark., 2000)	<i>G. corsica</i> , <i>G. saharae</i>
Formononetin (Hanganu ve ark., 2010; Harborne, 1969 ve Kök, 2008)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. nissana</i> , <i>G. patula</i> , <i>G. sagittalis</i> , <i>G. salzmanni</i> , <i>G. subcapitata</i> , <i>G. teretifolia</i> , <i>G. villarsii</i>
Genistein (4',5,7-trihidroksiizoflavon) (Borges ve ark., 2001; Boukaabache ve ark., 2013; Boumaza ve ark., 2006; Boutaghane ve ark., 2018; Curir ve ark., 1994; Giachi ve ark., 2002; Hanganu ve ark., 2010; Harborne, 1969; Kök, 2008; Łuczkiwicz ve Głód, 2003; Noccioli ve ark., 2011; Pistelli ve ark., 1998; Sebaihi-Harzoun ve ark., 2018; Serrilli ve ark., 2010; Tosun ve ark., 2003; Ulubelen ve Doguc, 1974 ve Venditti ve ark., 2019)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. anglica</i> , <i>G. cadasonensis</i> , <i>G. cilentina</i> , <i>G. cupani</i> , <i>G. depressa</i> , <i>G. ephedroides</i> , <i>G. ferox</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. hispanica</i> , <i>G. hystris</i> , <i>G. lobelii</i> , <i>G. monosperma</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. morisii</i> , <i>G. numidica</i> , <i>G. obtusirama</i> , <i>G. ovata</i> , <i>G. patula</i> , <i>G. pichisermolliana</i> , <i>G. quadriflora</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. rumelica</i> , <i>G. sagittalis</i> , <i>G. salzmanni</i> , <i>G. scorpius</i> , <i>G. sericea</i> , <i>G. subcapitata</i> , <i>G. spartioides</i> , <i>G. tenera</i> , <i>G. triacanthos</i> , <i>G. tricuspidata</i> , <i>G. tridens</i> , <i>G. tridentata</i> , <i>G. ulicina</i> , <i>G. villarsii</i>
Genistein-6-C-glukozit (Van Rensen ve ark., 1995 ve Van Rensen ve ark., 1999)	<i>G. cinerascens</i> , <i>G. cinerea</i> , <i>G. florida</i> , <i>G. majorica</i> , <i>G. obtusiramea</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. pseudopilosa</i> , <i>G. ramosissima</i> , <i>G. sericea</i> , <i>G. teretifolia</i> , <i>G. villarsii</i>
Genistein-8-C-glukozit (Boutaghane ve ark., 2018; Kerkatou ve ark., 2013; Mekkiou ve ark., 2005; Noccioli ve ark., 2011; Pistelli ve ark., 1998; Rauter ve ark., 2005; Van Rensen ve ark., 1995 ve Van Rensen ve ark., 1999)	<i>G. aspalathoides</i> ssp. <i>aspalathoides</i> , <i>G. cinerascens</i> , <i>G. cinerea</i> , <i>G. ephedroides</i> , <i>G. florida</i> , <i>G. majorica</i> , <i>G. numidica</i> , <i>G. obtusiramea</i> , <i>G. pichisermolliana</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. pseudopilosa</i> , <i>G. ramosissima</i> , <i>G. saharae</i> , <i>G. sericea</i> , <i>G. tenera</i> , <i>G. teretifolia</i> , <i>G. villarsii</i>
Genistin (Genistein-7-glukozit) (Boutaghane ve ark., 2018; Giachi ve ark., 2002; Hanganu ve ark., 2010; Kök, 2008; Łuczkiwicz ve Głód, 2003; Noccioli ve ark., 2011; Pistelli ve ark., 1998; Rauter ve ark., 2005 ve Van Rensen ve ark., 1999)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. cinerea</i> , <i>G. cinerascens</i> , <i>G. depressa</i> , <i>G. ephedroides</i> , <i>G. florida</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. majorica</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. morisii</i> , <i>G. numidica</i> , <i>G. obtusiramea</i> , <i>G. ovata</i> , <i>G. pichisermolliana</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. raetam</i> , <i>G. ramosissima</i> , <i>G. rumelica</i> , <i>G. sagittalis</i> , <i>G. tenera</i> , <i>G. teretifolia</i> , <i>G. tridentata</i>

Çizelge 1.5. Devam. *Genista* türlerinde bulunan izoflavonoitler

Genistin malonat (Łuczkiwicz ve Głód, 2003)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. sagittalis</i>
Genistin asetat (Łuczkiwicz ve Głód, 2003)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. sagittalis</i>
Genistein-4'-glukozit (soforikozit) (Boumaza ve ark., 2006)	<i>G. tricuspidata</i>
Genistein-4',7-diglukozit (Batista ve ark., 2015; Boutaghane ve ark., 2018; Giachi ve ark., 2002 ve Noccioli ve ark., 2011)	<i>G. morisii</i> , <i>G. numidica</i> , <i>G. pichisermolliana</i> , <i>G. tenera</i>
Genistein-7-O-diglukozit (Łuczkiwicz ve Głód, 2003)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. sagittalis</i>
2'-hidroksigenistein-7-O-glukozit (Łuczkiwicz ve Głód, 2003)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. sagittalis</i>
7-O-glukozil-8-glukozilgenistein (Batista ve ark., 2015)	<i>G. tenera</i>
8-(glukoziloksiglukozil)genistein (Batista ve ark., 2015)	<i>G. tenera</i>
8-[apiozil-(1→6)-glukozil]genistein (Batista ve ark., 2015)	<i>G. tenera</i>
6-hidroksigenistein (Serrilli ve ark., 2010)	<i>G. cadasonensis</i>
Genisteon (7-O-glukozilvigteon) (Pistelli ve ark., 1998)	<i>G. ephedroides</i>
5-O-metil-8-C-β-glukopiranozilgenistein (Meriane ve ark., 2014)	<i>G. saharae</i>
4'-O-metil-8-C-β-D-glukopiranozilgenistein (Abdel-Halim ve ark., 2000)	<i>G. saharae</i>
8-C-β-D-glukopiranozil-genistein-4'-O-β-D- glukopiranozit (Boutaghane ve ark., 2018)	<i>G. numidica</i>
Derron-4'-O-metil eter (Boukaabache ve ark., 2015)	<i>G. aspalathoides</i> ssp. <i>erinaceoides</i>
İzoderron (Pistelli ve ark., 2000)	<i>G. corsica</i>
Dihidroizoderrondiol ((3''S,4''R)-5,7,3'',4''-tetrahidroksi- 2'',2''-dimetil-3'',4''- dihidropirano(5'',6'';3'',4'')izoflavon) (Pistelli ve ark., 2000)	<i>G. corsica</i>
İzopruneitin (5-O-metilgenistein) (Borges ve ark., 2001; Boukaabache ve ark., 2013; Boumaza ve ark., 2006; Giachi ve ark., 2002; Harborne, 1969; Kerkatou ve ark., 2013; Kök, 2008; Pistelli ve ark., 1998; Pistelli ve ark., 2000 ve Van Rensen ve Veit, 1995)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. aspalathoides</i> ssp. <i>aspalathoides</i> , <i>G. cinerea</i> ssp. <i>cinerea</i> , <i>G. corsica</i> , <i>G. cupanii</i> , <i>G. ephedroides</i> , <i>G. hispanica</i> , <i>G. hystrix</i> , <i>G. lobelii</i> , <i>G. micranta</i> , <i>G. morisii</i> , <i>G. obtusirama</i> , <i>G. quadriflora</i> , <i>G. rumelica</i> , <i>G. sericia</i> , <i>G. subcapitata</i> , <i>G. tenera</i> , <i>G. tricanthos</i> , <i>G. tricuspidata</i> , <i>G. tridens</i> , <i>G. villarsi</i>
İzopruneitin-7-O-glukozit (Borges ve ark., 2001; Giachi ve ark., 2002 ve Van Rensen ve ark., 1999)	<i>G. cinerascens</i> , <i>G. cinerea</i> , <i>G. florida</i> , <i>G. majorica</i> , <i>G. morisii</i> , <i>G. obtusiramea</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. pseudopilosa</i> , <i>G. ramosissima</i> , <i>G. tenera</i> , <i>G. teretifolia</i>
İzopruneitin-4',7-di-O-glukozit (Boutaghane ve ark., 2018 ve Giachi ve ark., 2002)	<i>G. morisii</i> , <i>G. numidica</i>
Kumestrol (Kiss ve ark., 2010 ve Łuczkiwicz ve Głód, 2003)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. sagittalis</i>
Laburnetin (Pistelli ve ark., 1998)	<i>G. ephedroides</i>
Ononin (Hanganu ve ark., 2010; Kök, 2008 ve Łuczkiwicz ve Głód, 2003)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. patula</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. sagittalis</i>
Orobol (3',4',5,7-tetrahidroksiizoflavon) (Meriane ve ark., 2014)	<i>G. saharae</i>
Orobol-8-C-glukozit (Boutaghane ve ark., 2018; Kerkatou ve ark., 2013; Noccioli ve ark., 2011 ve Van Rensen ve ark., 1999)	<i>G. aspalathoides</i> ssp. <i>aspalathoides</i> , <i>G. cinerascens</i> , <i>G. cinerea</i> , <i>G. florida</i> , <i>G. majorica</i> , <i>G. numidica</i> , <i>G. obtusiramea</i> , <i>G. pichisermolliana</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. pseudopilosa</i> , <i>G. ramosissima</i> , <i>G. teretifolia</i>
3'-O-metilorobol (Borges ve ark., 2001)	<i>G. tenera</i>
3'-O-metilorobol-8-C-β-glukopiranozit (Noccioli ve ark., 2011)	<i>G. pichisermolliana</i>
Pratensein (4'-O-metilorobol) (Venditti ve ark., 2019)	<i>G. cilentina</i>
Puerarin (Łuczkiwicz ve Głód, 2003)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. radiata</i>

Çizelge 1.5. Devam. *Genista* türlerinde bulunan izoflavonoitler

Sissotrin (Boutaghane ve ark., 2018 ve Łuczkiwicz ve Glód, 2003)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. numidica</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. sagittalis</i>
Vigteon (Pistelli ve ark., 1998)	<i>G. ephedroides</i>
3',4',7-trihidroksiizoflavon (Łuczkiwicz ve Glód, 2003)	<i>G. aetnensis</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. monspessulana</i>
4',5-dihidroksi-7-metoksiizoflavon (Meriane ve ark., 2014)	<i>G. saharae</i>
4',5-dihidroksi-7-metoksiizoflavon-4'- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit (Meriane ve ark., 2014)	<i>G. saharae</i>
4',5,7-trihidroksi-3',8-dimetoksi-3- <i>O</i> -glukozilflavon (Boumaza ve ark., 2006)	<i>G. tricuspidata</i>
5-metoksi-4',7-dihidroksi-8-glukopiranozilizoflavon (Meriane ve ark., 2014)	<i>G. saharae</i>

Türkiye'de yetişen *Genista* türlerinde bulunduğu bildirilen izoflavonoitler Çizelge 1.6'da özetlenmiştir.

Çizelge 1.6. Türkiye'de yetişen *Genista* türlerinde bulunan izoflavonoitler

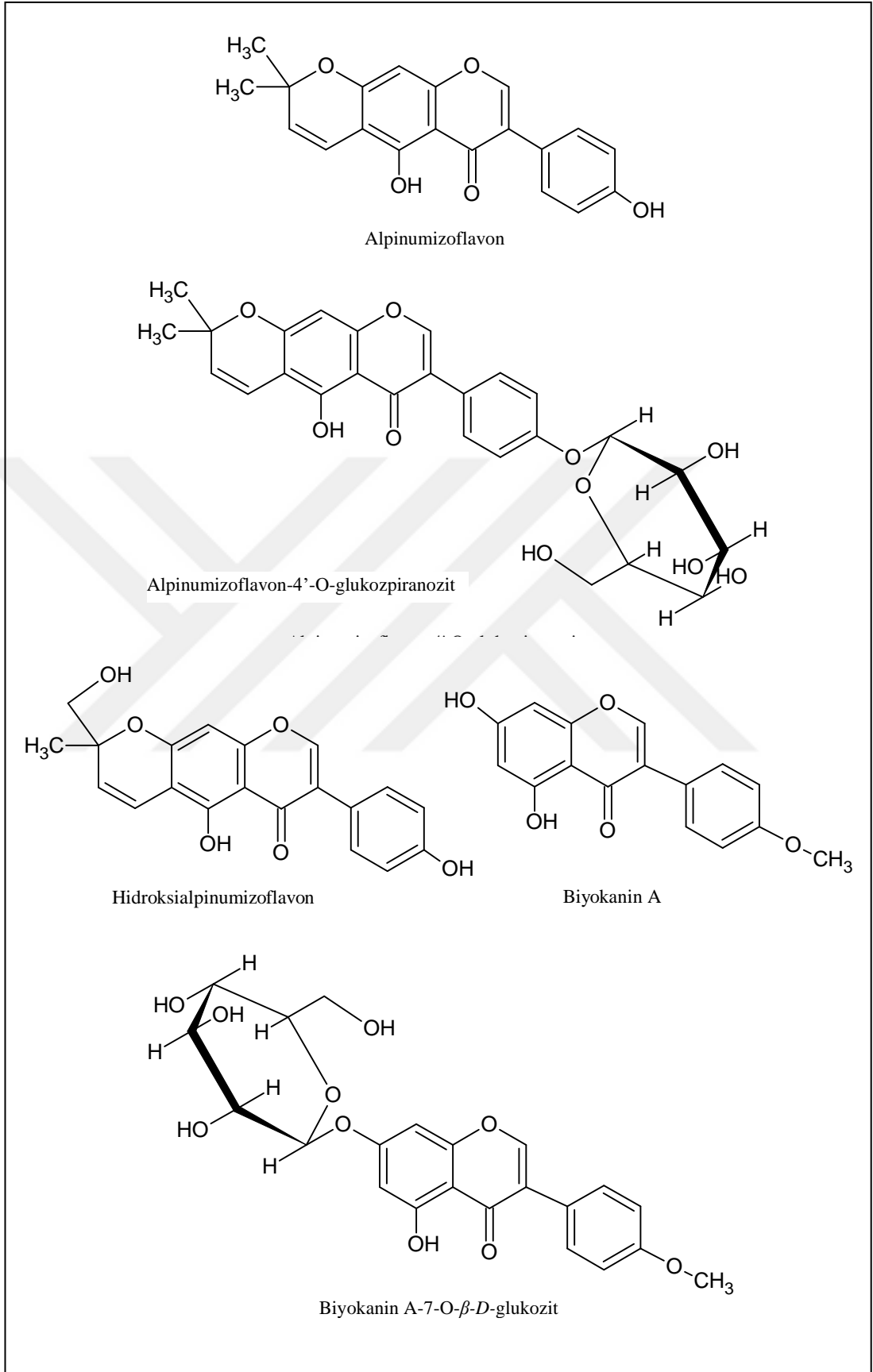
BİTKİ ADI	TAŞIDIĞI İZOFLAVONOİTLER
<i>Genista acanthoclada</i> (Erdemoğlu ve ark., 2006)	Daidzein, genistein
<i>Genista albida</i> (Erdemoğlu ve ark., 2006)	Daidzein, genistein
<i>Genista anatolica</i> (Erdemoğlu ve ark., 2006)	Daidzein, genistein
<i>Genista aucheri</i> (Altınkaya, 2020 ve Erdemoğlu ve ark., 2006)	Daidzein, daidzin, genistein
<i>Genista burdurensis</i> (Erdemoğlu ve ark., 2006)	Daidzein, genistein
<i>Genista involucrata</i> (Erdemoğlu ve ark., 2006 ve Tosun ve Akyüz, 1998)	Biyokanin A 8-C-ramnozylglukozit, daidzein, genistein
<i>Genista libanotica</i> (Erdemoğlu ve ark., 2006)	Daidzein, genistein
<i>Genista januensis</i> (Erdemoğlu ve ark., 2006; Kök, 2008 ve Ulubelen ve Doguc, 1974)	Daidzein, genistein, 5- <i>O</i> -metilgenistein
<i>Genista carinalis</i> (Erdemoğlu ve ark., 2006 ve Kök, 2008)	Daidzein, genistein, prunetin, prunetrin
<i>Genista sandrasica</i> (Erdoğan Orhan ve ark., 2011)	Daidzein, genistein
<i>Genista sessilifolia</i> (Erdemoğlu ve ark., 2006; Harborne 1969; Rigano ve ark., 2009 ve Tosun ve ark., 2009)	Daidzein, daidzin, formononetin, genistein, genistin, izoprunetin orobol
<i>Genista tinctoria</i> (Erdemoğlu ve ark., 2006; Kiss ve ark., 2012; Kök, 2008; Łuczkiwicz ve Glód, 2003; Łuczkiwicz ve ark., 2004a; PDR, 2007; Rauter ve ark., 2005; Rigano ve ark., 2009; Tero-Vescan ve ark., 2009 ve Vlase ve ark., 2011)	Biyokanin A, daidzein, daidzin, ekuol, formononetin, genistein, genistin, genistin asetat, genistin malonat, 2'-hidroksigenistein-7- <i>O</i> -glukozit, genistein-7- <i>O</i> -diglukozit, genistein-7- <i>O</i> -(6''-malonil)-glukozit, 3',4',7-trihidroksiizoflavon, genistein-7- <i>O</i> -(6''asetil)-glukozit, izoprunetin, kumestrol, ononin, orobol, prunetin, puerarin, sissotrin
<i>Genista vuralii</i> (Kök, 2008)	Daidzein, genistein

G. tenera'dan elde edilen antihiperglisemik etkiye sahip flavonoit ekstresi incelendiğinde genistein-7-*O*-glukozit ve genistein-8-*C*-glukozit olmak üzere iki majör bileşiğin varlığı gözlenmiştir (Rauter ve ark., 2005).

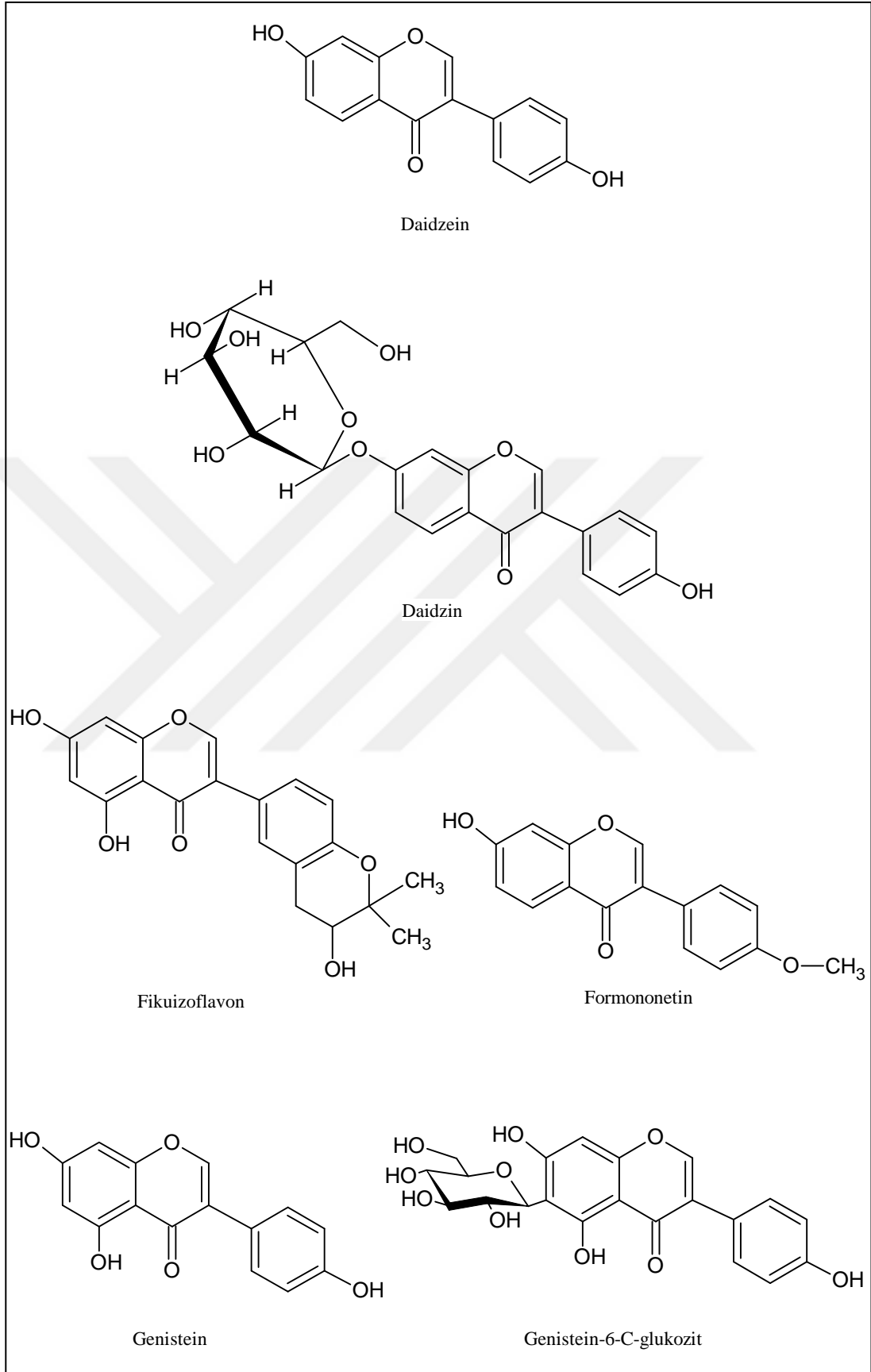
Genista türlerinden elde edilen fitoöstrojen verimini artırmak için pek çok farklı yöntem denenmiştir. *G. tinctoria* bitkisinin hücre kültüründe düşük enerjili

ultrasonik dalgalara üç dakika maruz bırakılması sonrasında genistin içeriği 0,8 mg/g kuru ağırlık (DW) olacak şekilde önemli ölçüde stimüle edilmiştir. En yüksek daidzein seviyesine (0,8 mg/g DW) beş dakikalık ultrasonik dalga uygulaması sonrasında ulaşılmıştır (Tůmová ve ark., 2014). *G. tinctoria in vitro* hücre kültürlerine elektrik akımı ve AgNO₃ (gümüş nitrat) uygulanmasından sonra, izoflavonoit içeriği artmıştır (Kubeš ve ark., 2014). Bir başka çalışmada, *G. tinctoria* kültürlerinde farklı bitki büyüme düzenleyicileri test edilmiş ve sitokinle muamele sonucunda izoflavon üretiminde artış meydana geldiği gözlemlenmiştir (Łuczkiwicz ve ark., 2014). Benzer şekilde metil jasmonat ve kitozan ile muamelenin izoflavon üretimine etkisi araştırılmış ve kitozanın daha etkili olduğu bulunmuştur (Łuczkiwicz ve Kokotkiewicz, 2012). *G. tinctoria* doku kültürleri 254 ve 366 nm UV radyasyonuna maruz bırakıldığında; genistin, genistein, daidzein ve biyokanın A seviyelerinde artış meydana geldiği gösterilmiştir (Tůmová ve Tůma, 2011). *G. tinctoria* sürgünlerinin *in vitro* kültür ortamında *Agrobacterium rhizogenes* ile muamelesi sonucunda, elde edilen saçak köklerde genistein, daidzein türevi izoflavonların ve luteolin, apigenin türevi flavonların biyosentezleri tamamen inhibe edilmiştir. *G. tinctoria* saçak köklerinde absisik asit muamelesi sonucunda sentezlenen tek bileşik, asıl bitkide bulunmayan, bir daidzein prekürsörü olan izoliküritigenin (2,3 g/100 g DW) olmuştur (Łuczkiwicz ve Kokotkiewicz, 2005b). Aynı araştırmacılar tarafından, seçilen altı *Genista* türü üzerinde daha önce gerçekleştirilen biyoteknolojik araştırmalar; bu kültür bitkilerinin, asıl bitkiden çok daha fazla oranda ve seçici olarak genistein ve daidzein türevlerini sentezlediğini ve şimdiye kadar *in vitro* ortamda üretilmiş en yüksek konsantrasyonda fitoöstrojenin *G. tinctoria* doku kültürlerinden elde edildiğini göstermiştir (Łuczkiwicz ve Głód, 2003).

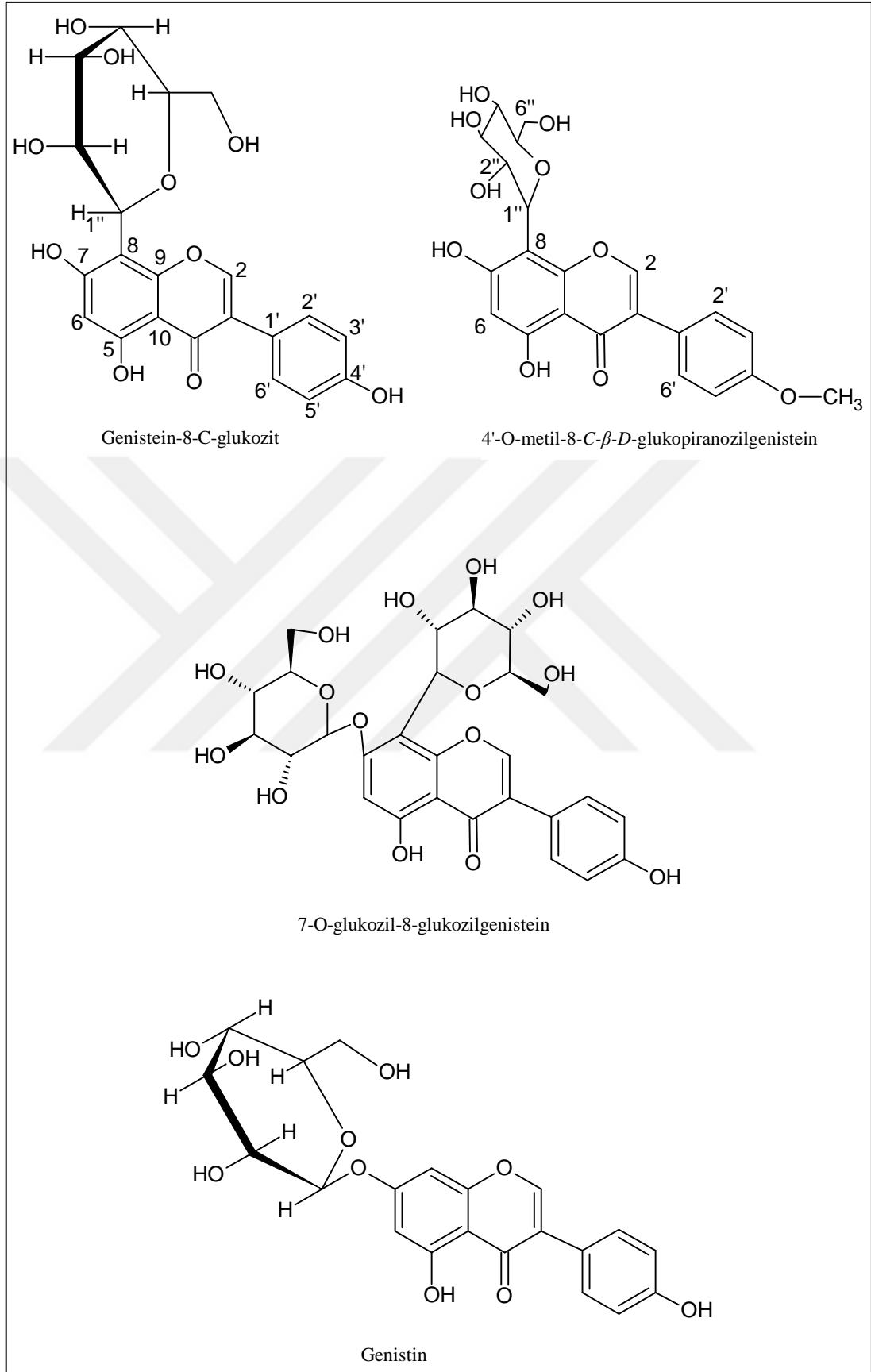
Genista türlerinde bulunan bazı izoflavonoitler Şekil 1.9'da gösterilmektedir.



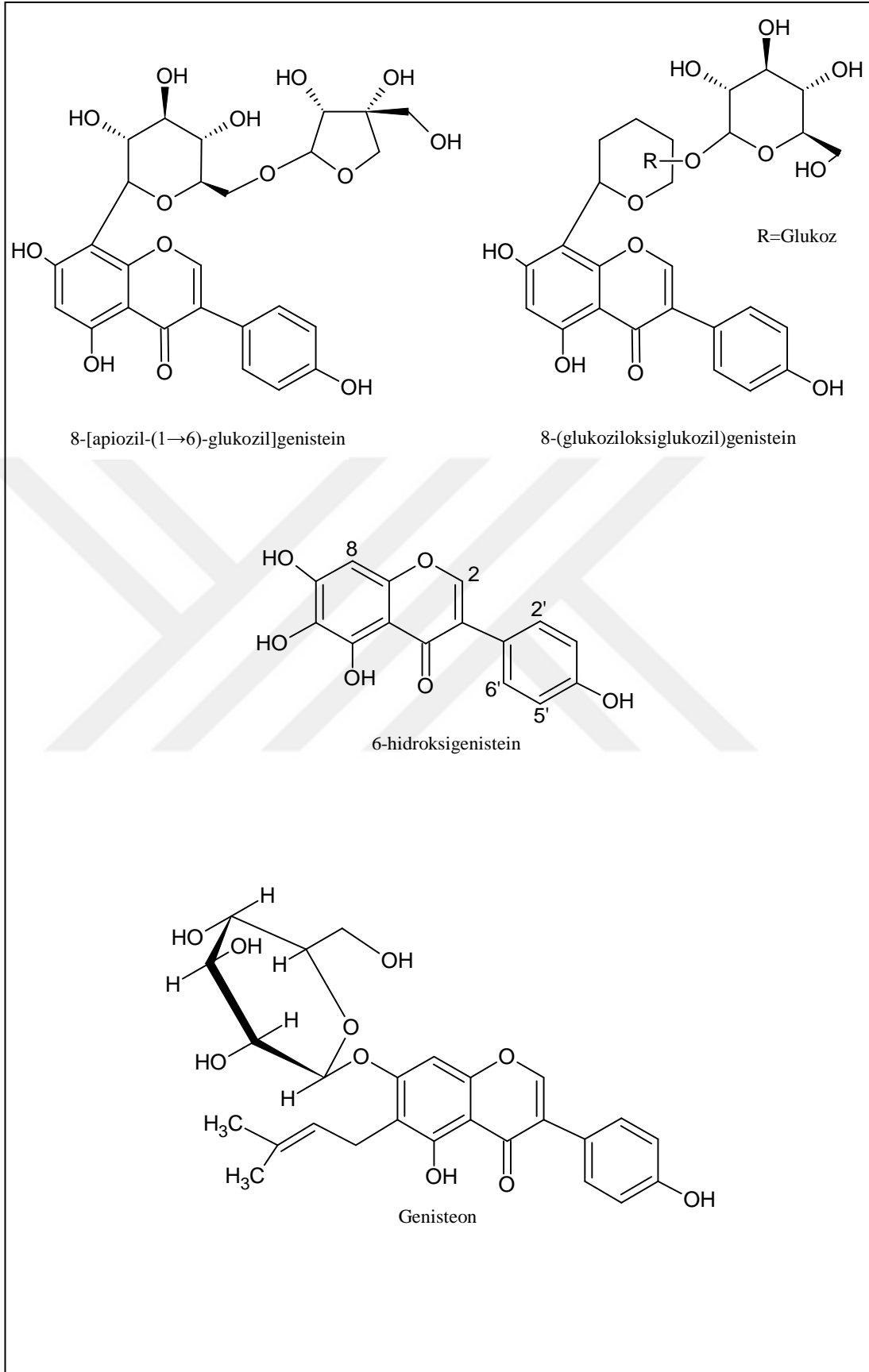
Şekil 1.9. *Genista* türlerinde bulunan bazı izoflavonoitler



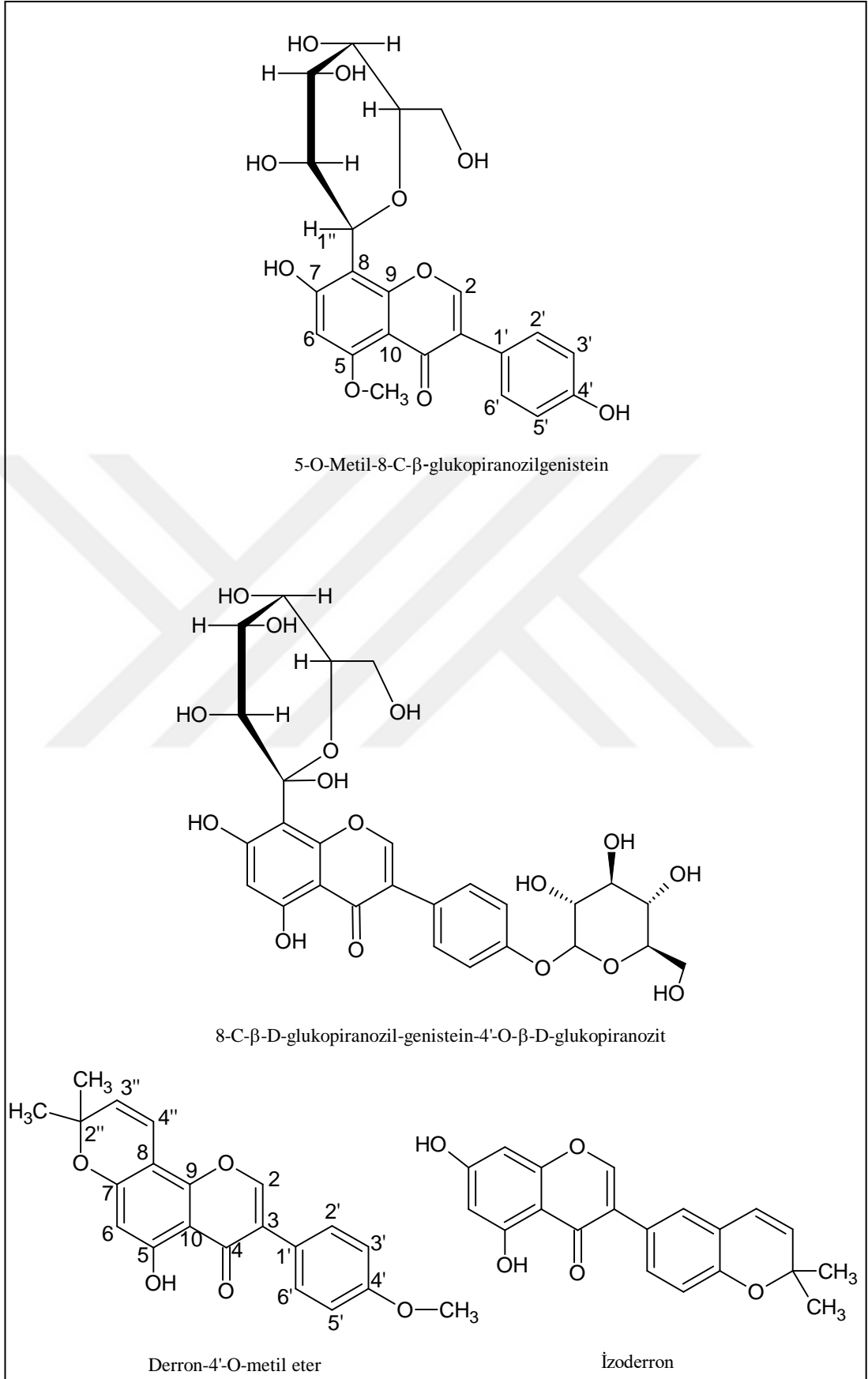
Şekil 1.9. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı izoflavonoitler



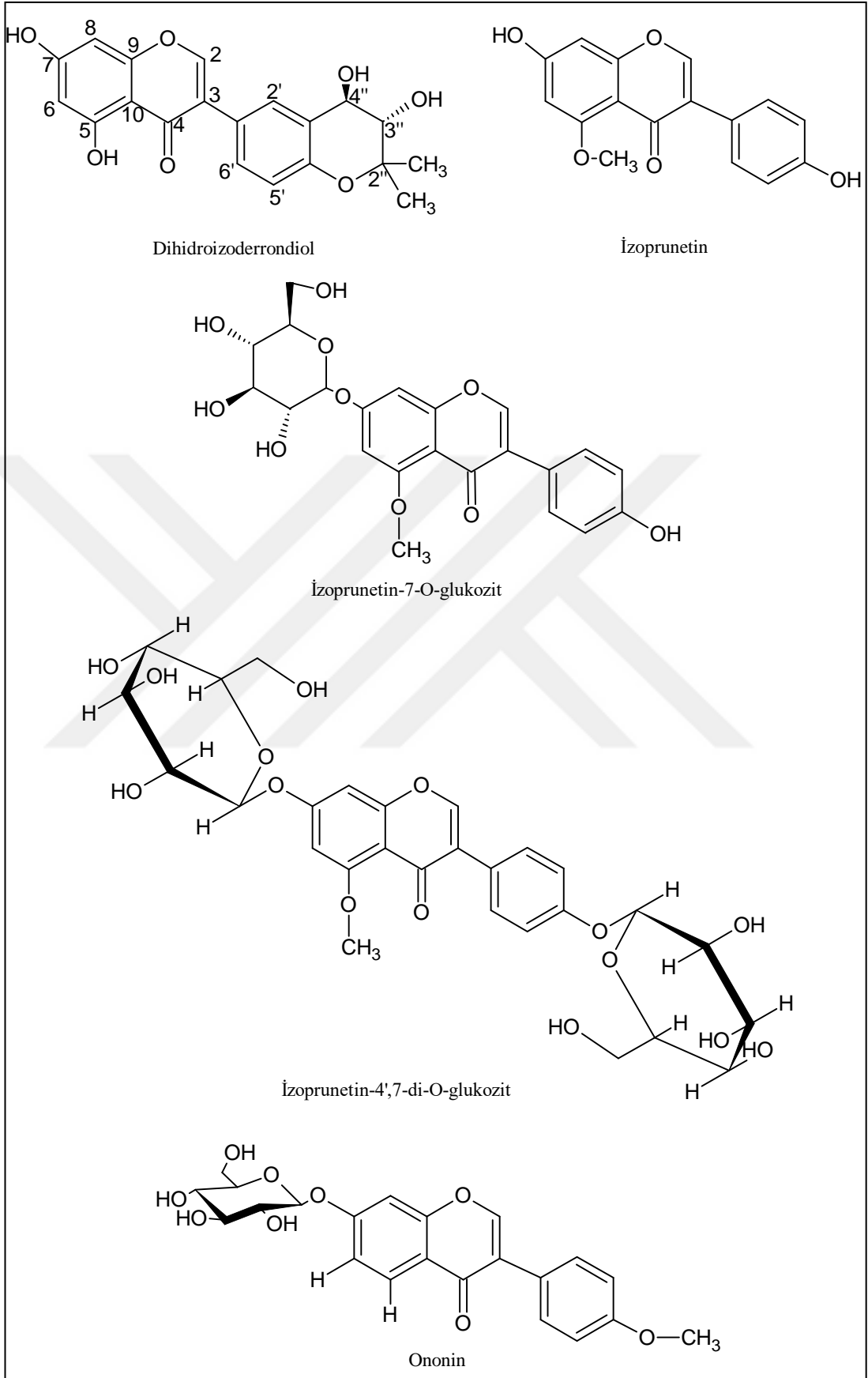
Şekil 1.9. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı izoflavonoitler



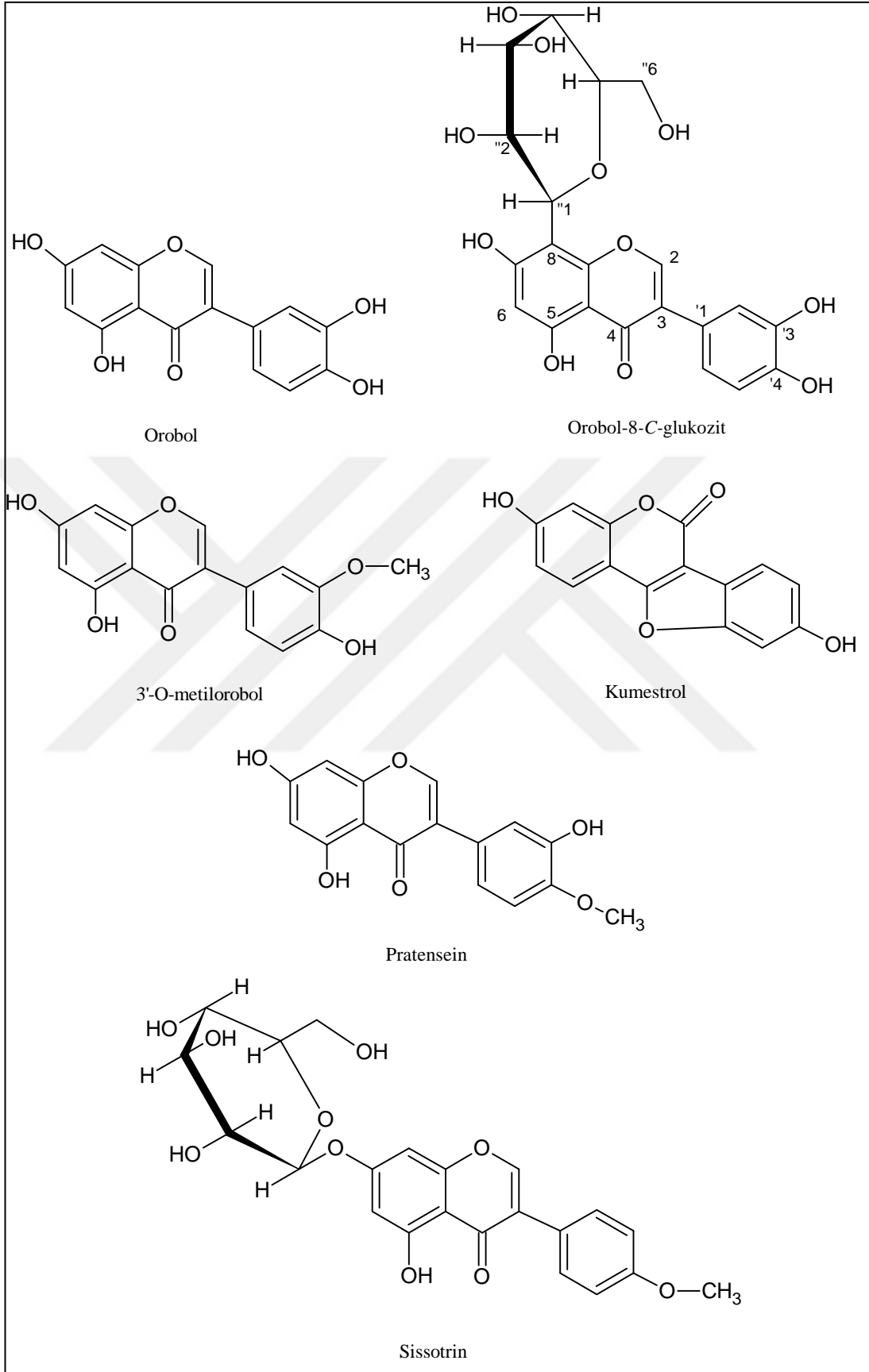
Şekil 1.9. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı izoflavonoitler



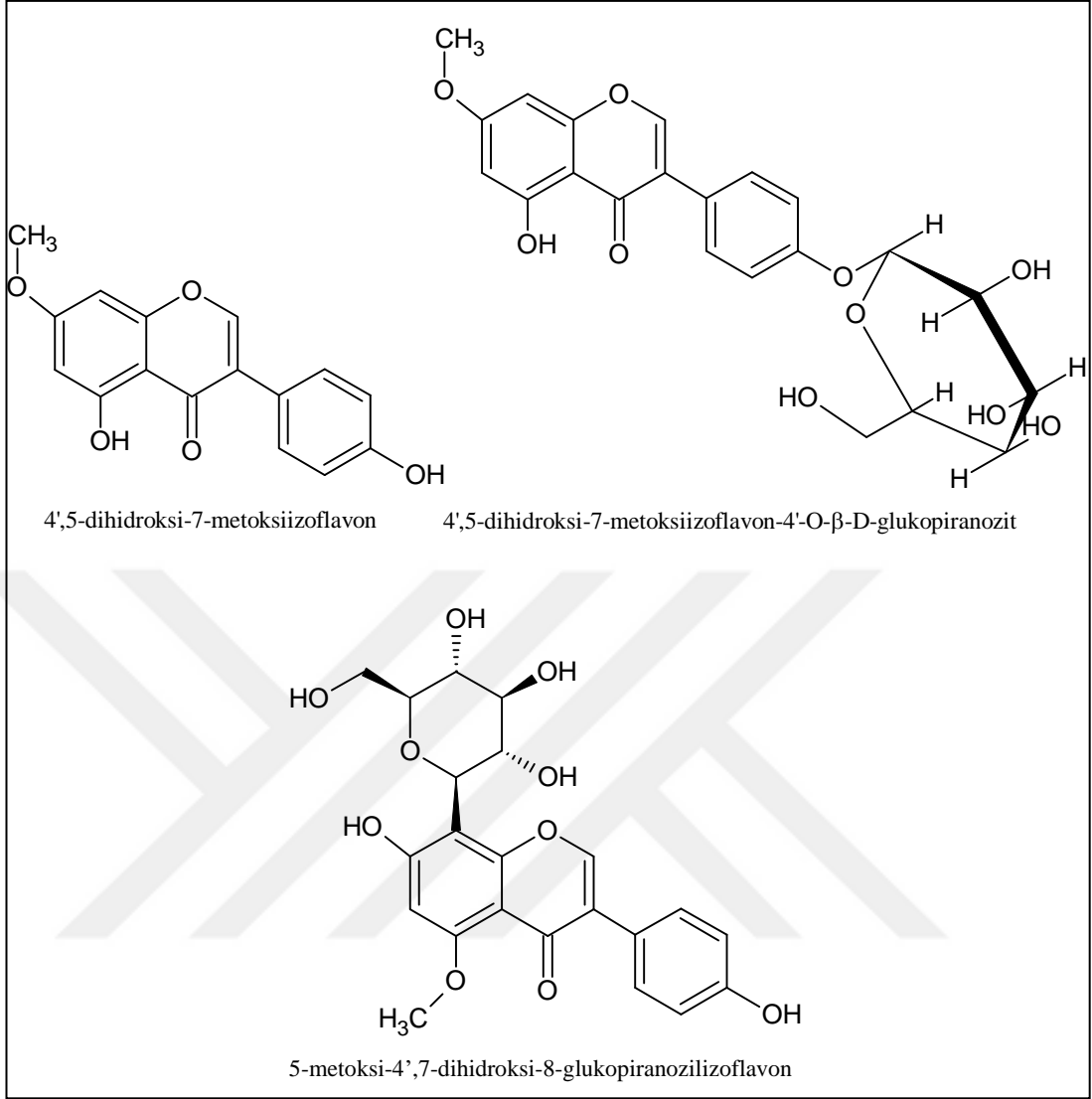
Şekil 1.9. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı izoflavonoitler



Şekil 1.9. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı izoflavonoitler



Şekil 1.9. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı izoflavonoitler



Şekil 1.9. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı izoflavonoitler

1.4.2. Alkaloitler

Kinolizidin alkaloitleri (anagirin, sitisin, N-metilsitisin, lupanin, retamin ve spartein) *Genista* cinsinin karakteristik bileşikleri olmakla birlikte bu alkaloitlerin dağılımlarının hasat zamanına, bitkinin gelişim aşamasına ve bitki materyalinin coğrafi kaynağına bağlı olduğu düşünülmektedir (Pistelli ve ark., 2000). *Genista* türlerinde en bol bulunan kinolizidin alkaloitinin retamin olduğu bildirilmiştir (Pistelli ve ark., 1998). Ayrıca, çoğu *Genista* türünde temel olarak spartein ve α-piridon tipi alkaloitler (anagirin, sitisin, N-metilsitisin, termopsin gibi) bulunurken,

az sayıda türde bunlara ilaveten basit dipiperidin alkaloidlerinin (13-hidroksilupanın esterleri) bulunduğu bildirilmiştir (Abdel-Halim ve ark., 2000 ve Wink ve ark., 1995).

Farklı türler arasında alkaloid oranları da değişiklik göstermektedir. Örneğin bir çalışmada α -piridon alkaloidlerinden sitisin ve anagirin *G. cinerascens*'in majör bileşenleri iken, *G. majorica* ve *G. cinerea*'nın baskın bileşenlerinin lupanin, 13-hidroksilupanın ve esterleri olduğu gösterilmiştir (Greinwald ve ark., 1995). *G. albida* ve *G. involucrata*'nın majör alkaloid olarak sitisin, N-metilsitisin, N-asetilsitisin, anagirin ve 17-oksosparteın içerdiği bildirilmiştir (Tosun ve ark., 1987b).

Dünya genelinde yetişen *Genista* türlerinde bulunduğu bildirilen bazı alkaloidler Çizelge 1.7'de özetlenmiştir.

Çizelge 1.7. *Genista* türlerinde bulunan bazı alkaloidler

Afillin (Martins ve ark., 2005 ve Nihei ve ark., 2002)	<i>G. monspessulana</i> , <i>G. tenera</i>
Epifillin (Wink ve ark., 1991)	<i>G. monspessulana</i>
Afillidin (Kacem ve ark., 2014; Nihei ve ark., 2002 ve Wink ve ark., 1991)	<i>G. quadriflora</i> , <i>G. monspessulana</i>
Ammodendrin (Christov ve Evstatieva, 2000; Kirch ve ark., 1995 ve Mekkiou ve ark., 2005)	<i>G. lobelii</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. saharae</i>
N-formilammodendrin (Abdel-Halim ve ark., 2000)	<i>G. saharae</i>
N-metilammodendrin (Abdel-Halim ve ark., 2000 ve Kacem ve ark., 2014)	<i>G. quadriflora</i> , <i>G. saharae</i>
Anabazin (Abdel-Halim ve ark., 2000)	<i>G. saharae</i>
N-metilanabazin (Kacem ve ark., 2014)	<i>G. quadriflora</i>
Anagirin (Christov ve Evstatieva, 2000; Greinwald ve ark., 1992; Kacem ve ark., 2014; Kirch ve ark., 1995; Martins ve ark., 2005; Nihei ve ark., 2002; Pistelli ve ark., 2000; Pistelli ve ark., 2001; Salatino ve Gottlieb, 1980 ve Van Rensen ve Veit, 1995;)	<i>G. angulata</i> , <i>G. cinerascens</i> , <i>G. cinerea</i> ssp. <i>cinerea</i> , <i>G. cinerea</i> ssp. <i>ausetana</i> , <i>G. corsica</i> , <i>G. depressa</i> , <i>G. ephedroides</i> , <i>G. equisetiformis</i> , <i>G. hungarica</i> , <i>G. hystrix</i> , <i>G. lobelii</i> , <i>G. majorica</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. ovata</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. quadriflora</i> , <i>G. subcapitata</i> , <i>G. tenera</i> ,
Baptifolin (Christov ve Evstatieva, 2000; Kacem ve ark., 2014 ve Kirch ve ark., 1995)	<i>G. depressa</i> , <i>G. lobelii</i> , <i>G. ovata</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. quadriflora</i>
Epibaptifolin (Kirch ve ark., 1995)	<i>G. lobelii</i>
Histrin (Kacem ve ark., 2014)	<i>G. quadriflora</i>
N-asetilhistrin (Mekkiou ve ark., 2005)	<i>G. saharae</i>
Kalikotomin (Zellagui ve ark., 2004)	<i>G. microcephala</i>
Lupanin (2-oksosparteın) (Abdel-Halim ve ark., 2000; Christov ve Evstatieva, 2000; Greinwald ve ark., 1995; Kirch ve ark., 1995; Luczkiewicz ve ark., 2004b; Martins ve ark., 2005; Nihei ve ark., 2002; Pistelli ve ark., 2000; Pistelli ve ark., 2001 ve Salatino ve Gottlieb, 1980)	<i>G. angulata</i> , <i>G. cinerea</i> , <i>G. corsica</i> , <i>G. depressa</i> , <i>G. ephedroides</i> , <i>G. hungarica</i> , <i>G. hystrix</i> , <i>G. lobelii</i> , <i>G. majorica</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. saharae</i> , <i>G. subcapitata</i> , <i>G. tenera</i>
α -izolupanin (Kirch ve ark., 1995)	<i>G. lobelii</i>

Çizelge 1.7. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı alkaloidler

5,6-dehidrolupanın (Christov ve Evstatieva, 2000; Kirch ve ark., 1995 ve Martins ve ark., 2005)	<i>G. lobelii</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. tenera</i>
12 α -hidroksilupanın (Pistelli ve ark., 2001)	<i>G. ephedroides</i>
13-hidroksilupanın (Greinwald ve ark., 1995)	<i>G. cinerea</i> , <i>G. majorica</i> , <i>G. ramosissima</i> , <i>G. sericea</i>
13 α -tigloiloksilupanın (Greinwald ve ark., 1992)	<i>G. cinerascens</i> , <i>G. cinerea</i> ssp. <i>ausetana</i> , <i>G. majorica</i>
13-benzoiloksilupanın (Greinwald ve ark., 1992)	<i>G. cinerascens</i> , <i>G. cinerea</i> , <i>G. majorica</i>
Asetoksilupanın (Van Rensen ve Veit, 1995)	<i>G. cinerea</i> ssp. <i>cinerea</i>
Lupinin (Howard ve Michael, 1986)	<i>G. abchasica</i>
Dehidroepilupinin (Kacem ve ark., 2014)	<i>G. quadriflora</i>
Sineverin (13 α -(3',4'-dimetoksibenzoil)-oksilupanın) (Van Rensen ve ark., 1994 ve Van Rensen ve Veit, 1995)	<i>G. cinerea</i> , <i>G. majorica</i> , <i>G. ramosissima</i>
Sineroktin (13 α -(3-hidroksi-cis-okt-5-enoil)-oksilupanın) (Van Rensen ve ark., 1994 ve Van Rensen ve Veit, 1995)	<i>G. cinerea</i> ssp. <i>cinerea</i> , <i>G. cinerea</i> ssp. <i>speciosa</i> , <i>G. ramosissima</i>
Sinegallein (13-(5'-hidroksi-3',4'-dimetoksibenzoil)-oksilupanın) (Wink, 1993)	<i>G. cinerea</i>
Formilsinegallein (Wink, 1993)	<i>G. cinerea</i>
Sinegallin (13-(3',5'-dihidroksi-4'-metoksibenzoil)-oksilupanın) (Wink, 1993)	<i>G. cinerea</i>
Sinevanin (Wink, 1993)	<i>G. cinerea</i>
Lusitanin (Aniszewski, 2007 ve Kacem ve ark., 2014)	<i>G. lusitanica</i> , <i>G. quadriflora</i>
Pelletierin (Kacem ve ark., 2014)	<i>G. quadriflora</i>
N-metilpelletierin (Kacem ve ark., 2014)	<i>G. quadriflora</i>
Pohakulin (Kacem ve ark., 2014)	<i>G. quadriflora</i>
Retamin (12-hidroksisparteın) (Greinwald ve ark., 1995; Łuczkiwicz ve ark., 2004b; Pistelli ve ark., 2000; Pistelli ve ark., 2001 ve Wink, 1993)	<i>G. aetensis</i> , <i>G. corsica</i> , <i>G. ephedroides</i> , <i>G. florida</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. triflora</i>
17-oksoretamin (Pistelli ve ark., 2001)	<i>G. ephedroides</i>
Rombifolin (Christov ve Evstatieva, 2000; Kacem ve ark., 2014; Kirch ve ark., 1995 ve Martins ve ark., 2005)	<i>G. depressa</i> , <i>G. lobelii</i> , <i>G. ovata</i> , <i>G. quadriflora</i> , <i>G. subcapitata</i> , <i>G. tenera</i>
Sitisin (Abdel-Halim ve ark., 2000; Adams ve ark., 2009; Christov ve Evstatieva, 2000; Greinwald ve ark., 1992; Łuczkiwicz ve ark., 2004b; Martins ve ark., 2005; Pistelli ve ark., 2000; Pistelli ve ark., 2001; Salatino ve Gottlieb, 1980 ve Tero-Vescan ve ark., 2014)	<i>G. angulata</i> , <i>G. cinerascens</i> , <i>G. cinerea</i> ssp. <i>ausetana</i> , <i>G. corsica</i> , <i>G. ephedroides</i> , <i>G. equisetiformis</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. hystrix</i> , <i>G. lobelii</i> , <i>G. majorica</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. ovata</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. sagittalis</i> , <i>G. saharae</i> , <i>G. subcapitata</i> , <i>G. tenera</i>
Sitisin-12-karboksi-etilester (Greinwald ve ark., 1990)	<i>G. sagittalis</i>
N-asetilsitisin (Kirch ve ark., 1995)	<i>G. lobelii</i>
N-metilsitisin (Christov ve Evstatieva, 2000; Kirch ve ark., 1995; Łuczkiwicz ve ark., 2004b; Martins ve ark., 2005; Pistelli ve ark., 2000; Pistelli ve ark., 2001 ve Salatino ve Gottlieb, 1980)	<i>G. corsica</i> , <i>G. depressa</i> , <i>G. ephedroides</i> , <i>G. equisetiformis</i> , <i>G. hystrix</i> , <i>G. lobelii</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. ovata</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. subcapitata</i> , <i>G. tenera</i>
N-metiltetrahidrositisin (Kacem ve ark., 2014)	<i>G. quadriflora</i>
N-formilsitisin (Christov ve Evstatieva, 2000; Kirch ve ark., 1995 ve Martins ve ark., 2005)	<i>G. lobelii</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. subcapitata</i> , <i>G. tenera</i>
Dehidrositisin (Martins ve ark., 2005)	<i>G. tenera</i>
Tetrahidrositisin (Kacem ve ark., 2014)	<i>G. quadriflora</i>
Skoparin (Adams ve ark., 2009)	<i>G. germanica</i>
Sparteın (Abdel-Halim ve ark., 2000; Adams ve ark., 2009; Christov ve Evstatieva, 2000; Greinwald ve ark., 1995; Kacem ve ark., 2014; Kirch ve ark., 1995; Łuczkiwicz ve ark., 2004b; Pistelli ve ark., 2000; Pistelli ve ark., 2001; Wink ve ark., 1983 ve Wink, 1993)	<i>G. corsica</i> , <i>G. depressa</i> , <i>G. ephedroides</i> , <i>G. equisetiformis</i> , <i>G. germanica</i> , <i>G. lobelii</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. obtusiramea</i> , <i>G. pilosa</i> , <i>G. quadriflora</i> , <i>G. radiata</i> , <i>G. saharae</i> , <i>G. triflora</i>
α -izosparteın (Kacem ve ark., 2014 ve Łuczkiwicz ve ark., 2004b)	<i>G. quadriflora</i> , <i>G. monspessulana</i> , <i>G. radiata</i>
β -izosparteın (Kacem ve ark., 2014)	<i>G. quadriflora</i>
10 α -hidroksimetilsparteın (Kacem ve ark., 2014)	<i>G. quadriflora</i>
11,12-dehidrosparteın (5,6-dehidro- α -izosparteın) (Wink ve ark., 1983)	<i>G. pilosa</i>

Çizelge 1.7. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı alkaloidler

17-oksosparteïn (Christov ve Evstatieva, 2000 ve Wink ve ark., 1983)	<i>G. pilosa</i> , <i>G. subcapitata</i>
(+)-2,3-dehidro-10-okso- α -izosparteïn (Nihei ve ark., 2002)	<i>G. monspessulana</i>
Termopsin (Martins ve ark., 2005)	<i>G. tenera</i>
Virgiboidin (Wink ve ark., 1991)	<i>G. monspessulana</i>

Türkiye’de yetişen *Genista* türlerinin taşıdıkları alkaloidler üzerinde yapılan bir dizi araştırma özetlenecek olursa, taksonların neredeyse tamamında lupanin, anagirin ve N-metilsitisin bulunduğu gözlenmektedir (bkz. Çizelge 1.8). Toplam alkaloid içerikleri ise %0,11 (*G. carinalis*) ile %0,58 (*G. tinctoria*) arasında değişmektedir (Tanker ve Tanker, 1994).

Türkiye’de yetişen *Genista* türlerinde bulunduğu bildirilen bazı alkaloidler Çizelge 1.8’de özetlenmiştir.

Çizelge 1.8. Türkiye’de yetişen *Genista* türlerinde bulunan bazı alkaloidler

BİTKİ ADI	TAŞIDIĞI ALKALOİTLER
<i>Genista acanthoclada</i> (Tosun ve ark., 1985 ve Wink ve Witte, 1993)	Anagirin, lupanin, retamin, sitisin, N-metilsitisin, sparteïn, 17-oksosparteïn
<i>Genista albida</i> (Tosun ve ark., 1987b)	Anagirin, 17-oksosparteïn, anagirin, lupanin, 13-epimetoksilupanin, 14-epimetoksilupanin, sitisin, N-asetilsitisin, N-metilsitisin
<i>Genista anatolica</i> (Christov ve Evstatieva, 2000 ve Tosun ve ark., 1986)	13-hidroksisparteïn, anagirin, kalikotomin, lupanin, 5,6-dehidrolupanin, α -izolupanin, sitisin, N-formilsitisin, N-metilsitisin
<i>Genista aucheri</i> (Kök, 2008 ve Nasution ve ark., 1991)	Anagirin, genisteine, lupanin, 5,6-dehidrolupanin, 17-oksolupanin, oksimatrin, pusillin, retamin, sitisin, N-metilsitisin, sparteïn, 10 α -hidroksimetilsparteïn, tetrahidrorombifolin
<i>Genista burdurensis</i> (Tosun ve ark., 1987c)	Anagirin, baptifolin, genisteine, kalikotomin, lupanin, 5,6-dehidrolupanin, N-metilammოდendrin sparteïn
<i>Genista involucrata</i> (Tosun ve ark., 1987b)	Anagirin, kalikotomin, lupanin, 13-epimetoksilupanin, 14-epimetoksilupanin, sitisin, N-asetilasitisin, N-metilsitisin, sparteïn, 17-oksosparteïn
<i>Genista libanotica</i> (Tosun ve ark., 1987a)	Anagirin, baptifolin, lupanin, sitisin, N-metilsitisin
<i>Genista januensis</i> ssp. <i>lydia</i> (Christov ve Evstatieva, 2000; Greinwald ve ark., 1990; Kök, 2008; Tosun ve ark., 1988 ve Ulubelen ve Doguç, 1974)	Anagirin, baptifolin, lupanin, 4-hidroksi-13(2’metil,2büten)oksilupanin, 4,13-dihidroksilupanin, 13-angeloiloksilupanin, 13-hidroksilupanin, nutalin, retamin, rombifolin, tetrahidrorombifolin, sitisin, sitisin-12-karboksi-eter, N-metilsitisin, sparteïn, 5,6-dehidrosparteïn, 11,12-dehidrosparteïn, 17-oksosparteïn
<i>Genista carinalis</i> (Christov ve Evstatieva, 2000 ve Kök, 2008)	Anagirin, baptifolin, lupanin, 5,6-dehidrolupanin, α -izolupanin, rombifolin, sitisin, N-formilsitisin, N-metilsitisin, sparteïn, termopsin

Çizelge 1.8. Devam. Türkiye’de yetişen *Genista* türlerinde bulunan bazı alkaloidler

<i>Genista sandrasica</i> (Küçükboyacı ve ark., 2012)	Anagirin, baptifolin, lupanin, 5,6-dehidrolupanin, 13 α -benzoiloksilupanin, 13-metoksilupanin, sitisin, N-asetilsitisin, N-formilsitisin, spartein
<i>Genista sessilifolia</i> (Nasution ve ark., 1991 ve Tosun ve ark., 1993)	Anagirin, genisteine, kalikotomin, lupanin, 5,6-dehidrolupanin, 14-epimetoksilupanin, retamin, sitisin, N-formilsitisin, N-metilsitisin, spartein, 10 α -hidroksimetilspartein
<i>Genista tinctoria</i> (Aniszewski 2007; Christov ve Evstatieva, 2000; Luczkiewicz ve ark., 2004b; PDR, 2007 ve Tosun ve ark., 1991)	Anagirin, baptifolin, lupanin, retamin, rombifolin, tetrahidrorombifolin, sitisin, N-formilsitisin, N-metilsitisin, spartein, izosparteın, tinktorin
<i>Genista vuralii</i> (Erdemoğlu ve ark., 2009)	17-oksosparteın, anagirin, baptifolin, lupanin, 5,6-dehidrolupanin, 13 α -tigloiloksilupanin, 17-oksolupanin, sitisin, N-metilsitisin, tetrahidrorombifolin

Geliştirilen iki boyutlu bir İTK yöntemiyle *Genista* türlerinden, kinolizidin alkaloidleri olan lupanin, metilsitisin, sitisin, hidroksilupanin, sofokarpin, lusitanin, retamin, spartein ve izosparteının ayrımı yapılmıştır (Cieśla ve Waksmundzka-Hajnos, 2009).

G. sessilifolia toprak üstü kısımlarının toplam alkaloid içeriği titrimetrik yöntem kullanılarak %0,19 olarak bulunmuştur. Preparatif İTK ile sikloheksan:dietilamin (9:1) çözücü sistemi kullanılarak spartein (148 mg), genisteine (22 mg), 10 α -hidroksimetilspartein (156 mg), 5,6-dehidrolupanin (35 mg), lupanin (143 mg) ve epimetoksilupanin (24 mg) izole edilmiştir. Kloroform:metanol:%25 amonyum hidroksit (85:15:1) çözücü sistemi ile ise anagirin (158 mg), N-metilsitisin (28 mg) ve kalikotomin (30 mg) alkaloidleri izole edilmiştir (Tosun ve ark., 1993).

Pusillin, α -izosparteın, 13-hidroksisparteın, 13-epimetoksilupanin, N-asetilsitisin, N-formilsitisin, oksimatrin, 10 α -hidroksimetilsparteın, N-metilammოდendrin ve kalikotomin alkaloidleri ilk kez, Türkiye’de yetişen *Genista* türlerinden elde edilmiştir (Erdemoğlu ve ark., 2009; Nasution ve ark., 1991; Tosun ve ark., 1986; Tosun ve ark., 1987a; Tosun ve ark., 1987b; Tosun ve ark., 1987c ve Tosun ve ark., 1988).

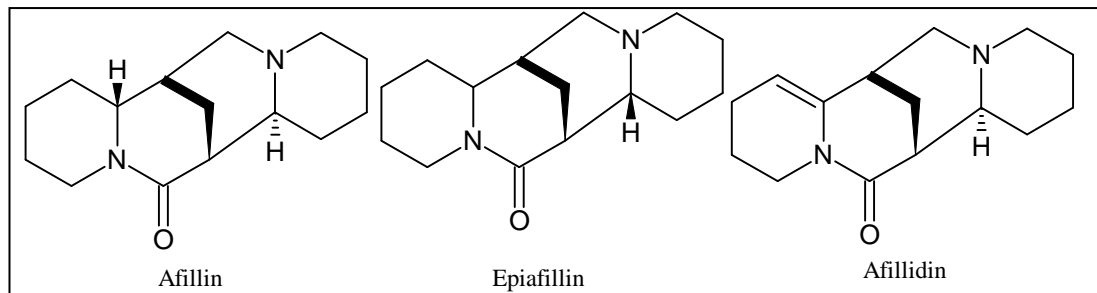
Literatür verileri karşılaştırıldığında türler arasında alkaloid yüzdeleri bakımından farklılıklar bulunduğu gözlenmiştir. Örneğin, Türkiye'ye endemik olan *G. vuralii* bitkisinin toprak üstü kısımlarının alkaloid içeriği kapiler gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GK-KS) ile incelendiğinde en yüksek oranda (%93,04) anagirin içerdiği bulunmuş olmakla birlikte (Erdemoğlu ve ark., 2009), bu alkaloidin *G. acanthoclada*'nın minör bir alkaloidi (%0,7) olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu bitkinin majör alkaloidinin ise spartein (%46,1) olduğu bildirilmiştir (Wink ve Witte, 1993). *G. tenera*'nın majör alkaloidinin ise anagirin (%34,5) olduğu kayıtlıdır (Martins ve ark., 2005).

G. quadriiflora'da, genelde yaygın görülmeyen rombifolin, anagirin ve baptifolin alkaloidlerinin bulunuşunun, fotosentez sonucu oksijen oluşması ile bitkinin klorofil içeren kısımlarında stimule edilen oksidatif biyosentetik reaksiyonlardan ve dolayısıyla dehidrojenasyon reaksiyonlarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Kacem ve ark., 2014).

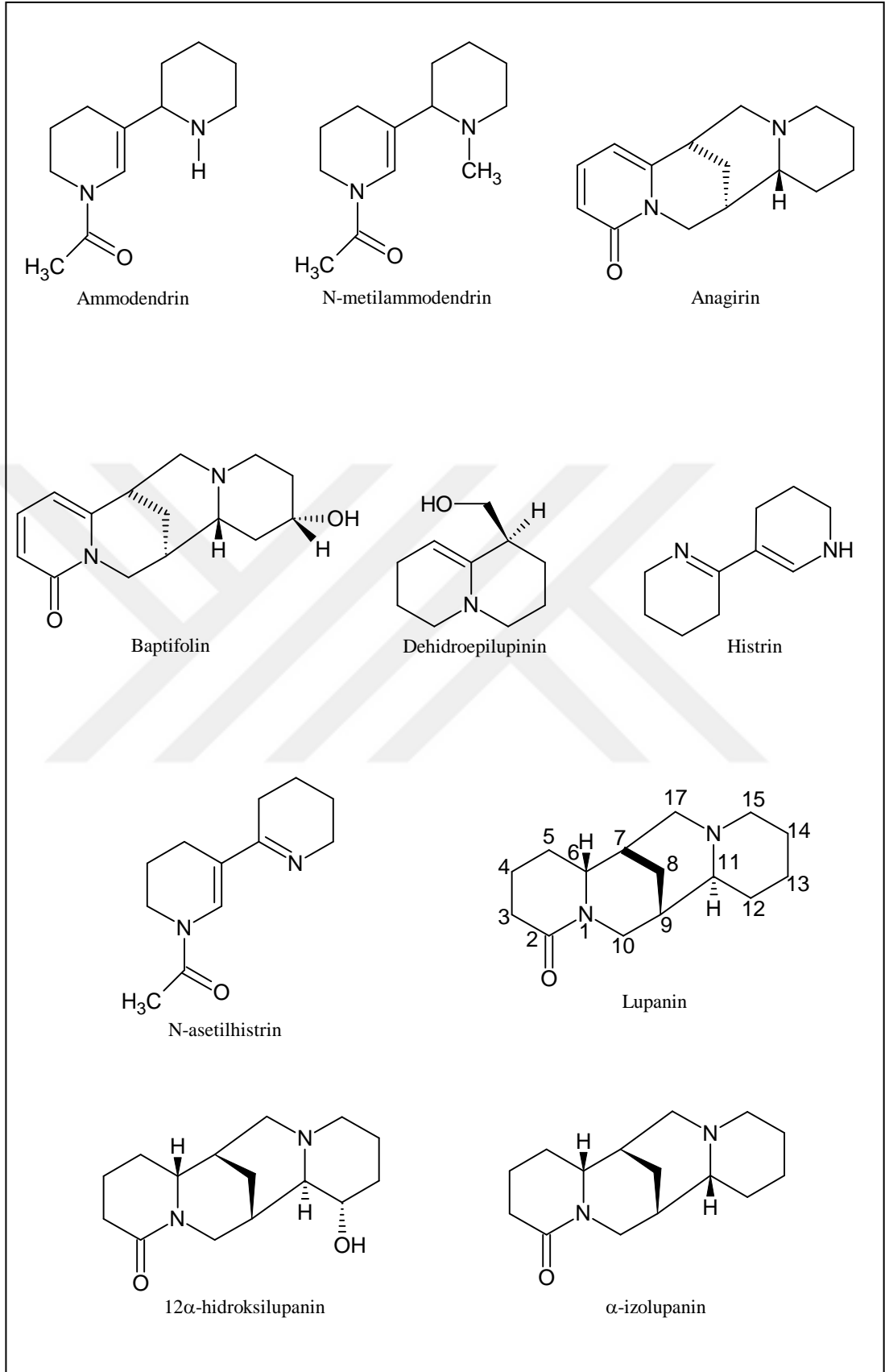
G. anglica alkaloid içermektedir (Guarrera ve Lucia, 2007). *G. ferox* meyve, kök ve yapraklarında alkaloid bulunduğu kalitatif analizlerle tespit edilmiştir (Bencherchar ve ark., 2017).

Bulgaristan'da yetişen *Genista tinctoria*, *Genista rumelica*, *Genista depressa* M.Bieb. ve *Genista carinalis*'te kinolizidin ve dipiperidin alkaloidleri bulunduğu saptanmıştır (Christov ve Evstatieva, 2000).

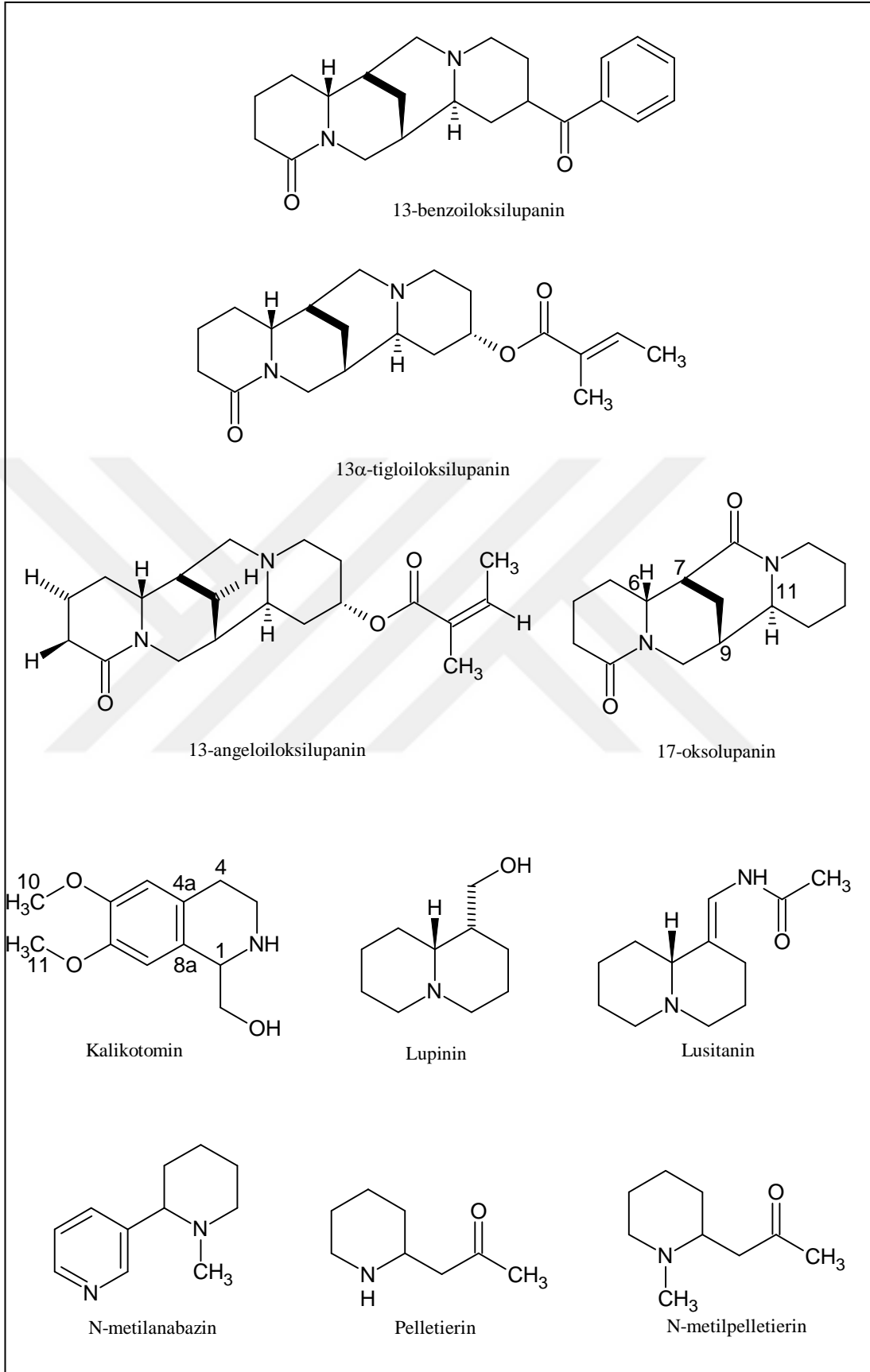
Genista türlerinde bulunan bazı alkaloidler Şekil 1.10'da gösterilmektedir.



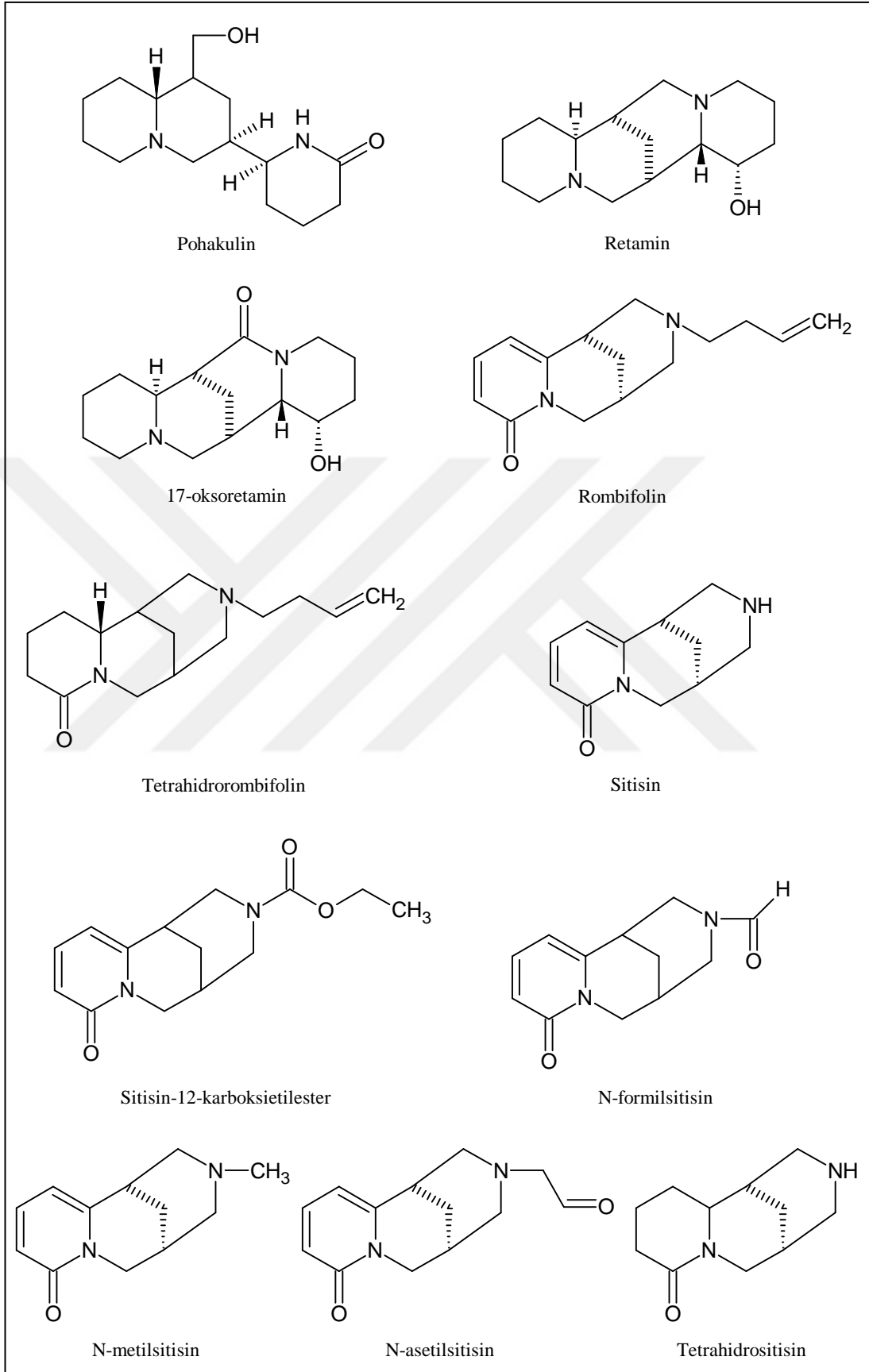
Şekil 1.10. *Genista* türlerinde bulunan bazı alkaloidler



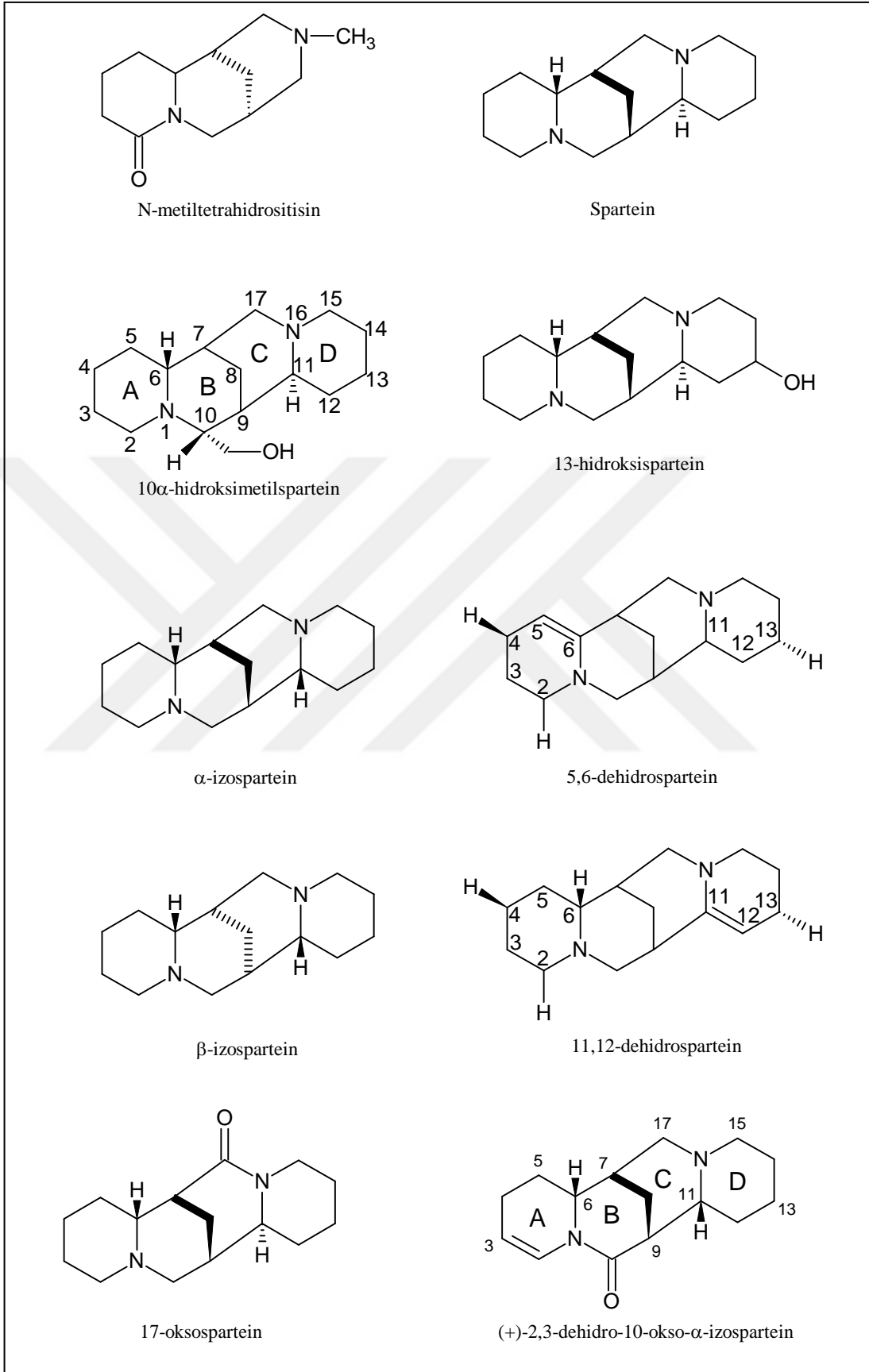
Şekil 1.10. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı alkaloidler



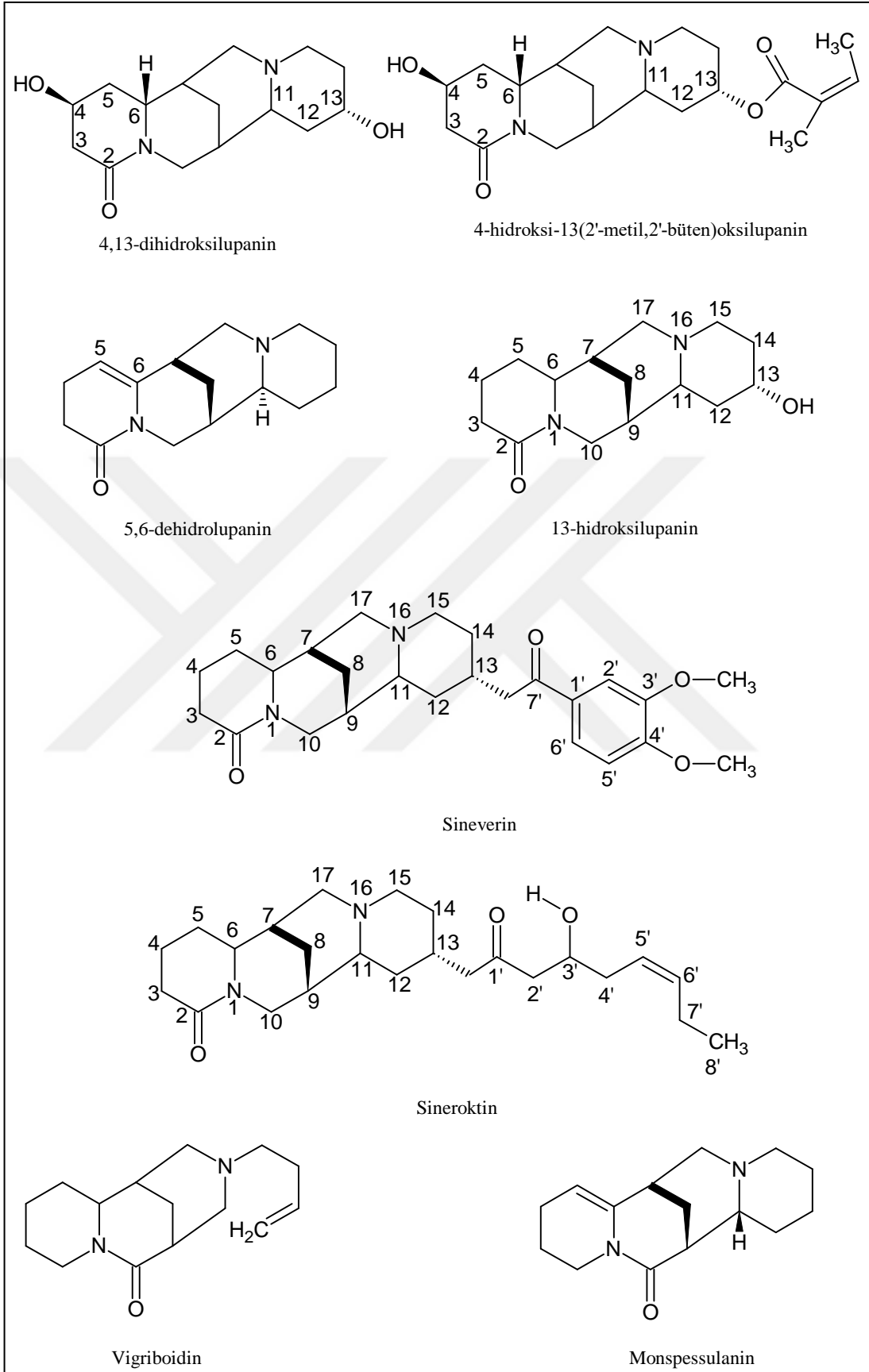
Şekil 1.10. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı alkaloidler



Şekil 1.10. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı alkaloitler



Şekil 1.10. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı alkaloidler



Şekil 1.10. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı alkaloidler

1.4.3. Uçucu Bileşikler

Genista türlerinin uçucu bileşenleriyle ilgili yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Türkiye'ye endemik olan *G. aucheri* üzerinde yapılan bir çalışmada uçucu yağda birkaç monoterpen bulunduğu tanımlanmış ve yağın ana bileşiminin karyofillen seskiterpeni olduğu gösterilmiştir (Şener ve ark., 1986).

Fransa'da yetişen *G. scorpius*'un önemli bir izopren kaynağı olduğu ve sonbaharda bu içeriğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Owen ve ark., 2001).

Cezayir'e endemik olan *Genista* türlerinin uçucu yağ bileşimleri üzerine birçok araştırma yapılmıştır ve sonuçta uçucu yağ bileşimlerinin zengin olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, terpenler bu türlerde az miktarda bulunmakta iken, *G. tinctoria* uçucu yağının ana bileşenini oluştururlar (Rigano ve ark., 2010). Cezayir'e endemik olan türlerden *G. numidica* ve *G. saharae* toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen yağ GK-KS ile analiz edilmiştir. *G. numidica*'da yağın %87'sini oluşturan 69 bileşik ve *G. saharae*'de yağın %91'ini oluşturan 58 bileşik tanımlanmıştır. Analiz sonuçları esansiyel yağların, yağ asitleri bakımından zengin olduğunu göstermiştir. Majör bileşenler laurik asit (%8,4-9,1), miristik asit (%13,5-14,5), palmitik asit (%15,3-32,3) ve linoleik asit (%0-2,4)'tir (Lograda ve ark., 2009). Yine Cezayir'e endemik olan *Genista ulicina* ve *Genista vepres* Pomel'in toprak üstü kısımlarından elde edilen yağların analizi sonucunda *G. ulicina*'nın yağında, uçucu yağın %90,8'ini temsil eden 41 bileşik, *G. vepres*'te ise yağın %84,5'ini temsil eden 61 bileşik tanımlanmıştır. Analiz sonuçları yağların majör bileşenlerinin laurik asit (%14,3-8,5), miristik asit (%11,5-5), linoleik asit (%3,1-11,7) ve palmitik asit (%18,6-26,4) olduğunu göstermiştir (Lograda ve ark., 2010). Bir başka çalışmada Kuzey Cezayir'e endemik bir tür olan *G. tricuspidata* esansiyel yağının bileşimi belirlenmiştir. Taze bitkinin ağırlığına oranlandığında yağ veriminin ortalama %0,32 olduğu bulunmuştur. *G. tricuspidata* yağının %87,2'sine karşılık gelen 77 bileşen tanımlanmıştır. Esansiyel yağ; yağ asitleri, palmitik asit (%22,6), miristik asit (%3,7), linoleik asit (%1,9) ve bir diterpen olan trans-fitol (%10,1) bakımından oldukça zengindir (Lograda ve ark., 2011). Bir başka çalışmada

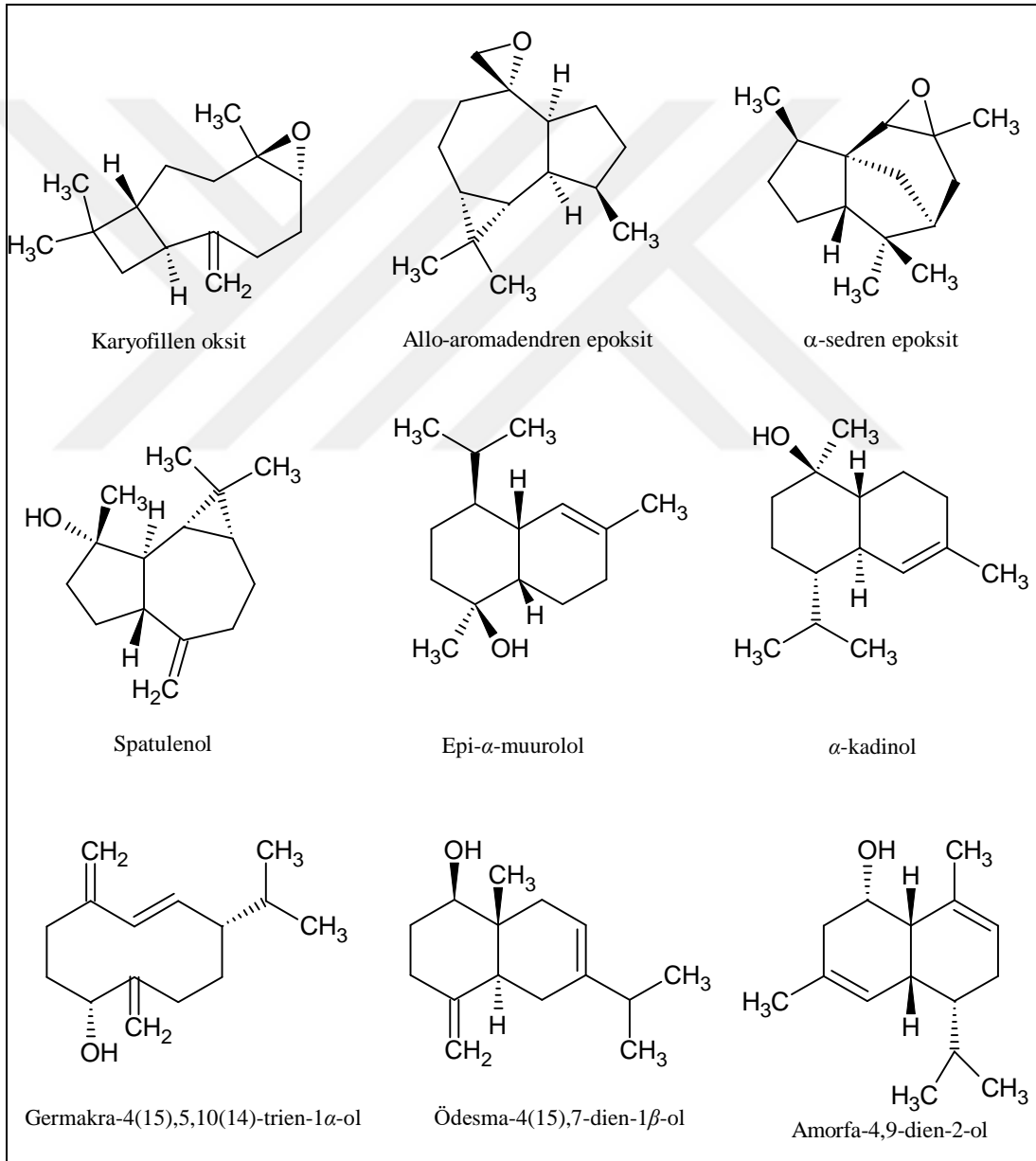
Genista microcephala Coss. & Durieu'dan elde edilen esansiyel yağın analizi yapılmıştır. Yağ kabul edilebilir oranda (%0,2) verimle elde edilmiştir. Tüm esansiyel yağın %98,9'mı temsil eden 27 bileşik aydınlatılmıştır. Bu esansiyel yağ da yine yağ asitleri bakımından oldukça zengindir: palmitik asit (%29,6), laurik asit (%21,5), miristik asit (%8,7) ve linoleik asit (%2,5). Yine trans-fitolün (%6,3) varlığı da tespit edilmiştir. Yağın bileşimi dokuz kimyasal sınıfa ayrılmıştır. Yağ asitleri %65'lik yer tutar ve genellikle doymuştur. Esansiyel yağ, %3,3 alkan, %3,6 aldehit ve %3,2 seskiterpen içermektedir. Düzensiz bir terpen ise esansiyel yağın %4'ünü oluşturmaktadır (Lograda ve ark., 2012). *G. quadriflora* toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile elde edilen yağ GK-AİD ile analiz edilmiştir. Uçucu yağ verimi %0,1 (h/a) olarak bulunmuştur. Uçucu yağın %77,7'sini temsil eden toplamda 222 uçucu bileşen aydınlatılmıştır. Bu yağ en yüksek oranda (%65,18) seskiterpen içermektedir. Ana bileşenlerinin, yine seskiterpen yapısındaki muurolan-4,7-peroksit (%19,42), amorfa-4,9-dien-2-ol (%10,40), α -kadinol (%2,29), karyofillen oksit (%1,47) ve germakra-4(15),5,10(14)-trien-1- α -ol (%1,39) olduğu gösterilmiştir. En bol bulunan ikinci bileşen yağ asitleridir: dodekanoik asit (laurik) (%3,14), hegzadokanoik asit (palmitik) (%2,49) ve tetradokanoik asit (miristik) (%1,12). Uçucu yağın içerdiği diğer bazı bileşenlere örnek olarak ise α -sedren epoksit, spatulenol, karyofillen oksit, allo-aromadendren epoksit, epi- α -muurolol, α -kadinol, germakra-4(15),5,10(14)-trien-1- α -ol, ödesma-4(15),7-dien-1- β -ol, amorfa-4,9-dien-2-ol, β -akoradienol, muurolan-4,7-peroksit, epi-siklokolorenol, 13-epi-dolabradien, 13-epi-manool oksit, abieta-8(14),13(15)-dien, metil pimarol verilebilir (Kacem ve ark., 2016).

G. germanica'nın yaprak ve tohumları uçucu yağ içermektedir (Adams ve ark., 2009). Güney İtalya'da yetişen *G. tinctoria* ve *G. sessilifolia*'nın uçucu yağ bileşimi incelenmiştir (Rigano ve ark., 2009). *G. tinctoria*'dan elde edilen uçucu yağda en çok bulunan bileşikler (*E*)- β -iyonon (%9,1), dihidroaktinidiolit (%7,3), nonanal (%5,1) ve hegzahidrofarnesilaseton (%4,3) gibi karbonilik bileşiklerdir (Rigano ve ark., 2010).

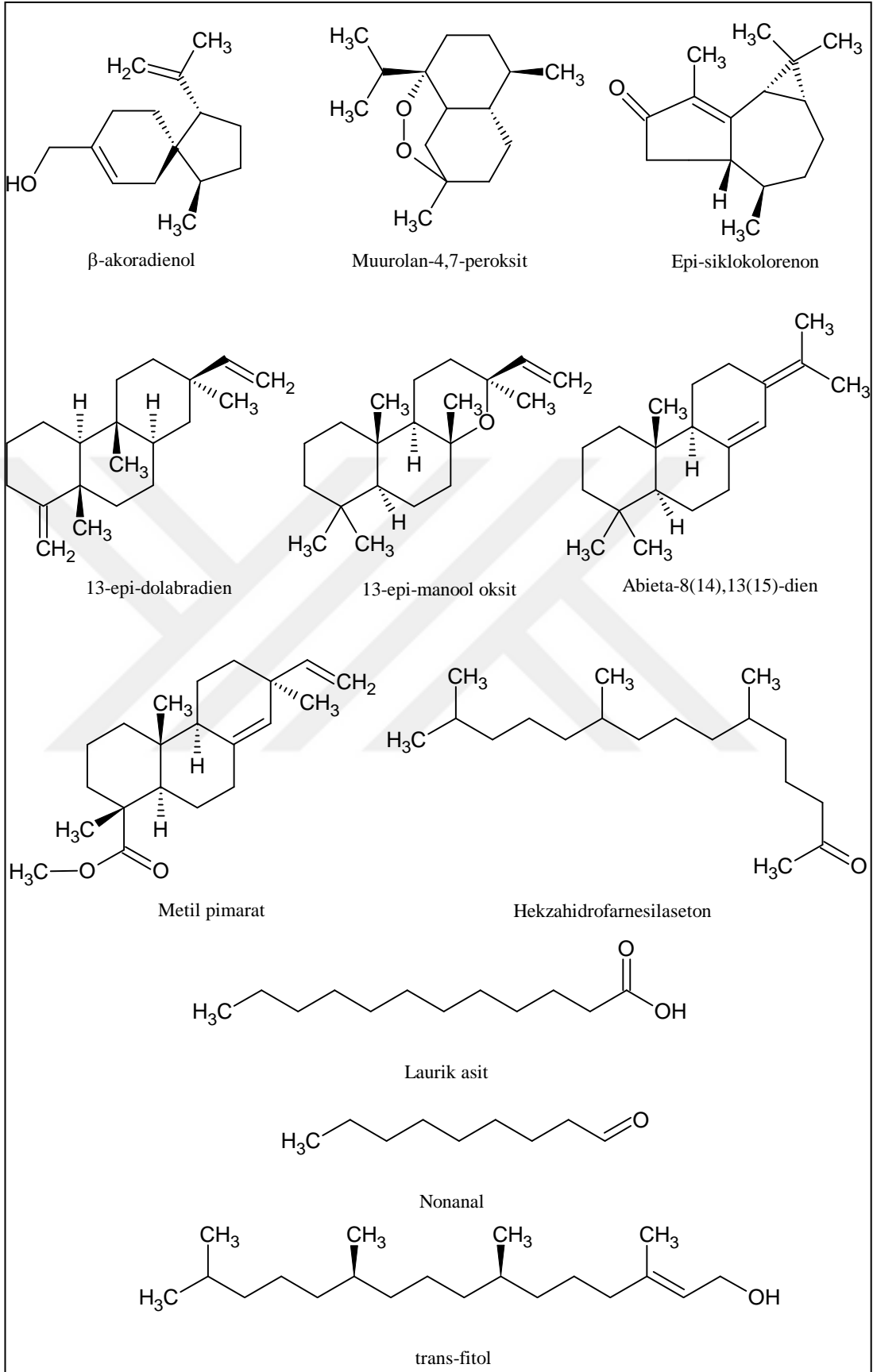
Sardunya'ya endemik olan yedi *Genista* türünün aromatik profilleri tanımlanmıştır. Terpenik olmayan bileşikler ve linalol, limonen,

2,6-nonadienal, 2-pentilfuran, (*E*)-2-(2-pentenil)-furan, β -karyofillen ve karyofillen oksit gibi uçucu madde içeriklerinin türler arasında değişim göstermesi, seçilen *Genista* türlerinin kemotaksonomik sınıflandırılmasıyla ilişkilendirilmiştir. Analizi yapılan türlerin çiçek aromasını karakterize eden bileşikler, aldehitler (%13,4-58,6), siklik eterler (%2,8-21,9) ve alkoller (%2,9-30,4) gibi oksijenli terpenik olmayan uçucu bileşiklerdir (Bertoli ve ark., 2015).

Genista türlerinde bulunan bazı uçucu bileşikler Şekil 1.11’de gösterilmektedir.



Şekil 1.11. *Genista* türlerinde bulunan bazı uçucu bileşikler



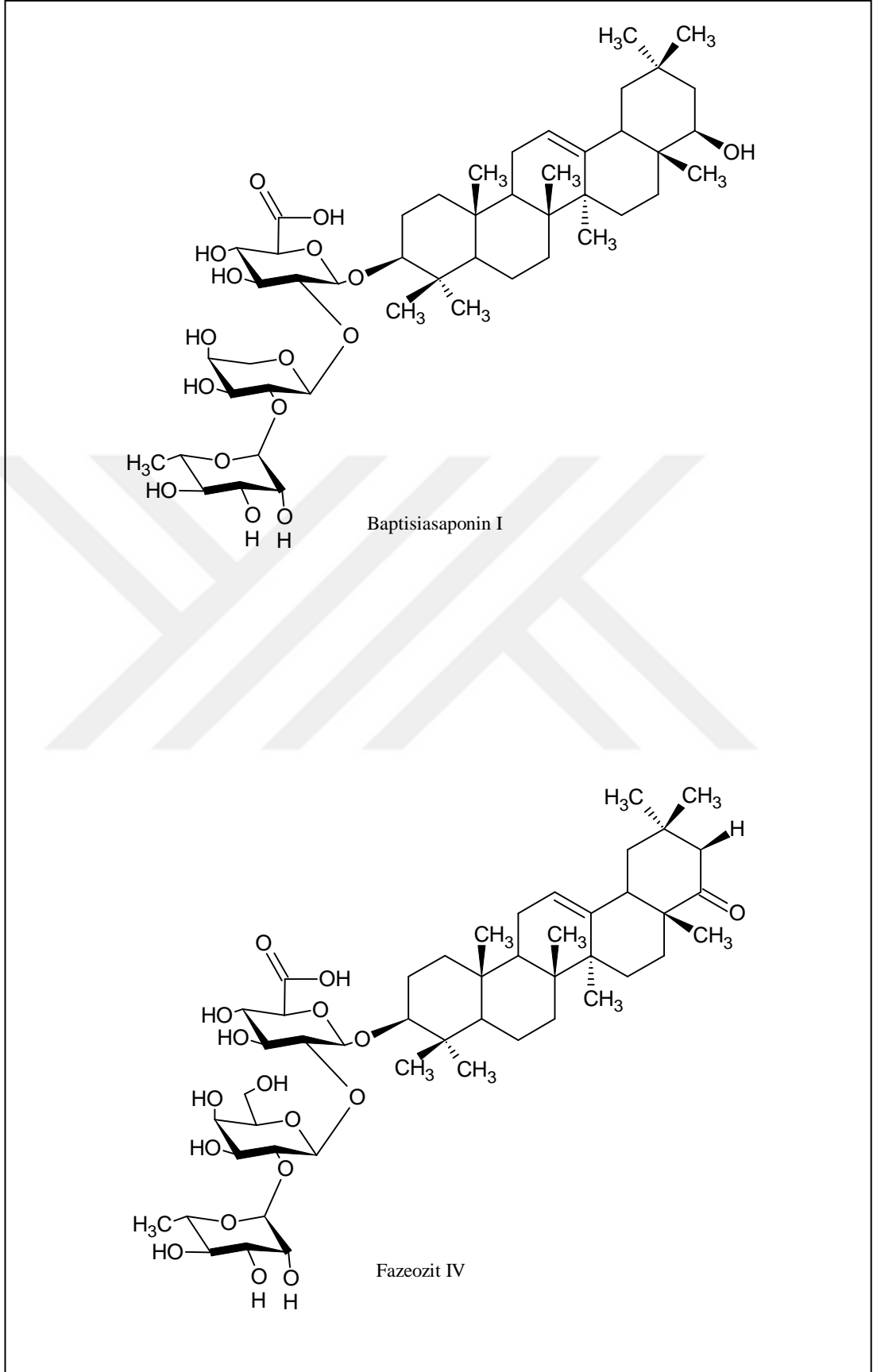
Şekil 1.11. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı uçucu bileşikler

1.4.4. Saponinler

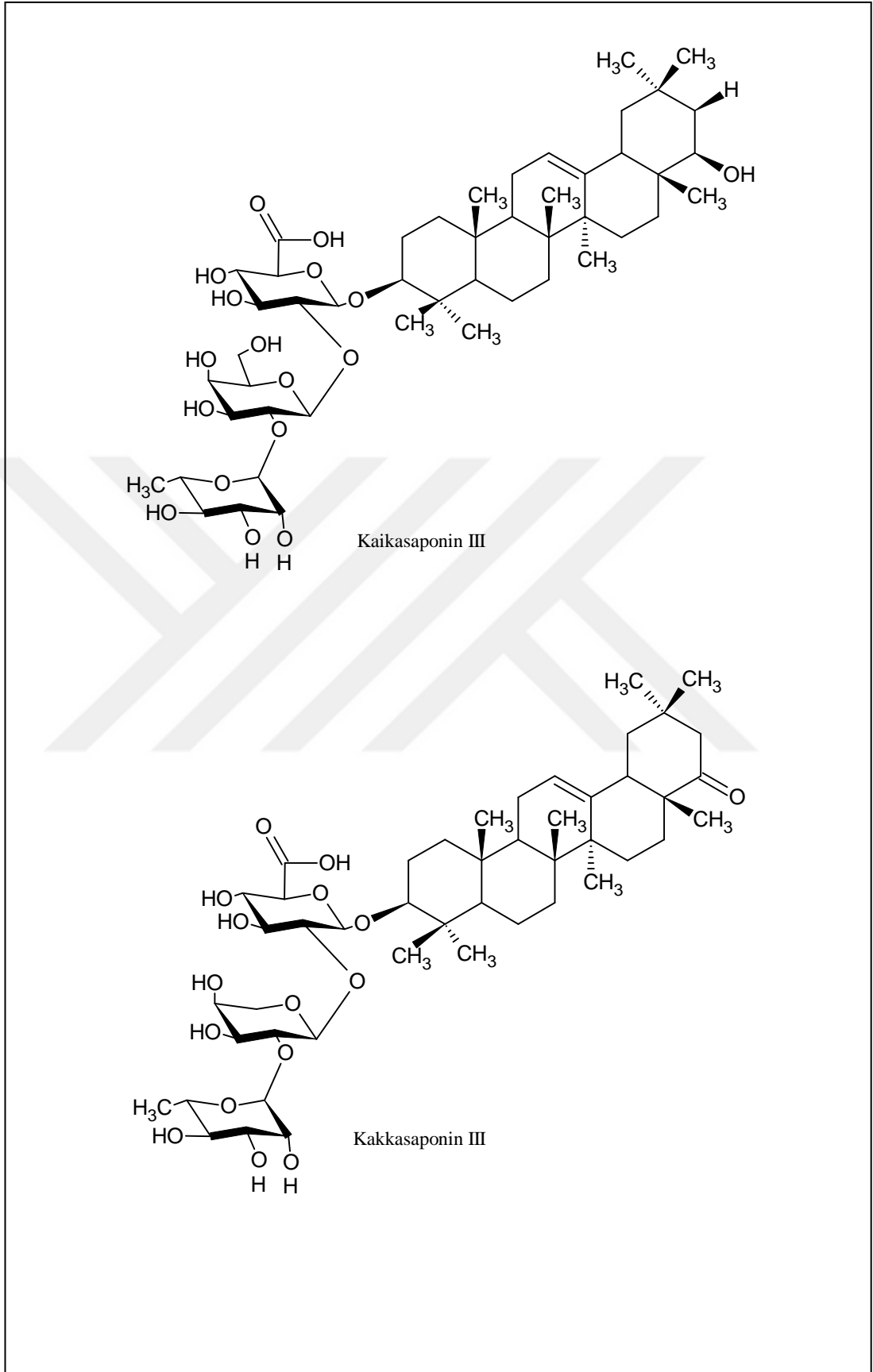
G. tinctoria çiçekli toprak üstü kısımları GK-KS ile analiz edildiğinde β -amirin taşıdığı belirlenmiştir (Vladimirova ve Georgiyants, 2013). *G. ulicina* toprak üstü kısımlarından bir dizi silika jel kolon kromatografisi ve YPSK ters faz C18 kolonda saflaştırma sonucunda 14 triterpen saponin elde edilmiştir. Bunlar, 3-*O*- β -*D*-glukopiranozil-olean-12-en-3 β ,27,28,30-tetraol, 3-*O*- β -*D*-glukopiranozil-olean-12-en-3 β ,27,28,29-tetraol, 3,29-di-*O*- β -*D*-glukopiranozil-olean-12-en-3 β ,27,28,29-tetraol, 3-*O*- β -*D*-glukopiranozil-olean-12-en-3 β ,28,29-triol-27-oik asit, 3-*O*- β -*D*-glukopiranozil-olean-12-en-3 β ,27,28-triol-29-oik asit, 3-*O*- β -*D*-glukopiranozil-14-H-27-nor-olean-12-en-3 β ,28,29-triol, 3-*O*- β -*D*-galaktopiranoziloleanolik-28-*O*- β -*D*-glukopiranozil ester, soyasaponin I, soya- saponin III, sandosaponin A, dehidrosoyasaponin I, kaikasaponin I, kaikasaponin III ve fazeozit IV'tür (Boutaghane ve ark., 2013). *G. quadriflora* bitkisinin içerdiği majör bileşenlerden biri saponinlerdir (Lrhorfi ve ark., 2016). *G. ferox* üzerinde yapılan kalitatif analizler, saponinlerin varlığını göstermiştir (Bencherchar ve ark., 2017).

Kuzey Cezayir'e endemik bir tür olan *G. numidica* ssp. *numidica* toprak üstü kısımları (gövde, yaprak ve çiçekler) üzerinde yapılan fitokimyasal tarama çalışması sonucunda bitkinin saponin bakımından oldukça zengin bir içeriğe sahip olduğu gösterilmiştir (Abdelghani ve ark., 2010). Yapılan yeni tarihli çalışmalardan birinde *G. numidica* toprak üstü kısımlarının kloroform ve etil asetat ekstresinden ilk kez, oleanolik asit yapısındaki bir triterpen glikozit olan 3-*O*- β -*D*-glukopiranozil-3 β ,21 β ,28-trihidroksi-olean-12-en-27-oik asit izole edilmiştir (Benayache ve ark., 2018). Başka bir çalışmada ise *G. numidica* toprak üstü kısımlarından, daha önce tanımlanmamış bir triterpenik saponin olan 3-*O*-[α -L-ramnopiranozil-(1 \rightarrow 2)-{ β -*D*-glukopiranozil-(1 \rightarrow 6)-} β -*D*-galaktopiranozil-(1 \rightarrow 2)- β -*D*-glukuronopiranozil]-soforadiol ve yanında sekiz başka bilinen triterpenik saponin (kaikasaponin III, soyasaponin I, soforaflavozit II, kudzusaponin B1, fazeozit IV, dehidrosoyasaponin I, baptisiasaponin I ve kakkasaponin III izole edilmiştir (Boutaghane ve ark., 2018).

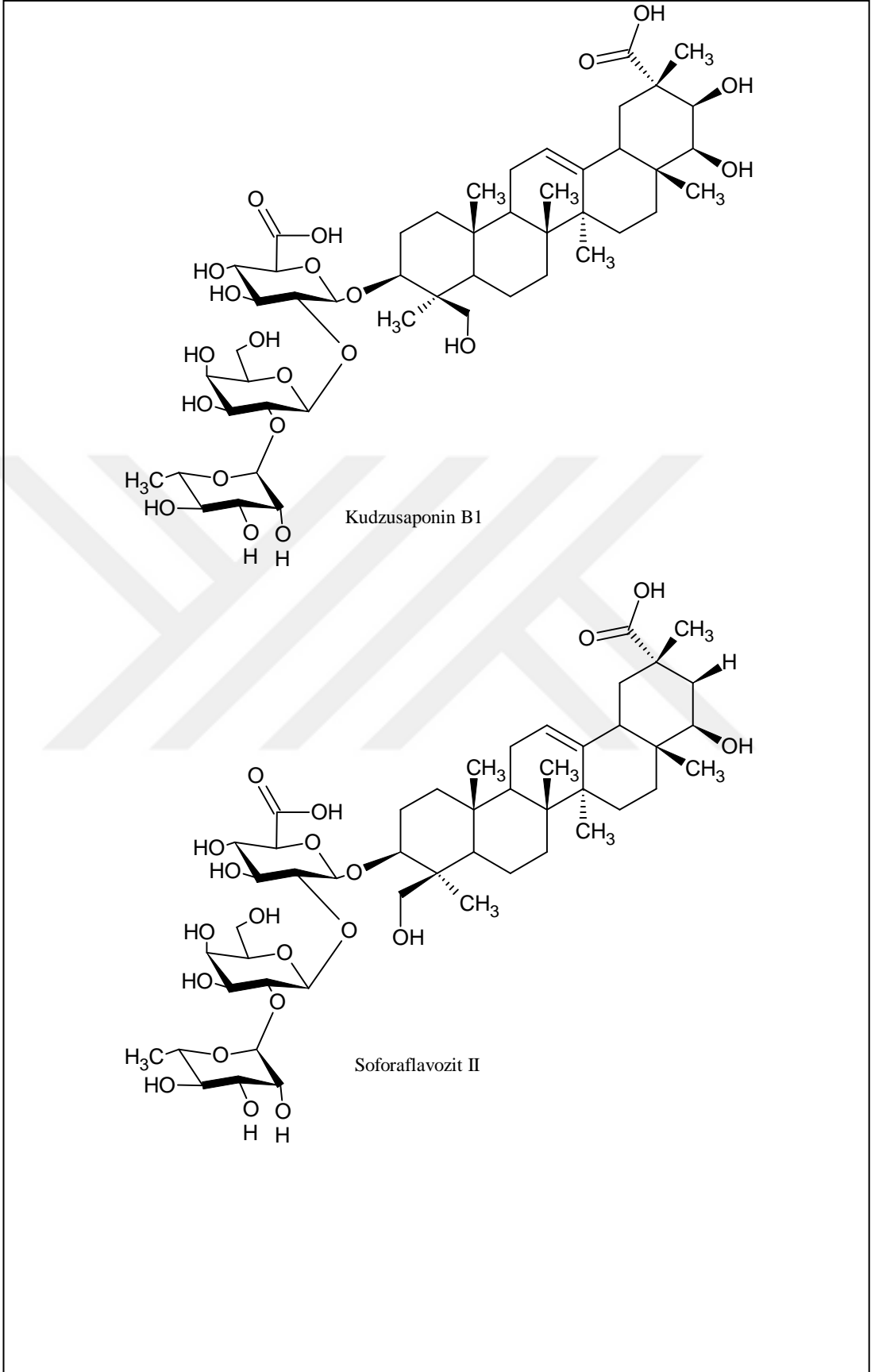
Genista türlerinde bulunan bazı saponinler Şekil 1.12'de gösterilmektedir.



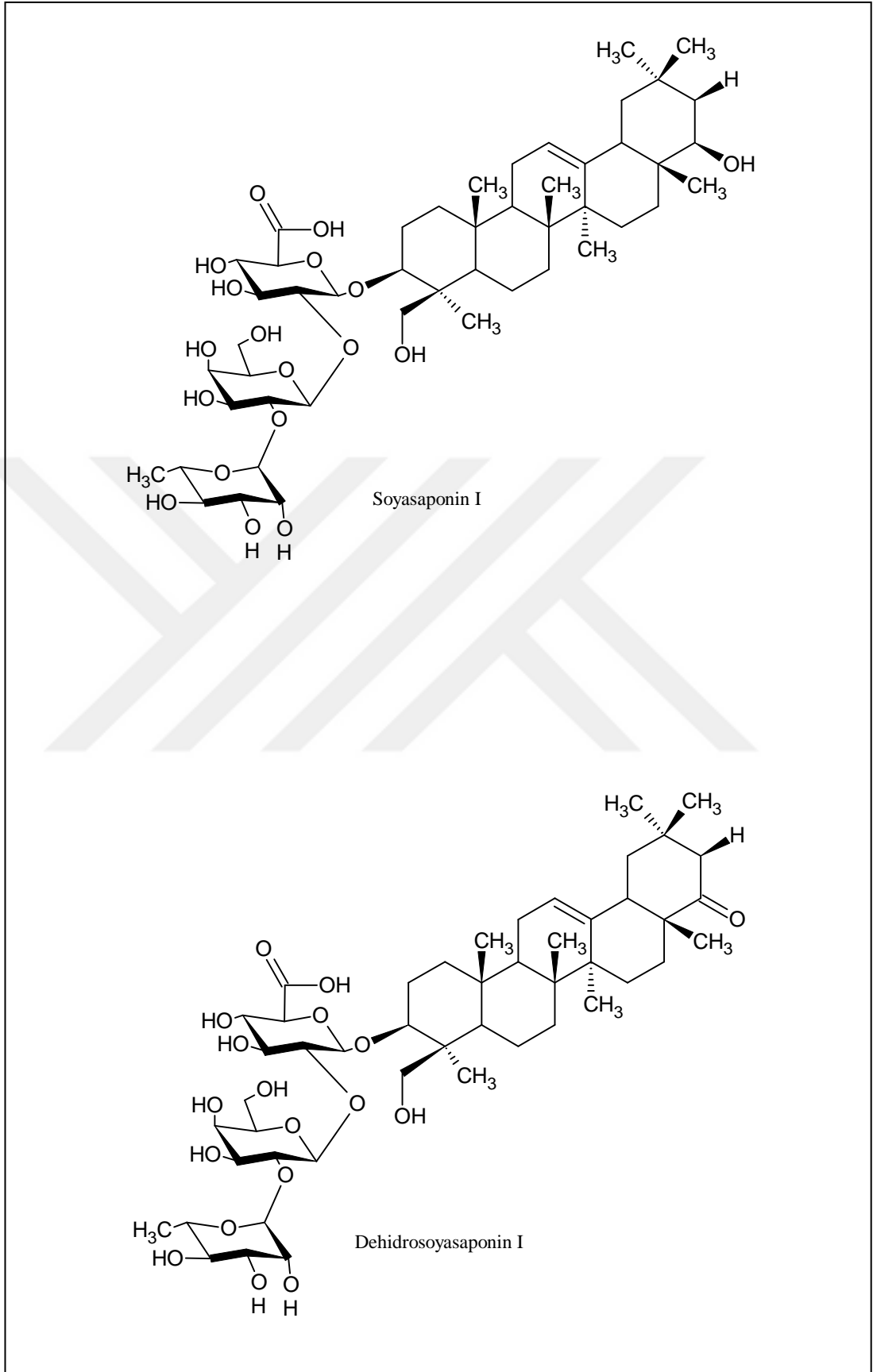
Şekil 1.12. *Genista* türlerinde bulunan bazı saponinler



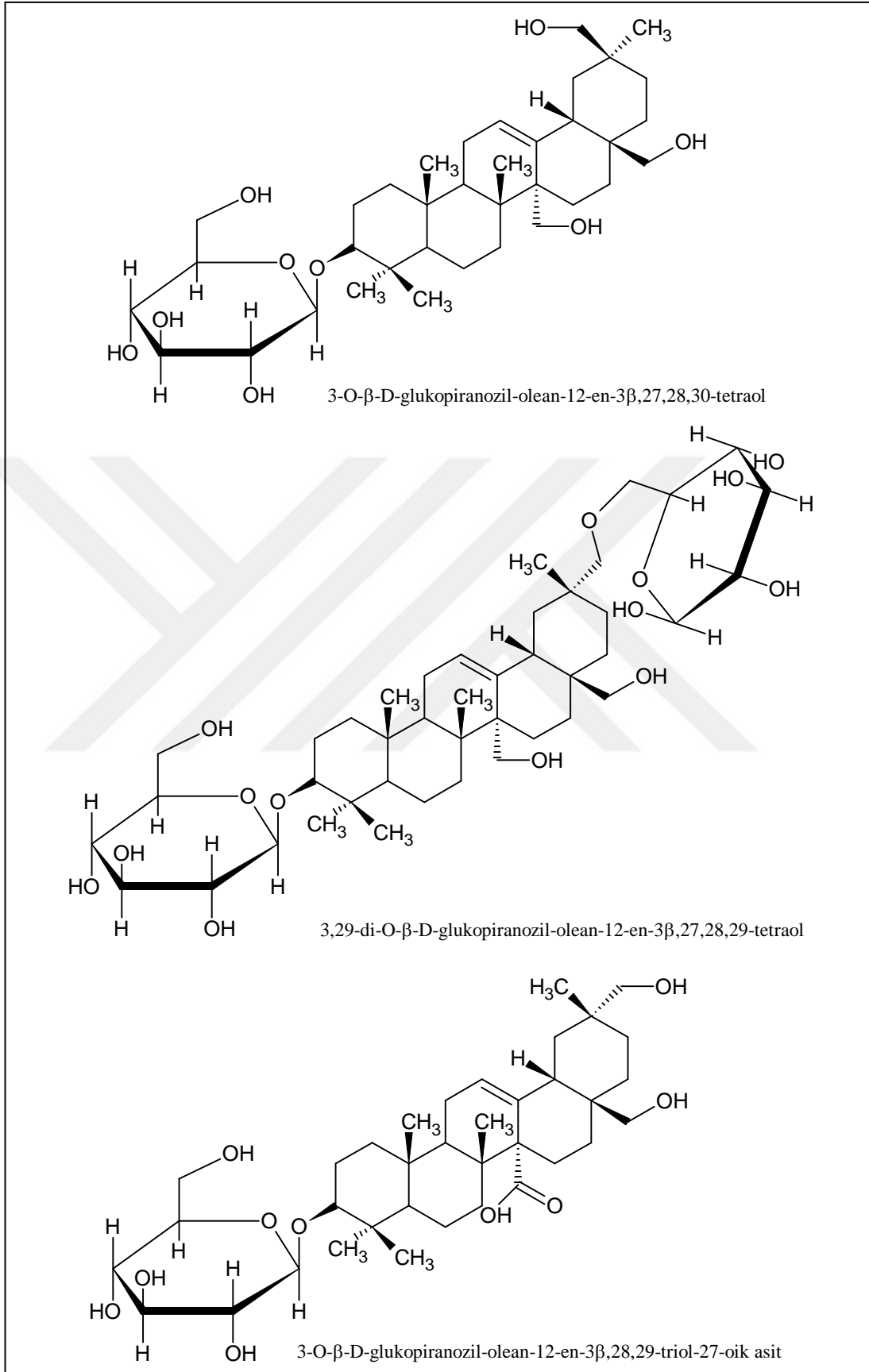
Şekil 1.12. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı saponinler



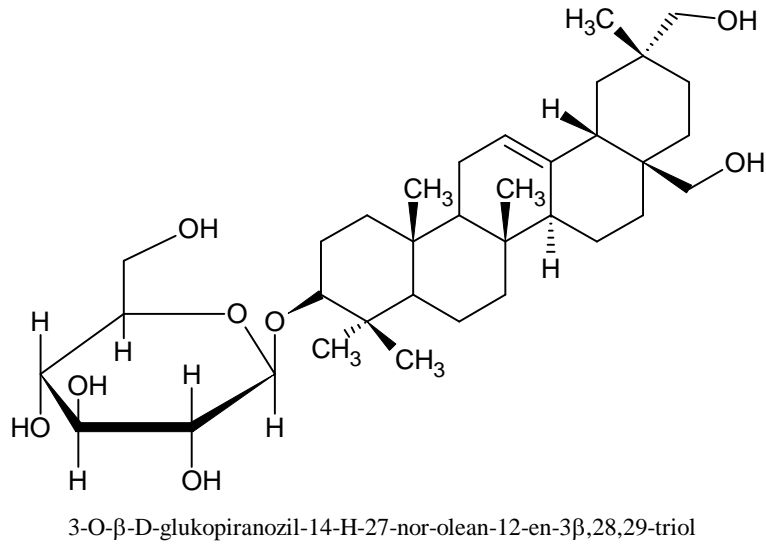
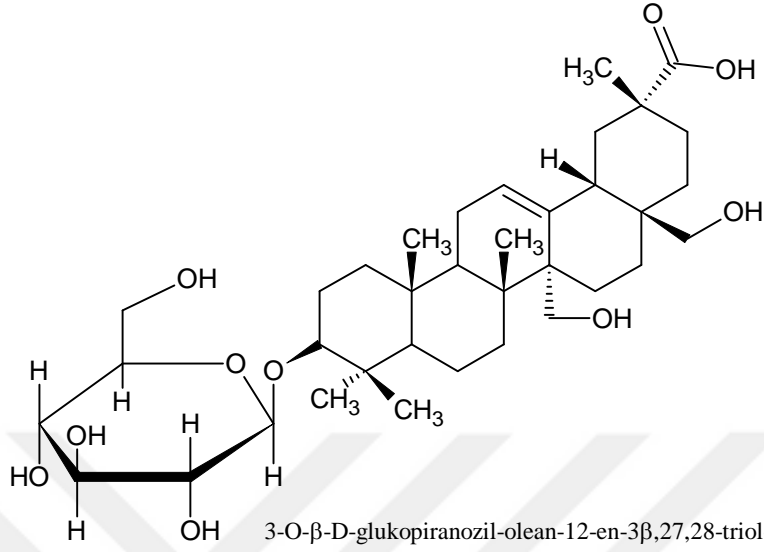
Şekil 1.12. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı saponinler



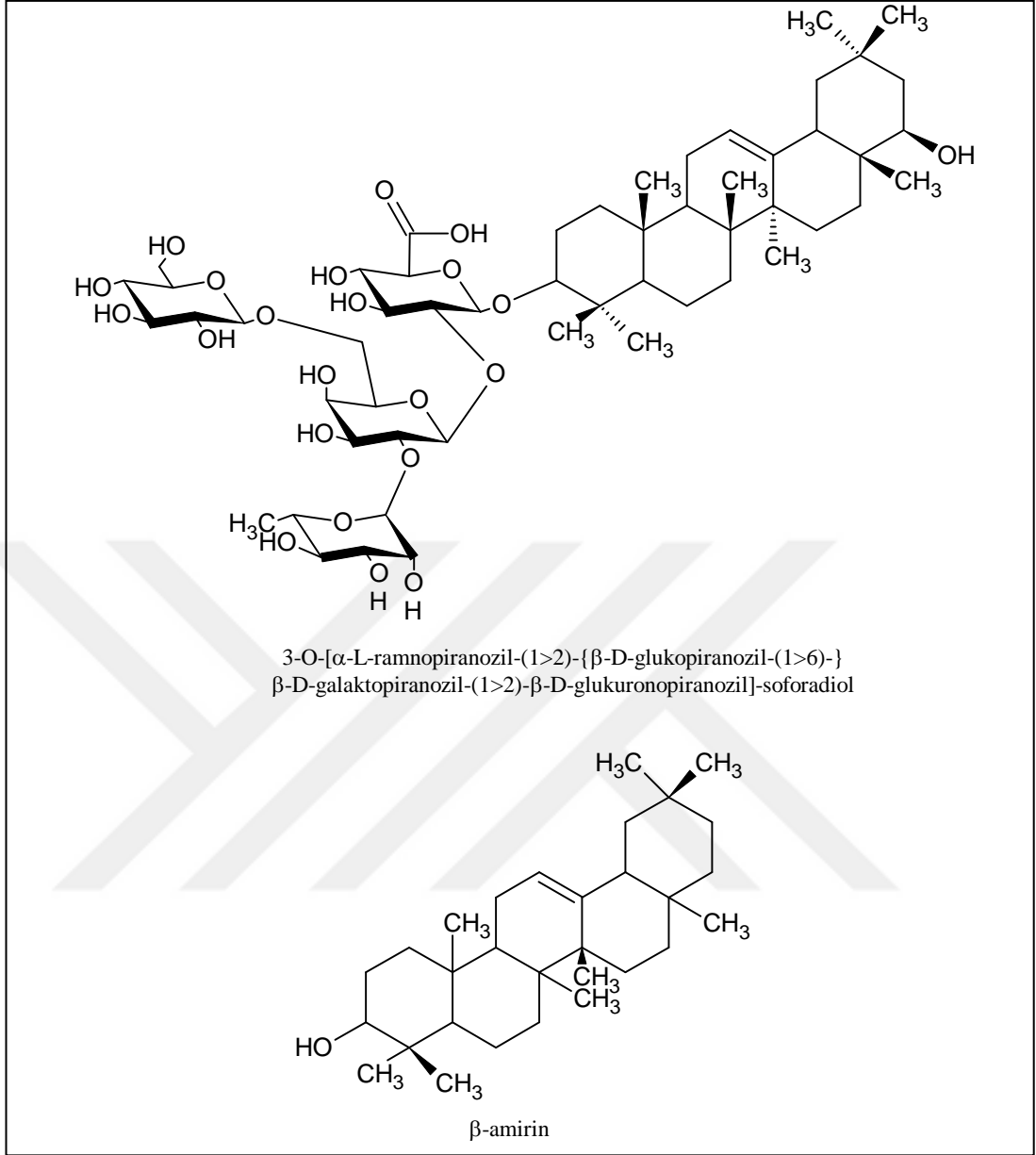
Şekil 1.12. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı saponinler



Şekil 1.12. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı saponinler



Şekil 1.12. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı saponinler



Şekil 1.12. Devam. *Genista* türlerinde bulunan bazı saponinler

1.4.5. Tanenler

Genista florida L.'nin kondanse tanen bakımından oldukça zengin olduğu gösterilmiştir (Frutos ve ark., 2002). Bir başka çalışmada *Genista occidentalis* (Rouy) H.J.Coste bitkisinin tanen içerdiği gösterilmiştir (Álvarez del Pino ve ark., 2005). Ayrıca *G. germanica*'nın yaprak ve tohumları da tanen içermektedir (Adams

ve ark., 2009). *G. quadriflora* bitkisinin içerdiği majör bileşenlerden biri tanenlerdir (Lrhorfi ve ark., 2016).

Cezayir'e endemik olan *G. numidica*, *G. ferox* ve *G. tricuspidata* bitkilerinin toplam fenol ve tanen içerikleri belirlenmiştir. Toplam fenol miktarı Folin-Ciocalteu reaktifi ile, tanenler ise asit ortamda vanilin yöntemi ile değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda *G. numidica*'nın polifenoller (113±3,87 mg ve 79,6±3,49 mg GAE) bakımından en zengin tür olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, *G. ferox*, yaprak ve çiçeklerinde taşıdığı sırasıyla 39,81±0,32 mg/g ve 44,36 mg/g kateşin eşdeğeri miktarla tanen bakımından en zengin olan türdür. *G. tricuspidata*'da ise yaprak ekstresinde yüksek bir oran (39,36±0,32 mg/g) gözlenmiş olup tanen miktarı *G. numidica* yaprak ekstresinde ise 37,77±0.64 mg/g olarak bulunmuştur (Ati ve ark., 2017).

1.4.6. Diğer Bileşikler

G. ferox bitkisinde organik asit ve fenolik bileşiklerden gallik asit, fumarik asit, gentisik asit, klorojenik asit, 4-hidroksibenzoik asit, protokateşik asit, kafeik asit, vanilik asit, şiringik asit, 4-hidroksibenzaldehit, elajik asit, sinapik asit, ferulik asit, p-kumarik asit, protokateşik asit etil ester, salisilik asit, sinnamik asit ve resveratrol bulunduğu tespit edilmiştir (Bencherchar ve ark., 2017).

Cezayir'de yetişen *G. ulicina* bitkisinin toprak üstü kısımlarının etil asetat ve *n*-butanol ekstrelerinin HPLC/DAD kromatogramlarında fenolik asitlere karşılık gelen pikler görülmüştür. Bitkinin etil asetat ve *n*-butanol ekstrelerinin toplam fenolik içerikleri sırasıyla 62,56 ila 50,45 mg GAE/g ekstre arasında değişirken, toplam flavonoit içerikleri 53,1-48,4 mg KE/g ekstre arasında değişmektedir. Ayrıca bitkinin etil asetat ekstresinin rosmarinik asit içerdiği belirlenmiştir (Chebbah ve ark., 2016).

G. tinctoria ve *G. sagittalis*'in toplam polifenolik içerikleri sırasıyla 33,52 ve 15,71 mg GAE/g bulunmuş; ayrıca her iki türde de klorojenik ve p-kumarik asit bulunduğu tanımlanmıştır. Kafeik ve ferulik asitlerin varlığı yalnızca *G. tinctoria*'da tespit edilmiştir (Hanganu ve ark., 2016).

G. quadriflora'nın toplam fenolik içeriği Folin Ciocalteu fenol reaktifi kullanılarak spektrofotometrik yöntemle belirlenmiştir. Etil asetat ekstresindeki miktarın (254 µg GAE/mg bitki ekstresi) *n*-butanol ekstresinden daha fazla (245 µg GAE/mg bitki ekstresi) olduğu bulunmuştur (Boubekri ve ark., 2014a).

G. ferox üzerinde yapılan analizler sonucunda kumarinlerin ve β -sitosterol-3-*O*- β -D-glukopiranozitin varlığı gösterilmiştir (Bencherchar ve ark., 2017 ve Sebaihi-Harzoun ve ark., 2018).

G. tinctoria'nın, lignan yapısındaki fitoöstrojenlerden sekoizolarisirezinol, anhidrosekoizolarisirezinol ve matairezol içerdiği belirlenmiştir (Vänttinen ve Moravcová, 1999). Ayrıca *G. tinctoria* lektin içerir (PDR, 2007).

Doğu Cezayir'de yetişen *G. cephalantha* bitkisi üzerinde yapılan fitokimyasal tarama sonucunda bitkinin çiçek ve gövdesinde bol miktarda saponin, flavonoit ve alkaloit taşıdığı; çiçeklerde bol bulunan tanenin gövdede daha az bulunduğu ve ayrıca bitkinin daha az oranda terpen, kumarin ve kinon taşıdığı; sterol, triterpen, lökoantosiyen ve antosiyen taşımadığı gösterilmiştir (Chebbah ve ark., 2014).

Genista aspalathoides ssp. *erinaceoides* (Loisel.) Maire bitkisinin toprak üstü kısımları üzerinde yapılan ön fitokimyasal tarama sonucunda bitkinin alkaloit, sterol, triterpen, terpen, saponin ve flavonoit içerdiği; kumarin, lökoantosiyenin, tanen, kinon ve antosiyenin içermediği gösterilmiştir (Boukaabache ve ark., 2015).

Genista cilentina Vals. çiçeklerinde Fabaceae familyasının sistematik belirteci olarak kabul edilen D-pinitol'un yanı sıra büyük miktarda glukoz ve sakaroz varlığı saptanmıştır (Venditti ve ark., 2019). Sardunya Adası'na endemik olan *Genista corsica*, *Genista ephedroides*, *Genista cadasonensis* Vals. ve *Genista pichisermolliana* Vals. türlerinin toprak üstü kısımlarından pinitol izole edilmiştir (Pistelli ve ark., 1998 ve Serrilli ve ark., 2010). Ayrıca, *G. corsica*'dan sakaroz (Pistelli ve ark., 2000), *G. pichisermolliana*'dan ise p-kumarik metilester (Noccioli ve ark., 2011) elde edilmiştir. *G. pichisermolliana* kloroform, etil asetat ve butanol ekstrelerindeki toplam flavonoit miktarları sırasıyla %1,9 ; 2,4 ve 1,5 olarak bulunmuştur (Noccioli ve ark., 2011).

G. numidica bitkisinin kurutulmuş toprak üstü kısımlarının %80'lik metanol ekstresinin fraksiyonlandırılıp bir dizi kromatografik yöntemle saflaştırılması sonucunda elde edilen bileşiklerden bazıları bir monosakkarit türevidir olan likoagrozin B bileşiği, bir fenolik glikozit olan koaburazit ve tiramindir (Boutaghane ve ark., 2018).

Bulgaristan'da yetişen *G. tinctoria*, *G. rumelica*, *G. depressa* ve *G. carinalis*'te flavonoit, terpenoit ve saponin bulunduğu saptanmıştır (Christov ve Evstatieva, 2000). Kuzeybatı Cezayir'e endemik olan *G. numidica* ssp. *numidica* bitkisinin tohum, yaprak ve çiçekleri üzerinde yapılan fitokimyasal taramada saponin, terpen ve sterolce zengin olduğu gösterilmiştir (Oumessaad ve Abdelghani, 2011).

G. microcephala bitkisi üzerinde yapılan fitokimyasal tarama sonucunda bitkide uçucu yağ, flavon aglikonları, antosiyanozit ve emodol bulunmadığı, buna karşılık, flavonoit, sterol ya da triterpen, saponin, tanen, karotenoit ve alkaloid bulunduğu belirlenmiştir (Zellagui ve ark., 2011).

G. quadriiflora çiçek ve gövdesi üzerinde yapılan bir fitokimyasal tarama çalışması, bitkinin bu kısımlarında saponin, alkaloid, kumarin, sterol, triterpen, flavonoit içerdiğini; lökoantosiyandin, kinon, antosiyanin ve tanen içermediğini

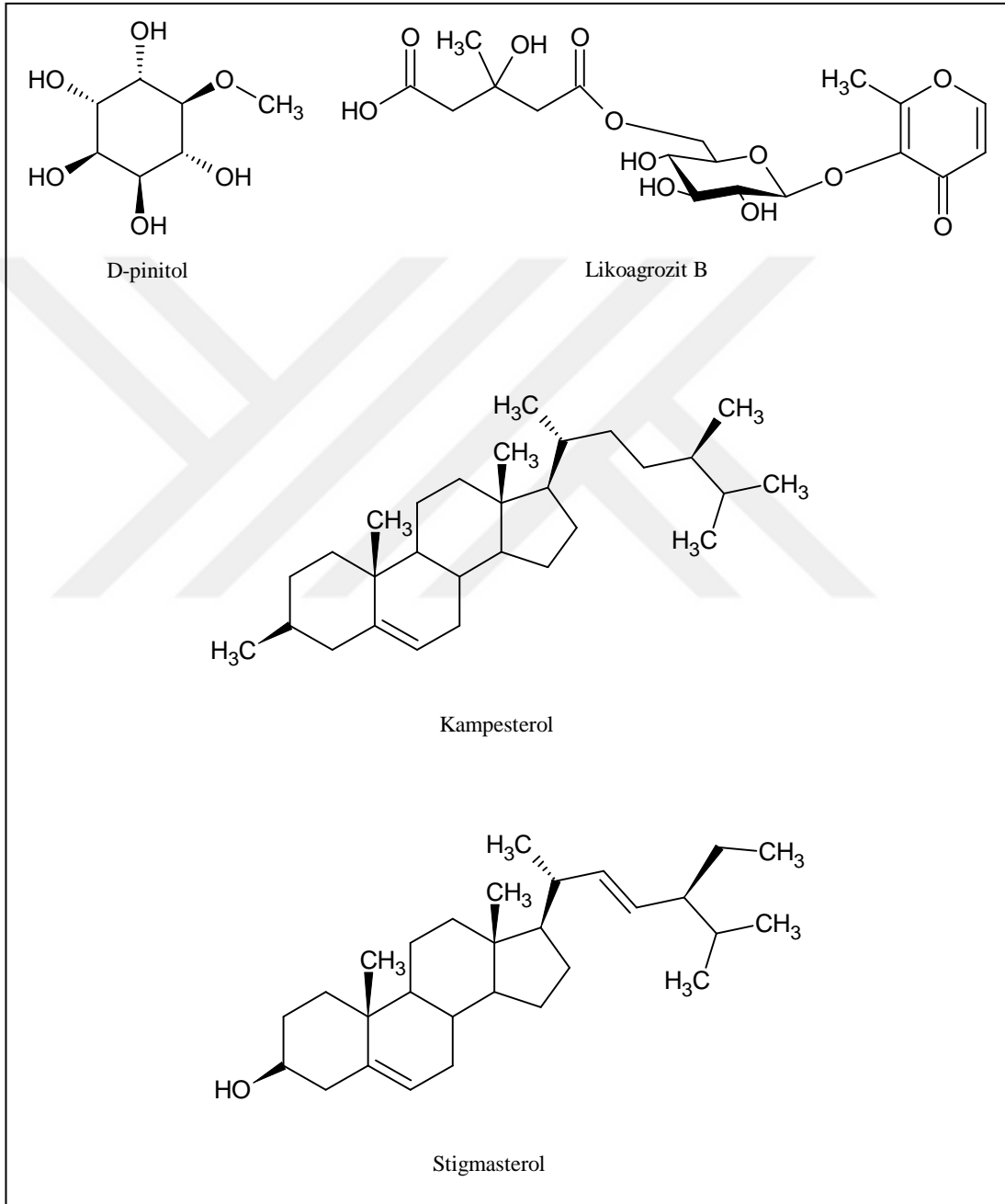
göstermiştir (Boukaabache ve ark., 2013). Aynı bitki üzerinde yapılan başka bir çalışma sonucunda ise bitkinin flavonoit, antosiyenin, lökoantosiyenin, tanen, kateşik tanen, kombine antrakinonlar, kumarin, alkaloid, karotenoit, saponozit ve terpenoit içerdiği, ancak serbest antrakinon içermediği gösterilmiştir (Lrhorfi ve ark., 2016).

G. saharae'nin sulu ekstresine, kimyasal bileşiminin kalitatif olarak değerlendirilmesi için, çöktürme ve renk reaksiyonları kullanılarak fitokimyasal tarama yapılmıştır. Ayrıca spektrofotometrik yöntemler kullanılarak toplam fenolik, flavonoit, tanen ve β -karoten içeriği değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, ekstrede fenolik bileşikler, flavonoit, alkaloid, tanen, terpenoit ve glikozitlerin yüksek oranda; steroid ve saponinlerin ise eser miktarda bulunduğunu ortaya koymuştur. Bunun yanında, kantitatif analiz ise önemli miktarda toplam fenolik (130,44 mg GAE), tanen ve β -karoten içeriğinin varlığını göstermiştir. Ekstrenin toplam flavonoit içeriği ise gram kuru ekstre başına 3,61 mg KE olarak bulunmuştur (Guettaf ve ark., 2016). Bu değerler Cezayir'in Gardaya eyaletinden toplanan *G. saharae* için bulunan değerlerden daha düşüktür (gram kuru ekstre başına 425,28 mg GAE ve 242 mg KE) (Bouchouka ve ark., 2012).

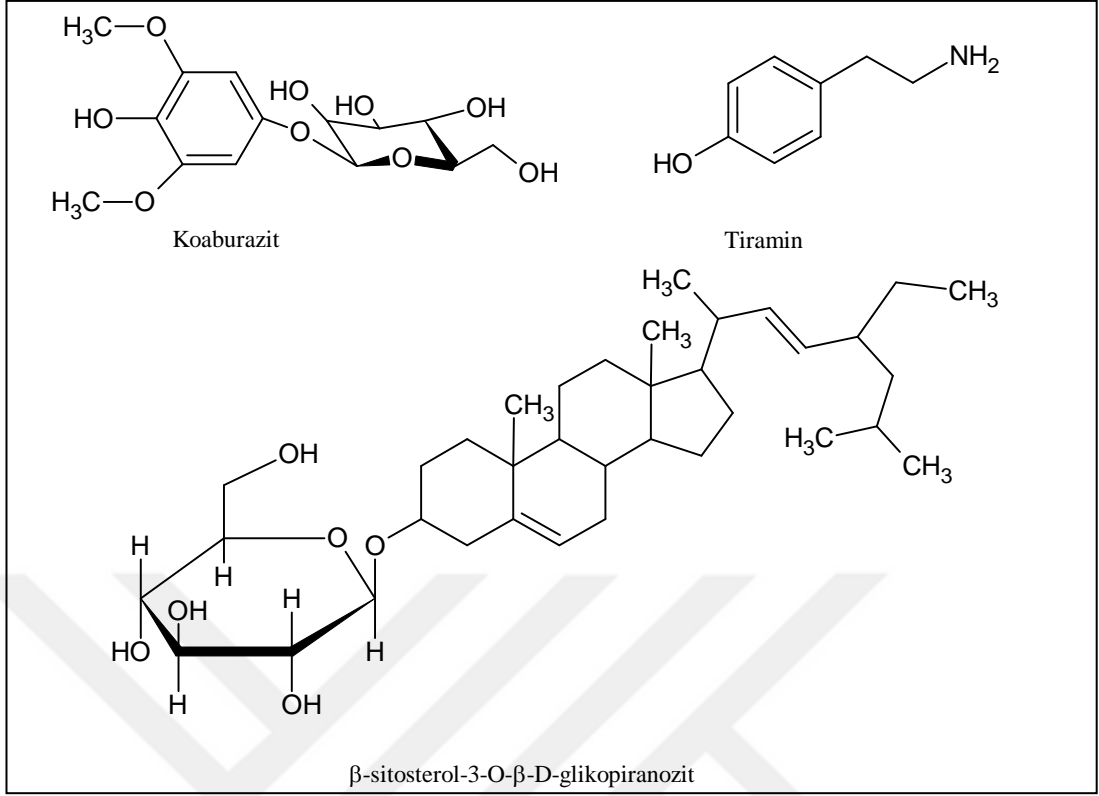
G. tinctoria çiçekli toprak üstü kısımlarında bulunan lipofilik bileşiklerin GK-KS ile araştırıldığı bir çalışmada, bitkide yağ asitleri ve türevleri (trietil ortofotmat, etilpalmitat), terpenler (mentol, bornilasetat, anetol, heksahidrofarneasilaseton), diterpen alkoller (fitol), fitosteroller (kampesterol, stigmasterol, γ -sitosterol), doymuş hidrokarbonlar (pentakozan, heptakozan, oktakoza, nonakozan, triakontan, tetratriakontan, tetradekan), doymamış hidrokarbonlar (4-metilpenten-2), olefinler (dihidroaktinidiolit, neofitadien), oleananın triterpen saponin türevleri (β -amirin) ve bir monoterpen lakton (loliolit) bulunduğu belirlenmiştir. Bu bileşiklerden en yüksek oranda bulunanları hidrokarbonlar (251,2 mg/kg), fitosteroller (41,4 mg/kg) ve doymamış hidrokarbonlardır (36,4 mg/kg) (Vladimirova ve Georgiyants, 2013).

G. tricuspidata kloroform ekstresinden 28-hidroksi-olean-12-en-3 β -palmitat ya da 28-hidroksi-olean-12-en-3 β -heksadekanat ya da eritrodil-3-palmitat, fitol ve eritrodil (3 β ,28-dihidroksiolean-12-en) izole edilmiştir (Boumaza ve ark., 2011).

Genista türlerinde bulunan diğer bazı bileşikler Şekil 1.13'te gösterilmektedir.



Şekil 1.13. *Genista* türlerinde bulunan diğer bazı bileşikler



Şekil 1.13. Devam. *Genista* türlerinde bulunan diğer bazı bileşikler

1.5. *Genista* Türleri Üzerinde Yapılan Aktivite Çalışmaları

1.5.1. Antioksidan Aktivite

Tez çalışmamızın konusunu oluşturan dört farklı *Genista* türü üzerinde yapılmış olan antioksidan aktivite çalışmasında, bitki ekstralarının benzer ABTS ve DPPH radikal süpürücü etki gösterdiği bulunmuştur. Her iki yöntemde de en yüksek radikal süpürücü etkinliğe sahip ekstraların *G. albida* (IC_{50} değerleri ABTS ve DPPH testleri için sırasıyla 0,0244 ve 0,0416 mg/mL) ve *G. tinctoria* (IC_{50} değerleri ABTS ve DPPH testleri için sırasıyla 0,0315 ve 0,0432 mg/mL) metanollü ekstraları olduğu saptanmıştır (Altinkaya, 2020).

G. sessilifolia ve *G. tinctoria* bitkilerinin metanol ekstralarının, hidrojen peroksit (H_2O_2) kaynaklı UV-fotolizi ve nitrik oksit (NO) tarafından üretilen hidroksil radikalleri ($\cdot OH$) tarafından indüklenen pBR322 DNA bölünmesi

üzerindeki etkileri test edilmiştir. Ekstrelerin içerdiği izoflavon bileşenleri, antioksidan etki göstermiştir (Rigano ve ark., 2009).

Yapılan bir çalışmada antioksidan aktivite tayini için uygulanan farklı yöntemlerin (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil [DPPH], troloks eşdeğeri antioksidan kapasite [TEAK] ve oksijen radikali emme kapasitesi [ORAK] yöntemleri) hepsinde *G. tinctoria* ekstresinin *G. sagittalis* ekstresinden daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir. Bu verilerin, ekstrelerin toplam polifenol ve flavonoit içerikleri ile de uyumlu olduğu bulunmuştur (Hanganu ve ark., 2016).

G. tinctoria herba ekstresi (GT) ve metilparabenin (MP), subkronik olarak bisfenol A'ya (BFA) maruz bırakılan sıçanlar üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde hem MP hem de GT'nin, BFA'nın neden olduğu hidroksil radikal oluşumunu azaltarak antioksidan etki gösterdiği belirlenmiştir. Lipit peroksidasyon hasarının biyolojik belirleyicisi olarak ise toplam malondialdehit (MDA) düzeyleri kullanılmıştır. Subkronik maruziyetten sonra MDA düzeyleri BFA+GT grubunda BFA grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur (Popa ve ark., 2014).

Yapılan bir çalışmada *G. monspessulana* ekstrelerinin DPPH ve ABTS (2,2-azino-bis-3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) yöntemlerinde %50 inhibisyon için gereken madde konsantrasyonlarının ($İK_{50}$) çalışılan diğer ekstrelerle kıyasla daha düşük olduğu bulunmuştur (Boulanouar ve ark., 2013). *G. monspessulana* yaprak, çiçek, kök, tohum kabuğu, tohum ve *in vitro* kültür ortamında yetiştirilen filizlerinin radikal süpürme kapasiteleri DPPH yöntemiyle değerlendirildiğinde $İK_{50}$ değerlerinin 4 ila 40 $\mu\text{g/mL}$ aralığında değiştiği, en etkili olanın ise tohum kabuğu ekstresi olduğu bulunmuştur (Rojas-Estevez ve ark., 2014).

G. sandrasica ve *G. vuralii*'nin ham metanol ve hidrolize ekstreleri ile genistein ve daidzeinin antioksidan aktiviteleri üç *in vitro* yöntemle (DPPH, demir iyon-şelatlama ve demir indirgeyici antioksidan güç [FRAP]) değerlendirilmiştir. Her iki türde de yapılan tüm testlerde hidrolize edilmiş ekstreler, ham metanol

ekstrelerinden daha fazla antioksidan aktivite göstermiştir. Genistein ve daidzein, DPPH serbest radikal süpürücü ve demir iyon-şelatlama kapasite testlerinde aktif bulunmazken, FRAP testinde hafif etki göstermiştir (Erdoğan Orhan ve ark., 2011).

G. numidica, *G. ferox* ve *G. tricuspidata* çiçek ve yapraklarının metanollü ekstreleri DPPH yöntemi ile değerlendirilmiştir. En iyi antioksidan aktiviteye *G. ferox* yaprak ve çiçek ekstralarında ($İK_{50}=0,50\pm0,006$ mg/mL ve $0,59\pm0,02$ mg/mL) ve *G. numidica* yaprak ekstresinde ($0,55\pm0,03$) rastlanmıştır. Askorbik asit ve bütil hidroksi toluen (BHT) için $İK_{50}$ değerleri ise sırasıyla $0,51\pm0,004$ mg/mL ve $0,17\pm0,02$ mg/mL olarak bulunmuştur. Gözlenen bu yüksek aktivitenin sebebi ekstraların polifenol ve flavonoid zengin olmalarıdır. Bunların aksine *G. tricuspidata* yaprak ve çiçek ekstraları ($0,95\pm0,13$ ve $0,93\pm0,16$ mg/mL) ve *G. numidica* çiçekleri ($0,89\pm0,06$ mg/mL) orta düzeyde antioksidan aktivite göstermiştir (Ati ve ark., 2017).

G. ferox'un farklı ekstraları DPPH yöntemi ile askorbik asite kıyasla değerlendirildiğinde etil asetat ekstresinin (yaprak için %94, kök için %93) en güçlü etkiyi gösterdiği bulunmuştur. Benzer şekilde en yüksek toplam fenolik içeriğe, köklerin etil asetat ekstresinde rastlanmıştır (Bencherchar ve ark., 2017). Başka bir çalışmada *G. ferox* ekstresi ve fraksiyonları DPPH, ABTS ve $\cdot OH$ radikale karşı, H_2O_2 eliminasyon ve Fe^{++} şelatlama kapasiteleri bakımından incelenmiştir. *G. ferox* etanol ekstresi, önemli ölçüde flavonoid içermesinden dolayı en yüksek antioksidan aktiviteye sebep olan fraksiyon olmuştur: DPPH ($95,79\pm1,37$), ABTS ($83,17\pm4,30$) ($p<0,01$), $\cdot OH$ ($56,49\pm0,05$) ($p<0,001$) ve H_2O_2 ($91,08\pm0,99$) ($p<0,05$). Ekstrenin H_2O_2 süpürücü etkisi için $İK_{50}$ değeri $90,42\pm6,60$ $\mu g/mL$; indirgeyici güç değeri ise $0,07\pm0,02$ mg askorbik asit eşdeğeri/g ekstre olarak bulunmuştur (Sebaihi-Harzoun ve ark., 2018).

G. numidica'dan elde edilen 8-C- β -D-glukopiranozil-orobol ve izosalipurpol bileşikleri iyi bir antiradikal aktivite potansiyeli göstermiştir ($İK_{50}$ değerleri sırasıyla 11,8 ve 11,1 $\mu g/mL$) (Boutaghane ve ark., 2018).

Yapılan bir çalışmada *G. quadriflora* ekstreleri DPPH radikal süpürücü etki yönteminde orta düzeyde antioksidan aktivite göstermiştir: askorbik asit (5,18 µg/mL) > kloroform ekstresi (58,97 µg/mL) > etil asetat ekstresi (61,64 µg/mL) (Boukaabache ve ark., 2013). Başka bir çalışmada aynı bitkinin önemli ölçüde antioksidan aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır. Örneklerin DPPH radikalini süpürücü etkileri şu şekilde sıralanmıştır: askorbik asit > etil asetat ekstresi > *n*-butanol ekstresi. İK₅₀ değerleri ise sırasıyla 5,18±0,12 µg/mL, 64,96±0,03 µg/mL ve 117,90±0,21 µg/mL'dir (Boubekri ve ark., 2014a). Yapılan bir başka çalışmada ise yüksek miktarda flavonoid içeren *G. quadriflora* *n*-butanol ekstresinin güçlü bir antioksidan aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. *G. quadriflora* *n*-butanol ekstresi ve askorbik asitin İK₅₀ değerleri ·OH radikali süpürücü aktivite için sırasıyla 137,03 µg/mL ve 47,82 µg/mL; demir şelatlama aktivitesi için ise 128,03 µg/mL ve 17,39 µg/mL'dir. Ekstrenin sahip olduğu bu aktiviteye, içerdiği yüksek miktardaki flavonoidlerin sebep olduğu düşünülmüştür (Baali ve ark., 2014). Başka bir çalışmada aynı bitkinin organik çözücüler (petrol eteri, kloroform, etil asetat ve metanol) ve su ile hazırlanan ekstrelerinin DPPH yakalama aktivitesine sahip oldukları doğrulanmıştır (Lrhorfi ve ark., 2016).

Sahra Çölü'ne endemik bir bitki olan *G. saharae*'nin toprak üstü kısımlarının etil asetat fraksiyonu DPPH testi kullanılarak araştırıldığında 26,5 mg C Vitamini Eşdeğeri/g bitki ekstresi değerinde antioksidan kapasiteye sahip olduğu gösterilmiştir (Bouchouka ve ark., 2012). Aynı bitkinin metanol ekstresinin İK₅₀ değeri, YPSK-KS ile DPPH süpürücü deneyinin kombinasyonu olan bir yöntemle 8,27 µg/mL olarak hesaplanmıştır. Bitkide bulunan izoflavonların antioksidan aktiviteye katkıda bulunduğu belirtilmiştir (Meriane ve ark., 2014). *G. saharae* sulu ekstresinin (GSE) antioksidan aktivitesi çeşitli yöntemlerle test edilmiştir. Ekstrenin 2 mg/mL konsantrasyonda, bütil hidroksi anisol (BHA) (%80) ve BHT (%84) ile karşılaştırıldığında β-karoten ağartma yönteminde yüksek antioksidan aktiviteye (%77) sahip olduğu ve bunun geleneksel kullanımıyla paralellik gösterdiği bulunmuştur. 0,2 mg/mL konsantrasyonda GSE ve BHT için DPPH süpürücü aktivite değerleri sırasıyla %42 ve %94; İK₅₀ değerleri ise 267,26±8,43 ve 44,35±3,10 µg/mL olmuştur. GSE'nin indirgeyici gücü, BHT'ninkinden daha düşük

olmakla birlikte 50 µg/mL konsantrasyondaki değerleri sırasıyla 0,03 ve 1,8'dir; İK₅₀ değerleri ise 578 ve 15 µg/mL'dir. Ekstrenin sahip olduğu antioksidan aktivite, bitkinin sahip olduğu tanen, terpen, β-karoten ve saponin gibi fenolik bileşikler ile açıklanmıştır (Guettaf ve ark., 2016).

Portekiz'de yetişen *G. tenera* bitkisinin *n*-butanol, etil asetat ve dietil eter ekstralarının antioksidan aktiviteleri DPPH'yi süpürme yeteneklerine dayanarak spektrofotometrik olarak incelenmiştir. En yüksek aktiviteyi, majör bileşenleri mono-*O*-/*C*-glukozile flavonoidler olan etil asetat ekstresi (139,1 µg/mL'de %48,7) göstermiştir (Rauter ve ark., 2009). Aynı bitkinin *n*-butanol ekstresi, UV radyasyonla oksidatif stresin uyarıldığı ışınlanmış sıçan karaciğer hepatoma hücrelerinin canlılığı üzerine askorbik asitten (%45,05) önemli ölçüde daha yüksek oranda (%67,82) etki göstermiştir. Bu ekstrenin sindirim sonucu antioksidan aktivitesindeki değişimi de DPPH yöntemi ile izlenmiştir. Başlangıçtaki İK₅₀ değeri 214,2±0,3 µg/mL iken, sindirimden dört saat sonra mide ve pankreatik sıvılardaki değeri başlangıçtaki sırasıyla %101,4±10,7 ve 112,1±13,9'u olmuştur. Dolayısıyla bu ekstrenin, antioksidan kapasitesini ve biyolojik özelliklerini koruyarak gastrointestinal sistemden geçebildiği sonucu çıkarılmıştır (Batista ve ark., 2015).

Yapılan bir çalışmada *G. ulicina* etil asetat ekstresinin, *n*-butanol ekstresiyle karşılaştırıldığında daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği bulunmuştur. Bu ekstre DPPH testinde maksimum inhibisyonu (%78,15) 150 µg/mL konsantrasyonda göstermiştir, β-karoten ağartma deneyinde ise bu değer %82,42'dir. Etil asetat ekstresinde gözlenen bu antioksidan aktivitenin; büyük olasılıkla fenolik ve flavonoid içeriği ile ilişkili olabileceği; *n*-butanol ekstresinde düşük aktivite gözlenmesinin sebebinin ise fenolik bileşiklerin glukozit formunda taşınmasından kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır (Chebbah ve ark., 2016). Yapılan bir başka çalışmada *G. ulicina* *n*-butanol ekstresinin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. DPPH testinde ise bu ekstre, standart olarak kullanılan mirsetine (İK₅₀=2,11 µg/mL) kıyasla 3,64 µg/mL İK₅₀ değeri ile iyi bir süpürücü aktivite göstermiştir (Latreche ve ark., 2016).

G. cadasonensis'in toprak üstü kısımlarının diklorometan, etanol ve asetonlu toplam ekstralarının antioksidan aktiviteleri DPPH ve ABTS yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Diklorometan ekstresi, belirgin bir aktivite göstermezken etanol ve aseton ekstraları önemli antioksidan aktivite göstermiştir (Serrilli ve ark., 2010).

G. aspalathoides ssp. *aspalathoides* *n*-butanol ekstresi DPPH yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar ekstrenin 20 µg/mL'de, standartlarla (troloks ve askorbik asit %96-97) karşılaştırıldığında belirgin bir etki (%86) gösterdiğini ortaya koymuştur. İK₅₀ değerleri şu şekilde sıralanmıştır: *n*-butanol ekstresi (14,49±0,94 µg/mL) > troloks (6,87±0,15 µg/mL) > askorbik asit (2,19±0,26 µg/mL). Bu çalışmadan, ekstrenin antioksidan aktivitesini moleküllerdeki fenol-hidrojen pozisyonlarının etkilediği sonucu çıkarılmıştır (Kerkatou ve ark., 2013).

G. cephalantha etil asetat ve *n*-butanol ekstraları DPPH süpürücü ve β-karoten/linoleik asit ağartma yöntemleri ile test edildiğinde her iki ekstre de iyi bir aktivite göstermiş olup; etil asetat ekstresi DPPH radikal süpürücü aktivite bakımından *n*-butanolden daha etkili bulunmuştur. Linoleik asit/β-karoten testinde ise 1 mg/mL konsantrasyonda BHA ve troloksla (%87-91) karşılaştırıldığında her iki ekstre de iyi bir antioksidan aktivite (%63-70) sergilemiştir. Etil asetat ekstresinde daha yüksek antioksidan aktivite gözlenmesinin sebebinin muhtemelen bu ekstrede (esas olarak izoflavon), *n*-butanol ekstresindekinden (viteksin) daha fazla aktif maddenin bulunması olduğu düşünülmüştür (Chebbah ve ark., 2014).

1.5.2. Antimikrobiyal Aktivite

G. vuralii alkaloid ekstresinin antimikrobiyal aktiviteleri standart bakteri suşları (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus*) ve mantarlara (*Candida albicans* ve *Candida krusei*) karşı test edilmiştir. Ekstre, *B. subtilis*, *S. aureus* ve *C. krusei*'ye karşı minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) 62,5 µg/mL olmak üzere, iyi bir aktivite göstermiştir. Diğer

mikroorganizmalara karşı MİK değerlerinin ise 125 ile 500 µg/mL arasında olduğu bulunmuştur (Erdemoğlu ve ark., 2009).

G. sandrasica alkaloid ekstresi, *B. subtilis* ve *S. aureus*'a karşı sırasıyla 31,25 ve 62,5 µg/mL MİK değerleri ile önemli düzeyde; *P. aeruginosa* ve *E. coli*'ye karşı ise 125 µg/mL MİK değeri ile orta düzeyde bir aktivite göstermiştir. Mantarlara (*C. albicans* ve *C. krusei*) karşı ise yine orta düzeyde aktivite göstermiştir. Gözlenen bu aktiviteye, bitkinin sahip olduğu kinolizidin alkaloidlerinin savunma sistemine olan katkısının sebep olabileceği düşünülmüştür (Küçükboyacı ve ark., 2012).

Yapılan bir çalışmada test edilen bakterilerden *Enterobacter cloacae*'ye karşı en etkili ekstrenin *G. januensis* ssp. *lydia*'nın etanollü ekstresi (21,8 mm) olduğu bulunmuştur. Bu ekstre *S. aureus*'a (14 mm) karşı da güçlü antibakteriyel etkilidir. Bitkinin ekstrelerinin gram pozitif bakterilere nazaran gram negatif bakteriler üzerinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (Birinci Yıldırım ve ark., 2012).

G. microcephala'nın alkaloid ekstresi, bakteri ve mantar suşlarına karşı test edildiğinde güçlü bir hassasiyet göstermiştir (Zellagui ve ark., 2004). Aynı araştırmacılar tarafından bu bitkinin ham flavonoid ekstresinin antimikrobiyal etkisi de incelenmiştir ve sonuçta *Proteus vulgaris*'e karşı 14 mm; *P. aeruginosa*'ya karşı ise 15 mm'lik bir zon çapı gözlenmiştir (Zellagui ve ark., 2011).

G. numidica infüzyonu ile saponin ve flavonoid ekstrelerinin önemli antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bitkinin saponinlerinin *Acinetobacter*'in kolonizasyonu üzerine aktivite göstermesinin yanında, infüzyonu özellikle gram pozitif *Staphylococcus*'lar üzerinde çok daha aktiftir. Flavonoidler, oksidatif gram negatif basillerden ziyade; gram pozitif koklar üzerine etki gösterir. Ham ekstre ise *C. albicans* üzerinde önemli bir antifungal aktiviteye sahiptir (Abdelghani ve ark., 2010). Aynı bitkiden elde edilen genistin, *S. epidermidis* (MİK=31,2 µg/mL); *S. aureus* (MİK=62,5 µg/mL) ve *P. aeruginosa*'ya karşı (MİK=125 µg/mL) en aktif olarak bulunmuştur. İzosalipurpol bileşiği *Enterococcus*

faecalis ve *S. epidermidis*'e karşı düşük aktivite göstermiştir (MİK=125 µg/mL). Koaburazit bileşiğinin de *E. faecalis*'e karşı düşük aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Boutaghane ve ark., 2018).

Üç farklı bitkinin farklı kısımlarının etanol:su ekstresinin hekzan ve etil asetat fraksiyonları ve kalan sulu kısmının *E. coli*, *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'ya karşı aktiviteleri disk difüzyon yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Bu bitkilerden *G. saharae* toprak üstü kısımlarının etil asetat fraksiyonunun, *S. aureus*'a karşı iyi düzeyde etkiye sahip olduğu ve bu durumun, bitkinin geleneksel tıpta solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanımını haklı kıldığı bulunmuştur (Bouchouka ve ark., 2012). *G. numidica* ve *G. saharae* uçucu yağlarının *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* üzerine etkileri difüzyon yöntemiyle incelenmiş ancak kayda değer bir aktivite gözlenmemiştir (Lograda ve ark., 2009).

G. ulicina ve *G. vepres* uçucu yağlarının difüzyon yönteminde *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'a karşı önemli bir aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır (Lograda ve ark., 2010).

Cezayir'e endemik bir tür olan *G. microcephala* var. *capitellata* uçucu yağının *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'a karşı aktiviteleri incelenmiştir. Uçucu yağın dimetilsülfoksit (DMSO) içindeki farklı konsantrasyonlarının (h/h) bakterilere karşı gösterdikleri inhibisyon çapları ölçülmüştür. 1/8 seyreltme test edilen bakteriler üzerinde az bir etkiye sebep olmuştur, 1/4 seyreltme *P. aeruginosa* ve *E. coli*'ye karşı etki göstermiştir, 1/2 konsantrasyonda ise test edilen tüm bakterilere karşı etkili olduğu gözlenmiştir (Lograda ve ark., 2012).

G. quadriflora uçucu yağı dilüsyon ve disk difüzyon yöntemleri kullanılarak araştırıldığında *Fusarium oxysporum*'a karşı belirgin antifungal aktivite göstermiştir. Bu aktivitenin, uçucu yağın majör bileşikleri olarak tanımlanan doymamış alkollerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Ayrıca uçucu yağ *Proteus mirabilis* bakterisine karşı ise önemli inhibitör aktivite göstermiştir. Gram pozitif bakterilere

karşı MİK: $0,9\pm 0,1$ ve *S. aureus*'a karşı ise $1,7\pm 0,3$ mg/mL olmak üzere önemli bir antibakteriyel aktivite kaydedilmiştir (Kacem ve ark., 2016).

G. tinctoria alkaloidlerinin anti-influenza özellikleri *in vitro* hücre kültüründe referans olarak rimantadin kullanılarak incelenmiştir. Özellikle anagirin ve baptifolin gibi tetrasiklik kinolizidin alkaloidlerini içeren fraksiyonlar belirgin anti-influenza aktivitesi göstermiştir (Tsypysheva ve ark., 2017).

Bolu'dan toplanan 22 bitki türü, balıklardan izole edilen *Aeromonas hydrophila*, *Yersinia ruckeri*, *Lactococcus garvieae*, *Streptococcus agalactiae* ve *E. faecalis*'e karşı antibakteriyel aktivite bakımından taranmıştır. Bu bitkilerden *G. januensis* ssp. *lydia* toprak üstü kısımlarının en yüksek etki gösterenlerden biri olduğu bulunmuştur. Bitkinin etanollü ekstresi *A. hydrophila*'nın büyümesini orta düzeyde inhibe etmiştir. Bu bakteriye karşı bitkinin metanollü ekstresi ise düşük seviyede etkilidir. Etanol ekstresi ise *Y. ruckeri*'ye karşı güçlü, *S. agalactiae*'ye karşı ise orta düzeyde etki göstermiştir (Türker ve ark., 2009).

G. monosperma'da bulunan ve fitoaleksinik davranışa sahip olan biyokanın A ve genistein, bitkinin önemli bir paraziti olan *Armillaria mellea*'ya karşı *in vitro* ortamda test edilmiş ve etkili olduğu kanıtlanmıştır (Curir ve ark., 1994).

1.5.3. Antikanser Aktivite

G. sessilifolia ve *G. tinctoria* toprak üstü kısımları metanol ekstralarının insan malign melanom hücrelerine (M14) karşı büyüme inhibe edici aktivitesi araştırıldığında ekstraların, izoflavon içerikleri nedeniyle aktif oldukları bulunmuştur (Rigano ve ark., 2009). Aynı araştırmacılar tarafından bu bitkilerden elde edilen uçucu yağların da aynı hücre serilerine karşı biyolojik aktiviteleri; hücre canlılığı, hücre zarı bütünlüğü ve genomik DNA fragmentasyonu gibi çeşitli biyokimyasal parametreler ile test edilmiştir. Karbonik bileşiklerce zengin olan bu uçucu yağlar,

potansiyel antikanser aktivite göstermiştir (Rigano ve ark., 2010). *G. sessilifolia* metanol ekstresi ile bitkiden izole edilen orobol, izoprunitin ve özellikle genistin bileşikleri katı ve hematolojik kanser hücrelerinde anti-kanser aktivitesine sahiptir. Ekstre, bu aktiviteyi hücre döngüsünü durdurmak ve NB4 (insan akut promyelositik lösemi) hücrelerinde hücre ölümünü indüklemek suretiyle göstermektedir (Bontempo ve ark., 2013).

G. saharae alkollü ekstresi ve bitkiden izole edilen bileşiklerin sitotoksik aktivitesi değerlendirilmiştir. *G. saharae* alkollü ekstresi fare P388 lösemi hücrelerine karşı $11 \mu\text{gml}^{-1}$ IK_{50} değeri ile orta düzeyde aktivite göstermiştir. Ancak izole edilen bileşiklerden herhangi biri önemli düzeyde sitotoksik aktivite göstermemiştir (Abdel-Halim ve ark., 2000).

G. ulicina toprak üstü kısımlarının *n*-butanol ekstresi, insan kolon kanseri HT-29 hücrelerinin antitümör büyüme inhibisyonu açısından araştırılmış ancak önemli bir aktivite göstermemiştir (Boutaghane ve ark., 2013).

G. ferox'un farklı ekstreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, kloroform ekstresinin ($250 \mu\text{g/mL}$) insan servikal adenokarsinom (HeLa) hücrelerine karşı en yüksek anti-proliferatif etkiye sahip olduğu kaydedilmiştir. Butanol ekstresi ise etkisiz bulunmuştur. Gözlenen etki ile fenolik bileşik miktarı arasında ters orantı gözlenmiştir. Bunun nedeninin ise ekstredeki bilinmeyen bileşiklerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (Bencherchar ve ark., 2017). Aynı bitkinin ekstre ve fraksiyonlarının antiproliferatif aktiviteleri, meme karsinomu hücreleri (MCF7) ve CDC25 fosfataz (hücre bölünme döngüsü) enzimleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Ham bitki ekstresinden elde edilen tüm fraksiyonların CDC25 üzerine iyi inhibitör aktiviteye sahip olduğu bulunmuş ve bitkinin tamoksifen kadar etkili bir antiproliferatif kaynak olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (Sebaihi-Harzoun ve ark., 2018).

G. numidica'dan izole edilen 21 bileşiğin Jurkat (insan T lenfosit hücreleri), HeLa ve MCF7 hücre hatları üzerine antiproliferatif etkisinin araştırıldığı bir çalışmada en etkili triterpen olarak bulunan 3-*O*- β -*D*-glukopiranozil-olean-12-en-3 β ,27,28,29-tetraol, tüm hücre hatlarına karşı aktivite göstermiştir (Benayache ve ark., 2018).

Sardunya Adası'na endemik bir çalı olan *G. ephedroides* toprak üstü kısımlarından ekstre edilen likoflavon C (LFLC)'nin genotoksisite/antigenotoksisite potansiyeli, uyarılmış ve sitokalsin-B-bloke insan lenfositleri üzerinde mikronükleus (MN) testi kullanılarak incelenmiştir. LFLC, 600 μ M konsantrasyona ulaşana kadar spontan MN seviyesini artırmamış ve sonuçta bu bileşiğin, insan lenfositlerinde daunorubisin ve mitomisin C'nin neden olduğu kromozom hasarına karşı koruyucu olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca LFLC, toksik olmayan düşük konsantrasyonlarda, mutajen kaynaklı hasara sahip olan hücreler üzerinde ümit verici antimutajenik etki göstermiştir (Scarpato ve ark., 2008).

G. tenera'nın üç farklı polaritedeki (*n*-butanol, etil asetat, dietil eter) ekstresi lenfositlere uygulandıktan sonra akut sitotoksisite ve genotoksisiteleri proliferasyon indeksi ölçümü ve kısa süreli kromozomal sapma tekniği ile değerlendirilmiştir. *In vitro* toksisite çalışmalarında akut sitotoksisite veya genotoksisiteye dair bir kanıt bulunamamıştır (Rauter ve ark., 2009).

Günümüzde kemoterapötik ajan olarak kullanılan genistein, DNA topoizomerez tip II enziminin tirozin-kinaz proteinini inhibe etmektedir (Chighizola ve Meroni, 2012).

G. januensis ssp. *lydia* etanol ve metanol ekstreleriyle, *Agrobacterium tumefaciens* kaynaklı patates diski tümör deneyinde, sırasıyla %81,7 ve %99,3 olmak üzere, bitkilere karşı güçlü antitümör aktivite gözlenmiştir (Birinci Yıldırım ve ark., 2012).

1.5.4. Hipoglisemik Aktivite

Martins ve arkadaşları tarafından *G. tenera* toprak üstü kısımlarının flavonoit içeren ekstresi normal ve streptozotosinle indüklenen diyabetik sıçanlar üzerinde test edildiğinde umut vadeden sonuçlara ulaşılmıştır (Martins ve ark., 2002). Aynı araştırma grubu aynı bitkide bulunan alkaloidleri GK-KS ile analiz etmişler ve hipoglisemik aktiviteye sahip olduğu bilinen N-metilsitisin ve lupanin alkaloidlerinin majör bileşikler arasında yer aldığını tespit etmişlerdir (Martins ve ark., 2005). *G. tenera*'nın etil asetat ekstresi üzerinde yapılan bir çalışmada normal ve streptozotosinle indüklenen diyabetik sıçanlar üzerinde antihiperglisemik aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Edwards ve ark., 2006). Portekiz'in Madeira Adası'na endemik olan bu bitki, hipoglisemik aktiviteye sahip flavonoit ve kinolizidin alkaloidi içeriğine bağlı olarak halk hekimliğinde antidiyabetik ajan olarak kullanılmaktadır (Scarpato ve ark., 2008). Yapılan başka bir çalışmada streptozotosin ile indüklenen diyabetik Wistar sıçanlara 15 gün boyunca *G. tenera*'nın flavonoit karışımı içerdiği belirlenen *n*-butanol ekstresi (200 mg/kg, va/gün) uygulandığında kan şekeri seviyelerinin düştüğü ve normal değerlere geldiği, antidiyabetik bir ilaç olan glibenklamidden daha etkili olduğu ve ekstre uygulanan sıçanların hiçbirinde ani hipoglisemik aktivite gözlenmediği bulunmuştur (Rauter ve ark., 2009). *G. tenera* *n*-butanol ekstresi üzerine yapılan başka bir çalışmada, bu ekstrenin α -glukozidaz ve glukoz-6-fosfataz aktivitelerini sırasıyla 0,97 ve %80,25'e düşürdüğü; pozitif kontrol olan ve enzim aktivitelerini yalnızca 17,39 ve %96,06'ya düşüren akarboz ve filorizinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ekstrenin sahip olduğu bu inhibitör aktivite, taşıdığı flavonoit bileşimine bağlanmıştır (Batista ve ark., 2015). Hipoglisemik etkiye sahip olduğu bilinen *G. tenera* bitkisinin etanol ekstresinde bulunduğu bildirilen sekiz standart flavonoitin antihiperglisemik etkisi, streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulan Wistar sıçanları üzerinde değerlendirilmiştir. Apigenin, krizoeriol, genistein, apigenin-7-*O*-glikozit, luteolin-7-*O*-glikozit, genistein-7-*O*-glikozit, rutin ve luteolin-7,3'-di-*O*-glikozit yedi gün boyunca intraperitoneal (i.p.) yolla (4 mg/kg va/gün) uygulanmıştır. Yedi günlük tedaviden sonra apigenin, krizoeriol ve genistein diyabetik hayvanların kan glikoz seviyelerini önemli ölçüde düşürmüştür ve bu etki oral glikoz tolerans testinde daha

belirgin olmuştur ($p < 0,01$). Glikoz toleransı ayrıca rutin ve genistein-7-*O*-glikozit uygulanan gruplarda da önemli ölçüde düzelmiştir. Yapılan deneyler sonucunda aglikonların, glikozitlerinden daha etkili olduğu görüşüne varılmıştır (Rauter ve ark., 2010).

G. quadriflora *n*-butanol ekstresinin (100 mg/kg, 150 mg/kg) normal ve alloksan (150 mg/kg) ile diyabet oluşturulmuş sıçanlardaki hipoglisemik aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, ekstrelerin diyabetik sıçanların kan şekerini zamana ve doza bağlı olarak düşürdüğü gözlenmiş ve maksimum azalmaya 14. günde ulaşıldığı ortaya konulmuştur. Ekstre uygulanması glikoz toleransını iyileştirmiştir. Elde edilen sonuçlara dayanılarak bu ekstrenin hipoglisemik etkisinin, hidroksil radikali süpürücü etkiye sahip olan flavonoit bileşiklerini içermesi ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür (Baali ve ark., 2014). *G. tenera* bitkisinin ve bitkiden sentezlenen C-glikozile polifenollerin glikoz toleransı üzerine etkisi ve beta-amiloid etkileşimleri dolayısıyla terapötik uygulamaları için alınmış bir patent bulunmaktadır (Rauter ve ark., 2017).

Esas olarak *G. tinctoria*'da olmak üzere pek çok bitkide bulunan genistein izoflavonunun tip 2 *diabetes mellitus*'taki potansiyel yararı üzerine araştırmalar devam etmektedir. Gözlenen iyileşmenin, yağ dokusundan sitokin ile leptin salınımının ve serbest yağ asidi seviyelerinin artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Greydanus ve ark., 2018).

1.5.5. Hepatoprotektif Aktivite

G. quadriflora *n*-butanol ekstresinin, karaciğer glikojen tükenişini iyi bir şekilde önlemenin yanında; ALT (Alanin-Aminotransferaz), AST (Aspartat-Aminotransferaz) ve Hb (total hemoglobin) seviyelerini de iyi bir şekilde koruduğu kanıtlanmıştır. Böylece bu çalışma ile ekstrede bulunan flavonoitlerin, alloksanın neden olduğu karaciğer hasarını iyileştirebileceği ortaya konulmuştur (Baali ve ark., 2014). Bir başka çalışmada aynı ekstrenin (200 mg/kg dozda) etanolün neden olduğu

toksositeye karşı koruyucu potansiyeli incelendiğinde ekstrenin, etanolle birlikte verilmesinin etanol grubuna kıyasla, TBARS (Thiobarbituric Acid-Reactive Substances) seviyesini önemli ölçüde azalttığı; glutatyon, glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesini ise arttırdığı ve dolayısıyla karaciğer koruyucu etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca ekstre, etanolün artışına sebep olduğu serum AST, ALT, total kolesterol ve trigliserit seviyelerini de azaltmıştır (Boubekri ve ark., 2014b). Sıçanlara tek doz oral asetaminofen (1 g/kg) uygulamasından önceki on gün boyunca günde bir kere *G. quadriflora* polifenol ekstresi (300 mg/kg) oral yolla verildiğinde elde edilen sonuçlar, öncül ekstre uygulamasının transaminaz düzeylerini ve karaciğer histolojisini iyi yönde etkilediğini göstermiştir. Bu etkinin sebeplerinden birinin ekstrenin hücre içi glutatyon seviyelerini yükseltmesi olabileceği düşünülmüştür (Baali ve ark., 2016).

G. ulicina *n*-butanol ekstresinin klorpirifos-etil (KPF) toksisitesine karşı hepatoprotektif etkisi araştırılmıştır. KPF ile birlikte ekstrenin verilmesinin TBARS, AST, ALT ve alkalin fosfataz seviyesini önemli ölçüde azalttığı ve karaciğer toksisitesine karşı koruduğu bulunmuştur (Latreche ve ark., 2016).

G. tenera'dan elde edilen sekiz flavonoidin, STZ-diyabetik modelde karaciğer ve böbrekler üzerindeki koruyucu etkisi serum AST, ALT ve üre seviyelerinin belirlenmesiyle değerlendirildiğinde, test edilen bileşiklerin hemen hemen tümünün karaciğer ve böbrekleri STZ'nin neden olduğu hasara karşı etkili bir şekilde koruduğu belirlenmiştir. Aglikonlar ve genistein-7-*O*-glukozit, karaciğer ve böbrek üzerinde belirgin bir koruyucu etki gösterirken; rutin iki organda da etki göstermemiştir. Bunlara ek olarak, luteolin sadece serum AST seviyesini belirgin olarak azaltmıştır (Rauter ark., 2010).

GT ve MP'nin, subkronik olarak BFA'ya maruz bırakılan sıçanlarda meydana gelen histopatolojik değişiklikler üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Karaciğer, böbrek ve meme bezlerinde meydana gelen histopatolojik değişikliklerin şiddeti, GT uygulanan gruplarda BFA ya da BFA+MP uygulanan gruplara oranla daha düşük

bulunmuştur. BFA ile birlikte GT'nin verilmesi toksik etkileri geciktirmiş ve yoğunluğunu azaltmıştır (Popa ve ark., 2014).

1.5.6. Antienflamatuvar Aktivite

Genista türlerinin antienflamatuvar aktivite gösterdiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Bello ve ark., 1995). *Genista* türleri üzerinde yapılan önceki araştırmalarda *G. sessilifolia*'dan elde edilen flavonoidlerin kuvvetli anabolik ve antienflamatuvar aktivitelere sahip oldukları bildirilmiştir (Łuczkiwicz ve Głód, 2003). Sitokin testlerinde *G. ramosissima* ekstresinin, TNF- α 'yı inhibe ettiği bulunmuştur (10 μ g/mL) (Bremner ve ark., 2009).

Tez çalışmamızın konusunu oluşturan dört farklı *Genista* türüne ait ekstraların antienflamatuvar aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada metanol ekstralarının sulu ekstralardan daha yüksek etkiye sahip olduğu, en yüksek antienflamatuvar aktiviteyi *G. tinctoria* metanol ekstresinin ($IC_{50}=0,0525$ mg/mL) gösterdiği ve bu ekstrenin kırmızı kan hücre membranını koruma kapasitesinin referans madde olarak kullanılan asetil salisilik asitin ($IC_{50}=0,2600$ mg/mL) yaklaşık dört katı olduğu bulunmuştur (Altınkaya, 2020).

G. quadriflora *n*-butanol ekstresinin antienflamatuvar aktivitesi Wistar albino sıçanlarda karrageninle indüklenen arka pençe ödemi modeli kullanılarak değerlendirilmiştir. Oral yolla ekstre uygulanması, pençe ödemi hacminde belirgin bir azalmaya neden olmuştur (Boubekri ve ark., 2014a).

Yapılan bir çalışmada *G. tenera* *n*-butanol ekstresinin antienflamatuvar aktivitesi incelendiğinde, (siklooksijenaz) COX-1 enzimini inhibe ettiği (0,5 mg/mL'de %47,5 inhibisyon) ve indometazinle ($İK_{50}=60$ μ g/mL) karşılaştırılabilecek düzeyde ($İK_{50}=291,6$ μ g/mL) bir aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Batista ve ark., 2015).

1.5.7. Antitirozinaz Aktivite

Antitirozinaz inhibitörleri cilt beyazlatma, yaşlanma karşıtı, kırışıklık önleyici ajanların yanı sıra dermatolojik hastalıkların tedavisinde de uygulama alanı bulmaktadır. Bu bağlamda yapılan bir çalışmada Sardunya ve Korsika Adasına endemik olan ve geleneksel olarak kullanılan *G. cordica* bitkisinin toprak üstü kısımları %10 elastaz, %8 tirozinaz inhibisyonu göstermiştir (Chiocchio ve ark., 2018).

G. numidica'dan izole edilen genistin, izosalipurpol ve koaburazit bileşikleri, mantar tirozinazına karşı düşük inhibe edici etki ($İK_{50} = 90,2 - 225,6 \mu\text{g/mL}$) sergilemiştir. Aralarındaki en etkili bileşik genistindir (Boutaghane ve ark., 2018).

1.5.8. Östrojenik Aktivite

Akdeniz bitkilerinden *G. morisii* ve *G. ephedroides*'ten saflaştırılan 6 izoflavon ve 4 flavonun östrojenik aktiviteleri, maya raportör gen testi (*Saccharomyces cerevisiae* RMY326 ER-ERE) ile değerlendirilmiştir. İzoflavonların aglikonları, glukozitlerinden daha fazla östrojenik aktivite göstermiştir. Test edilen flavon aglikonları arasından en yüksek hormon benzeri aktiviteyi likoflavon C göstermiştir. Bu aktiviteye, likoflavon C'nin 8. karbonunda bulunan izoprenil süstitüsyonunun östrojen reseptör α 'ya önemli derecede afinite göstermesinin neden olduğu düşünülmüştür. İzoflavon aglikonlarından ise en yüksek aktiviteyi genistein göstermiştir. Elde edilen sonuçlar daidzein, izoprunetin, izoprunetin-7-glukozit, luteolin-4'-glukozit ve luteolin-7-glukozitin 10^{-3} M'den az olmayan konsantrasyonlarda östrojenik aktivite sergilediğini göstermiştir (Garritano ve ark., 2005).

1.5.9. Analjezik Aktivite

İspanya’da yetişen *Genista patens* DC.’in kurutulmuş yaprak saplarından elde edilen ekstre sıcak zemin yönteminde i.p. yolla 200 mg/kg dozda verildiğinde analjezik aktivite gösterdiği bulunmuştur (Bello ve ark., 1995).

1.5.10. İnsektisit Aktivite

Depolanmış tahıl zararlısı olan *Tribolium castaneum*’a karşı %0,05 oranında 2 mg/mL konsantrasyonda *Genista umbellata* Clos hekzan ve aseton ekstresi uygulanmasından 2 ve 24 saat sonra, larvalar üzerine indeks değeri (0-100 arasında derecelendirildiğinde) 50’nin üzerinde olmak üzere repellent aktivite gözlenmiştir (Pascual-Villalobos ve Robledo, 1998).

1.5.11. Diğer Aktiviteler

G. tinctoria’dan elde edilen flavonoid fraksiyonunun hipotiroidli sıçanların kanlarında tiroksin seviyesini normal düzeyine getirdiği, triiyodotironin seviyesini ise %60 oranında arttırdığı saptanmıştır (Alan, 2009). Başka bir çalışmada bu bitkide bulunduğu bildirilen genisteinin osteokalsin, TNF- α ve adiposin seviyesini azalttığı; ALP, NO/cGMP ve osteoprotegerinde ise artışa neden olduğu *in vitro* ve *in vivo* testlerle gösterilmiştir. Ayrıca bu bileşik, Runx2 transkripsiyon faktörünü MAPK (Mitogen-activated Protein Kinase) yoluyla aktive ederek kemik oluşumunu düzenlemektedir. Genisteinin PPAR γ (peroksisom çoğaltıcı ve aktive edici reseptör), BMP, Smad5 ve östrojen reseptörlerini stimüle edip osteoblast farklılaşmasını indükleyerek kemik erimesini önlediği de bulunmuştur. Bu izoflavon ayrıca kemik kaybında önemi olan NF- κ B gibi birçok transkripsiyon faktörünü ve TGF β (transforme edici büyüme faktörü) gibi sitokinleri inhibe ederek osteoklastogenezini de inhibe eder. Genisteinin postmenopozal kadınlarda kemik rezorpsiyonunu azalttığı ve kemik oluşumunu arttırdığı doğrulanmıştır (Pandey ve ark., 2018).

G. tenera n-butanol, etil asetat ve dietil eter ekstralarının asetilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri Ellman yöntemi kullanılarak değerlendirildiğinde, en yüksek aktiviteyi (70 µg/mL’de %77) etil asetat ekstresi göstermiştir (Rauter ve ark., 2009). Aynı bitkinin majör bileşeni olan 8-β-D-glukopiranozilgenisteinin Alzheimer üzerine etkisi bu bileşiğin, IAPP’de meydana getirdiği fibril oluşumunu baskılama gücünün tioflavin T floresansı ve atomik kuvvet mikroskobu ile gösterimi ile ifade edilmiştir. Elde edilen sonuçlar 8-β-D-glukopiranozilgenisteinin, Alzheimer hastalığında meydana gelen amiloid plaklar üzerine umut verici bir etkiye sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (Jesus ve ark., 2014).

G. patens yaprak ve gövdelerinden elde edilen diklorometan ve metanol ekstralarının *in vitro* ve *in vivo* modellerde farmakolojik etki taraması yapılmıştır. Her iki ekstre de düşük akut toksisite (LD₅₀>3 g/kg), MSS depresanı ve antienflamatuvar aktivitenin yanında kimyasal ve termal stimülasyon modellerinde benzer analjezik etki göstermiştir. Ayrıca, diklorometan ekstresi (1-20 mg/kg), kan basıncında belirgin bir düşüşe neden olmuştur. Bu ekstre (1, 10, 100 µg/mL), izole edilen organlarda (ileum, duodenum, uterus ve vas deferens) histamin ve asetilkolin konsantrasyon etki eğrilerini düzenlemiştir (Bello ve ark., 1995).

Bu tezin amacı, literatür araştırmalarımız sonucunda fitokimyasal içerik bakımından zengin olduğu tespit edilen ve dolayısıyla etkili olduğu düşünülen, Avrupa ve Türk halk tıbbında kullanımı bulunan ve bazı referans kitaplarında adı geçen *G. tinctoria* ve aynı cinse ait, üzerinde yeterli sayıda bilimsel çalışma bulunmayan *G. albida*, *G. aucheri* ve *G. sessilifolia* türlerinden farklı polaritedeki ekstraların hazırlanması, biyolojik olarak aktif bileşik/bileşiklerin izolasyonu ve tüm çalışma süresince hazırlanan ekstre, fraksiyon ve izole edilen bileşiklerin antidiyabetik aktivitelerinin değerlendirilmesidir. Çalışmada biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlama yöntemi kullanılarak hipoglisemik aktivitesi yüksek olan fraksiyonlardan etkili bileşik/bileşiklerin izolasyonu hedeflenmiştir. Bu çalışma ile *Genista* cinsine ait bitkilerin dünyadaki kullanımlarından yola çıkılarak, ülkemizde yetişen türlerin de hipoglisemik aktivite gösterip göstermediği tespit edilecektir. Böylece, Türkiye’de yetişen *Genista* türleri üzerinde yapılan daha çok

fitokimya alanındaki diğer çalışmalardan farklı olarak bitkinin antidiyabetik aktivitesi, bilimsel kanıtlara dayalı olarak değerlendirilmiş olacaktır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

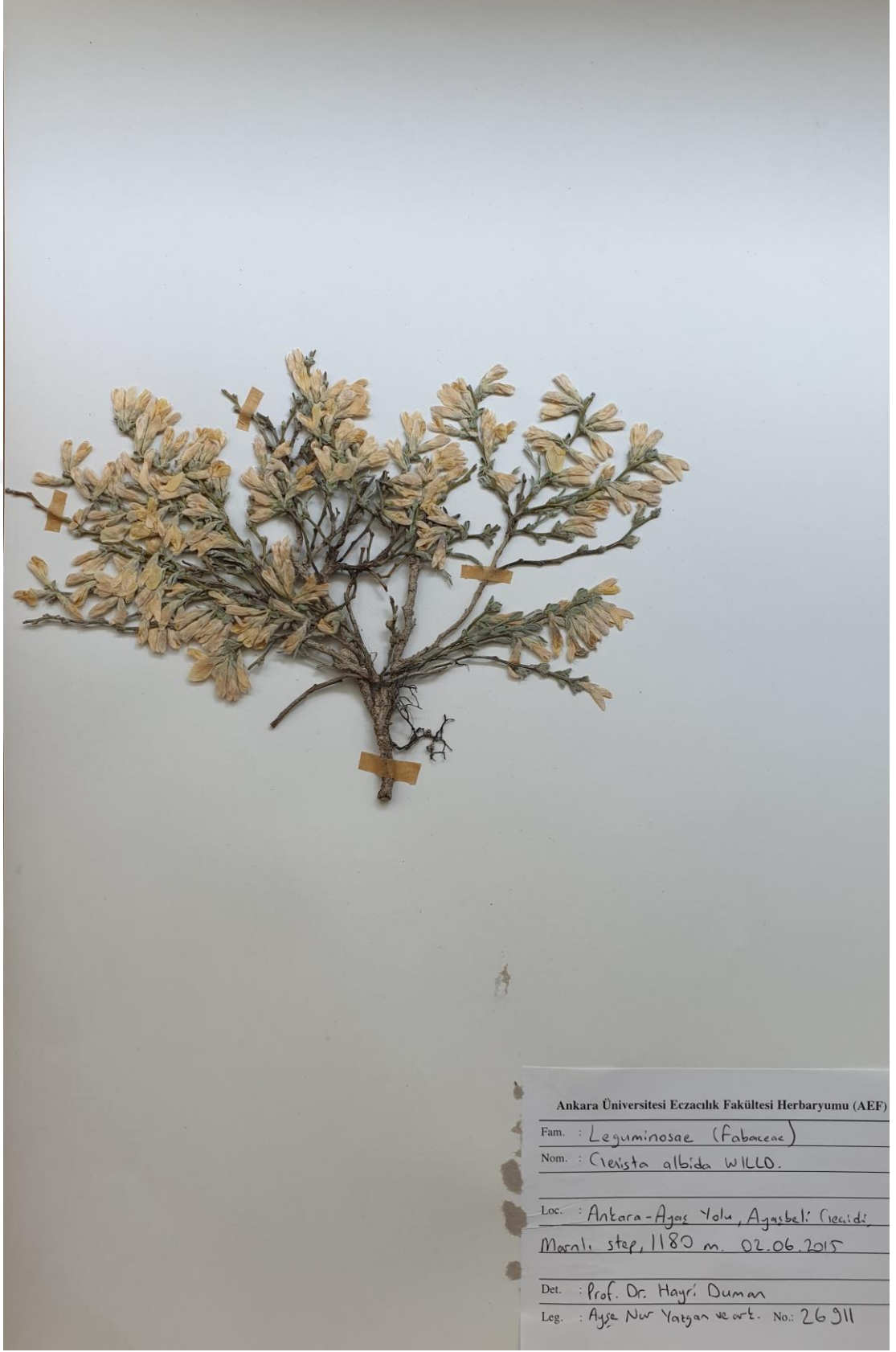
2.1.1. Bitkisel Materyal

Bu çalışma kapsamında bitkisel materyal olarak, Türkiye’de doğal olarak yetişen dört *Genista* türünün kurutulmuş toprak üstü kısımları kullanıldı (Çizelge 2.1). Türler çiçeklenme zamanında, çizelgede belirtilen lokalitelerden tarafımızdan toplandı, her bir türe ait herbaryum örnekleri seçilip preslenip kurutulduktan sonra teşhis edildi ve çizelgede belirtilen kayıt numaraları ile Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumuna (AEF) kaldırıldı. Bitkilerin geri kalan kısımları kurutulup toz edildi ve çalışma materyali olarak kullanıldı.

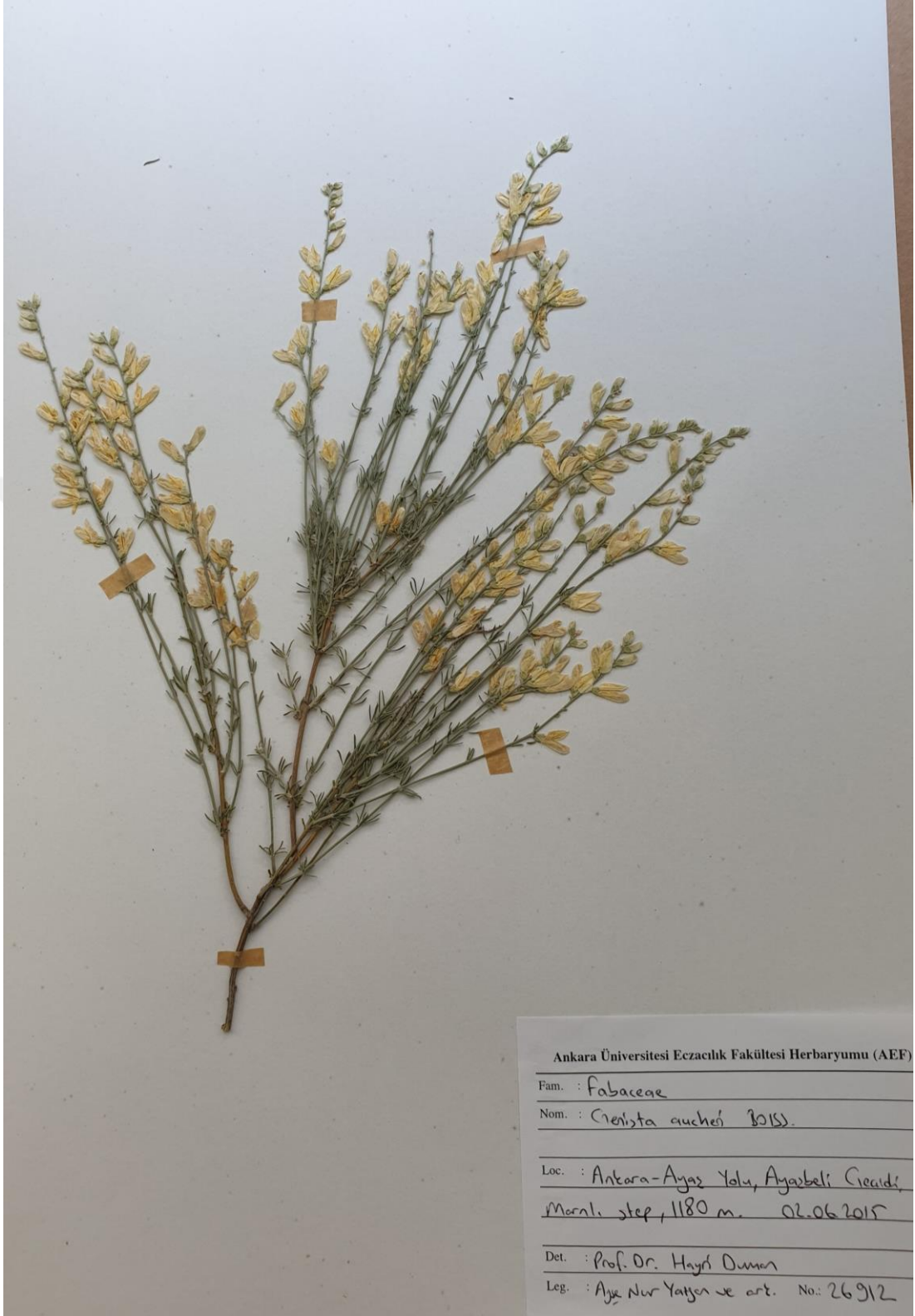
Çizelge 2.1. *Genista* türlerinin toplandığı lokaliteler

Bitki Türü	Herbaryum Numarası	Lokalite	Toplama Tarihi	Teşhis Eden
<i>Genista albida</i>	AEF 26911	A3, Ankara, Ayaş Yolu, Ayaşbeli Geçidi, marnlı step, 1180 m	02.06.2015	H. Duman
<i>Genista aucheri</i>	AEF 26912	A3, Ankara, Ayaş Yolu, Ayaşbeli Geçidi, marnlı step, 1180 m	02.06.2015	H. Duman
<i>Genista</i>	AEF 26913	A3, Ankara, Ayaş-Beypazarı yolu, Salihler Köyü çevresi, 625 m	02.06.2015	H. Duman
<i>Genista</i>	AEF 26914	A2, Tekirdağ, Saray-Kıyıköy Yolu, Kastro çevresi, <i>Quercus petraea</i> orman açıklığı, 150 m	25.06.2015	H. Duman

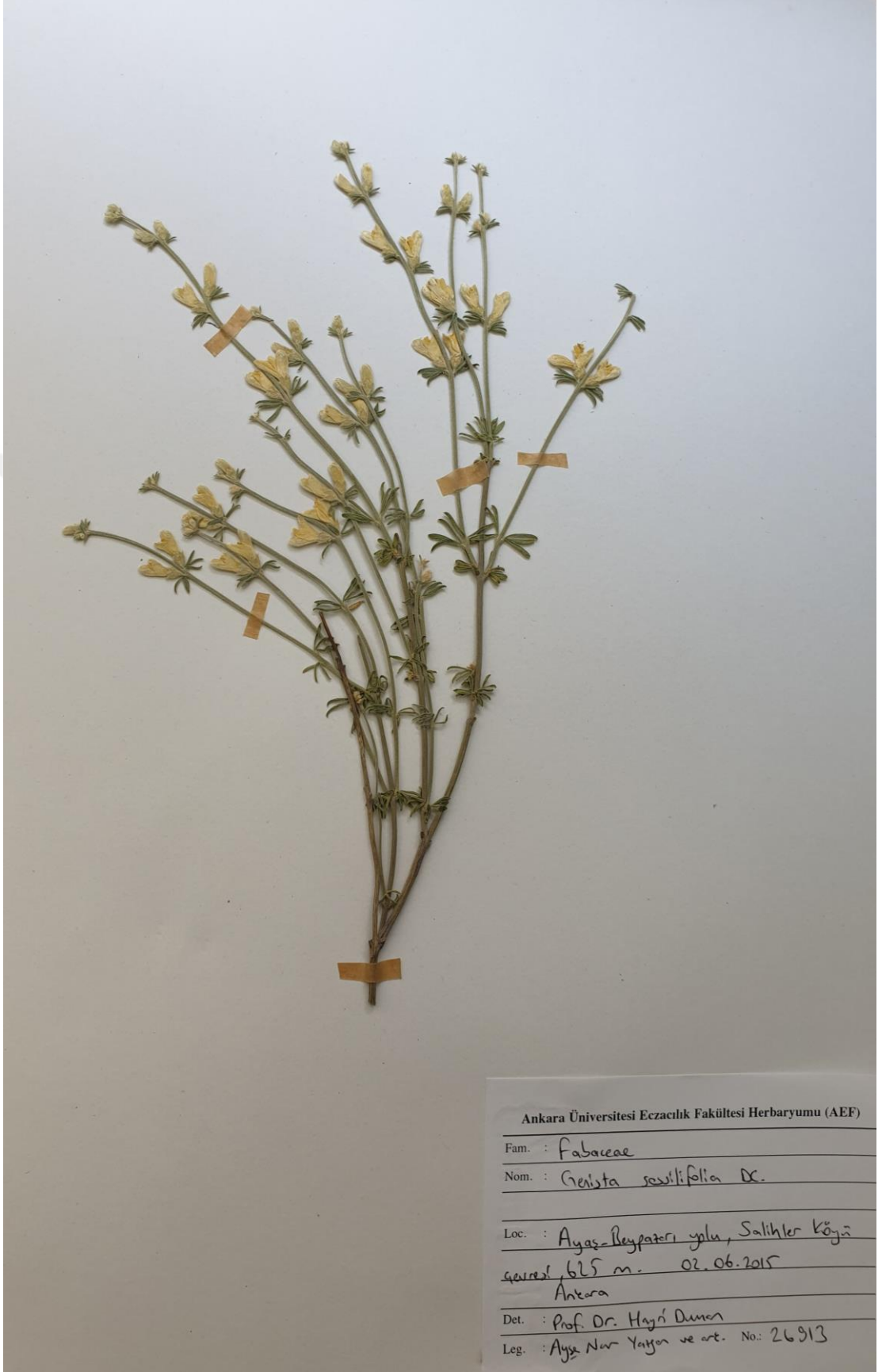
Toplanan *Genista* türlerine ait herbaryum örneklerinin fotoğrafları Şekil 2.1-2.4’te verilmiştir.



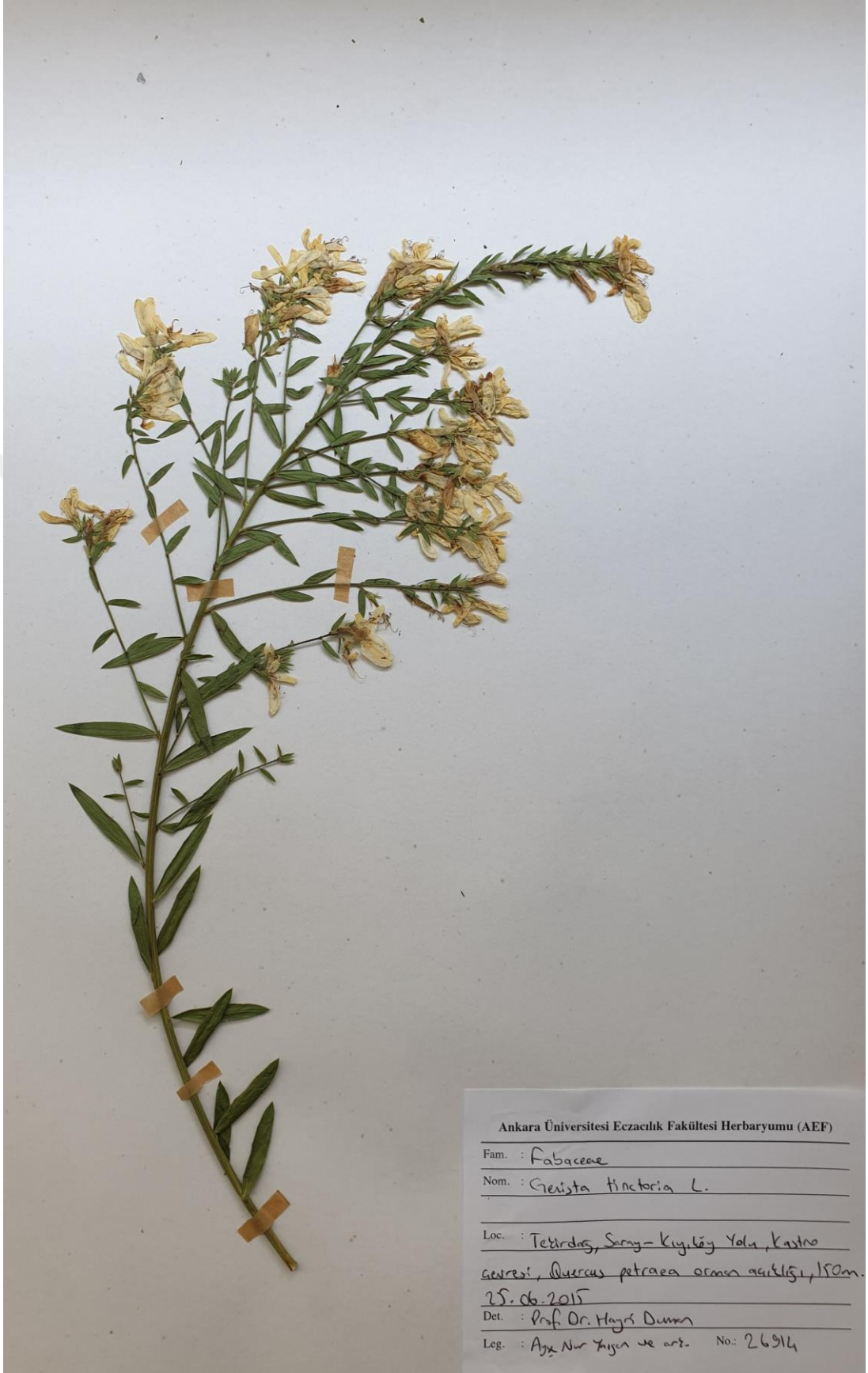
Şekil 2.1. *G. albida* (AEF 26911)



Şekil 2.2. *G. aucheri* (AEF 26912)



Şekil 2.3. *G. sessilifolia* (AEF 26913)



Şekil 2.4. *G. tinctoria* (AEF 26914)

2.1.2. Kimyasal Maddeler, Cihazlar ve Gereçler

Çözücüler

Çizelge 2.2. Çalışmada kullanılan çözücüler

Metanol	Merck
<i>n</i> -Heksan	Sigma-Aldrich
Kloroform	Merck
Etil asetat	Merck
Sülfürik asit	Merck
Etanol	Sigma-Aldrich
Glasiyal asetik asit	Merck
Diklorometan	Carlo Erba
Amonyak	Merck
Asetonitril	Isolab

Adsorbanlar

Çizelge 2.3. Kromatografik çalışmalarda kullanılan adsorbanlar

Yöntem	Adsorban
İTK	Silikajel 60 F ₂₅₄ (Merck, 1.05554 20x20) kaplı hazır plak
Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi (PİTK)	Silikajel 60 F ₂₅₄ (Merck, 1.05744 20x20) kaplı hazır plak
Kolon Kromatografisi (KK)	Silika jel 60 (70-230 mesh, 0.063-0.200 mm, Merck 1.07734.1000 ASTM)
	Sefadeks LH-20 (25-100 µm, Sigma-Aldrich)

Belirteçler

Vanilin-H₂SO₄ reaktifinin hazırlanışı:

Vanilin etanoldeki %1'lik çözeltisi (çözelti I)

Sülfürik asidin etanoldeki %10'luk çözeltisi (çözelti II)

Plağa önce çözelti I, hemen ardından çözelti II püskürtülür. Plak 110 °C'de 5-10 dk. ısıtıldıktan sonra günışığı altında incelenir.

Dragendorff reaktifinin hazırlanışı:

Çözelti a: 0,85 g bazik bizmut nitrat, 10 mL glasiyal asetik asit ve 40 mL suda ısıtılarak çözülür. Gerekirse süzülür.

Çözelti b: 8 g potasyum iyodür 30 mL suda çözülür.

Stok çözelti: a ve b çözeltileri 1:1 oranında karıştırılır.

Sprey reaktif: Stok çözeltilerden 1 mL alınıp 2 mL glasiyal asetik asit ve 10 mL suda çözülür.

Çözücü Sistemleri

Çizelge 2.4. Çalışmada kullanılan çözücü sistemleri

Çözücü	Uygulama Alanı
Metanol	Ekstraksiyon, KK (Silikajel ve Sefadeks)
<i>n</i> -Hekzan	Ekstraksiyon
Distile su	Ekstraksiyon
Kloroform	Ekstraksiyon
Etil asetat	Ekstraksiyon
Etil asetat:Metanol:Su (100:13,5:10)	KK (Silikajel)
Kloroform:Metanol:Su	KK (Silikajel)
Diklorometan:Metanol:% 19 NH ₄ OH (85:15:2)	PİTK
Metanol:Su (50:50)	LC/MS
Asetonitril	LC/MS

Fitokimyasal Çalışmalarda Kullanılan Cihazlar

Çizelge 2.5. Fitokimyasal çalışmalarda kullanılan cihazlar

Terazi	Radwag AS 82/220.R2
Rotavapor	Büchi, Büchi R-200
Liyofilizatör	Christ Gamma 2-16 LSC
Kromatografi Tankı	Camag (Cam küvet)
UV Lambası	Camag
Ultrasonik Banyo	Elma D-78224 Singen/Htw.
NMR Spektrometresi	Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digi
Kütle Spektrometresi	Waters 2695 Allia Micromass ZQ

Biyolojik Aktivite Çalışmalarında Kullanılan Gereçler

Çizelge 2.6. Biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılan gereçler

Alloksan	(Sigma, Steinheim-Germany)
Tween 80	(Merck, Hohenbrunn, Germany)
Kan Şekeri Ölçüm Cihazı	Accu-Chek® (Roche)
Kan Şekeri Ölçüm Çubuğu	Accu-Chek Performa® (Roche)

2.1.3. Deney Hayvanları

Çalışmada İstanbul Medipol Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edilen 12 haftalık, 26-30 gram ağırlıkta erkek fareler (Balb/C) kullanıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Fitokimyasal Çalışmalar

2.2.1.1. Ekstraksiyon Çalışmaları

Bitkisel materyalden etkili maddenin izolasyonu için büyük ölçekli ekstraksiyon öncesinde, etkili tür/türlerin ve bu türlere ait aktif fraksiyon/fraksiyonların tespiti amacıyla biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama (BAYF) yöntemi uygulandı. Bu doğrultuda, çalışılan dört türün her birinden küçük ölçekte metanollü total ekstreler hazırlanarak aktivite tayini yapıldı. Aktivitesi tespit edilen türden, etkiden sorumlu olabilecek madde/maddelerin izolasyonu işleminde kullanmak amacıyla sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemiyle dört farklı polaritede ekstre hazırlandı.

2.2.1.1.1. Metanollü Total Ekstrelerin Hazırlanması

Çalışma materyali olarak seçilen dört *Genista* türünün (*G. albida*, *G. aucheri*, *G. sessilifolia* ve *G. tinctoria*) toprak üstü kısımları uygun koşullarda kurutulduktan sonra değirmende toz edildi. Her bitki türünden 30 gram tartılarak 750 mL metanol ile sekiz saat oda sıcaklığında hareketli maserasyona bırakıldı. Pilili süzgeç kâğıdı kullanılarak süzüntü ayrıldı. Kalan bitki artıkları üzerine her defasında taze çözücü ilave edilmek suretiyle bu işlem beş kez tekrar edildi. Beş günün sonunda elde edilen süzüntüler birleştirilerek çözücüleri alçak basınç altında, 30 °C sıcaklıkta rotavapor yardımıyla uzaklaştırıldı. Elde edilen ekstraktların % verimleri hesaplanarak ilk aşama biyolojik aktivite testleri yapıldı. İstatistiksel analizlerde post-hoc Duncan testi kullanıldı.

2.2.1.1.2. *n*-Hekzan, Kloroform, Etil Asetat ve Sulu Ekstrelerin Hazırlanması

Metanollü total ekstrelerden hareketle yapılan ilk aşama biyolojik aktivite testlerinde en yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edilen tür *G. aucheri*'dir. Bu türden hareketle etkiden sorumlu olabilecek madde/maddeleri izole etmek üzere büyük ölçekte ekstraksiyon yapılması için bitkinin toz edilmiş toprak üstü kısımlarından 1500 gram tartılarak üzerine her gün taze metanol ilave edildi ve toplamda 60 litre metanol kullanılarak beş gün boyunca sekizer saat hareketli maserasyona tabi tutuldu. Elde edilen ekstre rotavaporda düşük basınç altında 30 °C'yi geçmeyen sıcaklıkta porsiyonlar halinde yoğunlaştırılarak çözücüsünden kurtarıldı ve tartıldı. Kurutulmuş ekstreten 160 gram alınarak 1500 mL metanolde çözüldü ve ayırma hunisinde öncelikle *n*-hekzan ile sıvı-sıvı ekstraksiyona tabi tutuldu. Üstteki *n*-hekzan fazı ayrıldıktan sonra altta kalan metanollü ekstre kuruluğa kadar uçuruldu. Elde edilen metanollü kuru ekstre 2500 mL distile suyla disperse edildi ve ayırma hunisinde kloroform ile sıvı-sıvı ekstraksiyona tabi tutuldu. Son olarak kloroform fazı ayrıldıktan sonra kalan sulu faz, ayırma hunisinde etil asetat ile ekstre edilerek ayrıldı. Her bir fraksiyon rotavaporda kuruluğa kadar yoğunlaştırıldı ve tartıldı. Kalan sulu faz ise liyofilize edilerek kurutuldu ve tartıldı.

Elde edilen dört farklı polaritedeki ekstrenin biyolojik aktivitesi belirlendi ve istatistik analizleri yapıldı. Ek olarak her bir çalışma grubu 0. saat, 1. saat, 2. saat ve 4. saat ölçümleri yönünden "tekrarlı ölçümlerde tek faktörlü varyans analizi" ile test edildi (post-hoc Bonferroni). En yüksek aktiviteye sahip ekstrenin sulu ekstre olduğu tespit edildi. Bu ekstreten hareketle izolasyon ve kromatografi çalışmalarına geçildi.

2.2.1.2. Kromatografik Çalışmalar

2.2.1.2.1. Kolon Kromatografisi

Biyolojik aktivite çalışma sonuçlarına göre en yüksek antidiyabetik potansiyele sahip ekstre olan *G. aucheri* sulu ekstresinden, etkiden sorumlu olabilecek bileşik/bileşiklerin izolasyon çalışmalarına kolon kromatografisi yöntemiyle başlandı.

2.2.1.2.1.1. Silikajel Kolonun Hazırlanması

İzolasyon işlemine öncelikle adsorban olarak Silikajel 60'ın (70-230 mesh, 0,063-0,200 mm, Merck 1.07734.1000 ASTM) kullanıldığı açık kolon ile başlandı. Bu amaçla 320 g silikajel tartılarak, elüsyona başlanacak olan çözücü sistemi (etil asetat:metanol:su (100:13,5:10) ile süspande edilip yaş halde 5 cm çap ve 80 cm boyundaki cam kolona hava kabarcığı kalmayacak şekilde dolduruldu. Musluktan bir süre çözücü akıtılarak ve bir gece bekletilerek kolon dolgu maddesinin iyice oturması sağlandıktan sonra, ayrımı yapılacak sulu ekstre kolona uygulandı.

2.2.1.2.1.2. Ekstrenin Kolona Uygulanması

Sulu liyofilize ekstrenin kolona uygulanması Slurry (kuru tatbik) yöntemine göre yapıldı. Bu amaçla sulu liyofilize ekstre tam olarak tartıldıktan sonra (40 g) bir kapsülde metanol içerisinde tamamen çözüldü ve ağırlığı kadar (40 g) silikajel yavaş yavaş ilave edilerek karıştırıldı. Kuruması için çeker ocak altında bırakılıp zaman zaman karıştırılarak tritürasyon işlemi uygulandı. Silikajele emdirilmiş ekstre tamamen kurutulduktan sonra kolona tatbik edildi. Ekstrenin üst kısmına bir miktar daha silikajel ilave edilerek kolonda havalanması engellendi. Etil asetat:metanol:su (100:13,5:10) sistemiyle elüsyon yapılarak ekstrenin fraksiyonlandırılmasına başlandı.

2.2.1.2.1.3. Ekstrenin Fraksiyonlandırılması

G. aucheri sulu ekstresinin fraksiyonlandırılması işlemine etil asetat:metanol:su (100:13,5:10) sistemiyle başlandı. Kolondan çözücü damla damla akıtılarak fraksiyonlar 200 mL'lik hacimler halinde toplandı. Toplanan fraksiyonlar 30 °C'de alçak basınç altında 2 mililitreye kadar yoğunlaştırıldıktan sonra kromatografik profilleri İTK'de elüe edildikleri çözücü sistemleri kullanılarak kontrol edildi. Belirteç olarak Vanilin-H₂SO₄ ve Dragendorff reaktiflerinden yararlanıldı. Madde konsantrasyonları azaldığı ve artık lekeler gözlenemediği zaman, daha polar madde gruplarını toplamak amacıyla, Çizelge 2.7'de belirtilen karışımlar ile daha polar bir çözücü sistemine geçilerek elüsyona devam edildi ve en son metanol kullanılarak elüsyon bitirildi. Bu şekilde toplam 138 fraksiyon elde edildi.

Çizelge 2.7. *G. aucheri* sulu ekstresinin fraksiyonlandırılmasında kullanılan çözücü oranları

Fraksiyon No	Çözücü Sistemi
1-86	etil asetat:metanol:su (100:13,5:10)
87-102	kloroform:metanol:su (70:30:3)
103-116	kloroform:metanol:su (40:30:3)
117-138	metanol (100) (yıkamak için)

İTK profilleri benzer olan fraksiyonlar birleştirildi, isimlendirildi, biyolojik aktiviteleri ölçüldü ve istatistik analizleri yapıldı (post-hoc Dunnet-t).

Çizelge 2.8. İTK profillerinin benzerliğine göre birleştirilen fraksiyonlar

Fraksiyon No	Karışım Adı
1-7	A
8-52	B
53-88	C
89-93	D
94-105	E
106-138	F

Kolondan toplanarak birleştirilen fraksiyonlardan “D” adı verilen karışımın (89-93 no.lu fraksiyonlar) aktif olduğu belirlendi. Karışım D'yi oluşturan fraksiyonlar arasında İTK'de leke ayrımı en iyi görülen 90. fraksiyon olduğu için saflaştırma işlemlerine bu fraksiyon ile devam edildi. Saflaştırma amacıyla molekül büyüklüğüne göre ayırım sağlayan Sefadeks kolon kromatografisi ve preparatif ince tabaka kromatografisi gibi yöntemlerden yararlanıldı.

2.2.1.2.1.4. Sefadeks Kolonun Hazırlanması

Kolon dolgu materyali olarak çapraz bağlı dekstran jel olan Sefadeks LH-20 (25-100 µm, Sigma-Aldrich LH20100) kullanıldı. 84 g Sefadeks kolona doldurulmak üzere, üzerini örtecek kadar metanol ile karıştırılıp 1-2 saat kadar bekletilerek şişmesi sağlandı. Daha sonra 3,5 cm çapında, 60 cm uzunluğunda cam kolona, 45 cm yüksekliğe kadar, musluk açıkken hiç hava kabarcığı kalmayacak şekilde metanol ile karıştırılarak akışkan bir halde dolduruldu. Musluktan metanol geçirilerek bir süre akış sağlandı. Ardından musluk kapatılarak kolon bir süre bekletildi ve Sefadeks'in oturması sağlandı.

2.2.1.2.1.5. Fraksiyonların Sefadeks Kolona Uygulanması

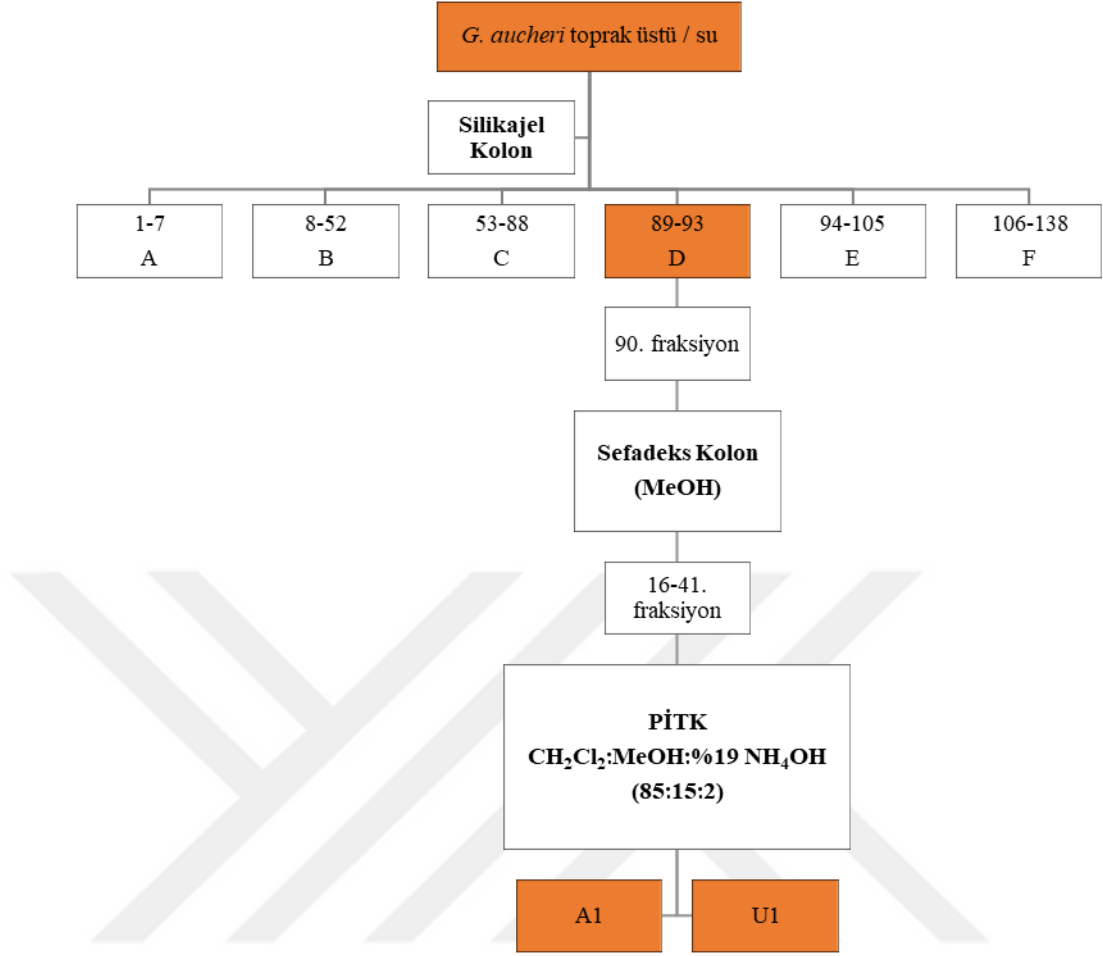
Ayrımı yapılacak fraksiyonun Sefadeks kolona uygulanması ıslak tatbik metoduna göre yapılmıştır. Silikajel kolondan elde edilen 90. fraksiyon (0,6209 g), mümkün olduğunca az miktarda metanol ile tamamen çözüldü ve sıvı halde cam pastör pipeti yardımıyla Sefadeks kolona uygulandı. Metanol ile izokratik akış sağlanarak elüsyon yapıldı. Musluktan 1 ml/dk akış hızında çözücü akıtılarak 10 mL hacimde 48 adet alt fraksiyon toplandı. Elüsyonun bitimi İTK ile kontrol ederek tespit edildi. Toplanan fraksiyonlar hareketli faz olarak diklorometan:metanol:%19 NH₄OH (85:15:2) ve sabit faz olarak da silika jel 60 F₂₅₄ kaplı hazır plaklar (Merck, 1.05554) kullanılarak İTK ile kontrol edildi. Benzer fraksiyonlar birleştirildi. Sefadeks kolondan elüe edilen fraksiyonlar arasında İTK'de lekeleri en belirgin ve ayrımı en düzgün olarak görülen 16-41. fraksiyonlar olduğu için preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırma işlemleri bu fraksiyonlardan hareketle gerçekleştirildi.

2.2.1.2.2. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi

Sefadeks kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonlarda bulunan bileşikleri saflaştırmak amacıyla diğer bir kromatografik yöntem olarak preparatif ince tabaka kromatografisinden yararlanıldı.

Sefadeks kolondan toplanan 16-41. fraksiyonlar bant halinde 0,5 mm kalınlığında normal faz silikajel 60 F₂₅₄ kaplı hazır preparatif cam plaklara (20x20, Merck, 1.05744) uygulandı. Hareketli faz olarak diklorometan:metanol:%19 NH₄OH (85:15:2) kullanılarak ayırım sağlandı. Plaklar üzerinde ayrılan bileşikler 254 ve 366 nm UV ışık altında incelendi. Daha sonra plağın üzeri kapatılarak yalnızca 2 cm genişliğinde bir alana Dragendorff reaktifi püskürtüldü. En kuvvetli turuncu rengi veren iki bandın (A1 ve U1) karşılık geldiği bölgeler plaklardan ayrı ayrı dikkatlice kazınarak alındı. Kazınan bantlar ultrasonik banyoda 30 dakika metanol ile ekstre edilip süzüldü. Süzme işlemi için silikajeli geçirmeyecek çapta porlara sahip Whatman filtre kâğıdı (S&S Filter paper circles, 125 mm, 589/2 white ribbon) kullanıldı. Süzüntülerin çözücüsü uzaklaştırıldı. Her iki bandın da İTK ile saflık kontrolü yapılarak tek leke verdiği gözlemlendi. Elde edilen saf maddelerin antidiyabetik aktivitesi belirlendi ve istatistik analizleri yapıldı. Veriler ek olarak, Student's-t paired testi ile analiz edildi.

G. aucheri toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu ekstrenin biyolojik aktivite yönlendirmeli olarak fraksiyonlama, saflaştırma ve izolasyon basamakları, Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5. *G. aucheri* toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu ekstrenin biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama, saflaştırma ve izolasyon basamakları

2.2.2. İzole Edilen Bileşiklerin Yapı Tayini

Kolon kromatografisi yöntemleriyle birbirinden ayrılan bileşikler preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırıldı ve her bir bileşiğin yapısı aşağıda belirtilen spektroskopik yöntemlerle tayin edildi.

2.2.2.1. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

Bileşiklerin dötometanol (MeOD) ve dimetil sülfoksit (DMSO-d₆) içinde hazırlanan çözeltilerinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, 2D NMR (HSQC-Heteronuclear Single Quantum Coherence, HMBC-Heteronuclear Multiple Bond Correlation,

COSY-Correlation Spectroscopy, TOCSY-Total Correlation Spectroscopy) ve DEPT-Distortionless Enhancement by Polarization Transfer spektrumları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı II'de bulunan Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digi NMR Spektrometre cihazı kullanılarak alındı.

2.2.2.2. Kütle Spektroskopisi (MS)

İzole edilen bileşiklerin kütleleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı II'de bulunan Waters 2695 Allia Micromass ZQ marka LC/MS cihazı ile ölçüldü. Örnekler metanol içinde çözülüp, dilüe edildikten sonra aşağıda verilen şartlar altında 10 µl enjekte edilerek analizler yapıldı.

LC/MS şartları

YPSK Sistemi: Waters Alliance

Kolon: C-18

Hareketli Faz A: Metanol:Su (50:50)

Hareketli Faz B: Asetonitril

Akış Hızı: 0,5 mL/dk

Sıcaklık: 25 °C

Enjeksiyon Hacmi: 10 µL

2.2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Bu çalışmada, biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama yapılması nedeniyle, önce tüm bitki türlerinden elde edilen metanollü total ekstraların aktivite tayinleri yapıldı ve ardından sonuçlar değerlendirilerek aktif türün (*G. aucheri* toprak üstü kısımları) fraksiyonlanması işlemine geçildi. Bu işlemle elde edilen dört farklı polaritedeki ekstrenin de biyolojik aktivite tayini yapıldıktan sonra aktif olan (sulu) ekstrenin fraksiyonlandırma işlemi gerçekleştirildi. Elde edilen alt fraksiyonların aktivite test sonuçları incelenerek saflaştırma işlemine hangisiyle devam edileceği

belirlendi (Karışım D). Çalışmanın son basamağında, bu alt fraksiyondan izole edilen bileşiklerin aktivite tayini yapıldı.

2.2.3.1. Deney Hayvanları

Deneylerde 12 haftalık, 26-30 gram ağırlıkta, erkek fareler (Balb/C) kullanıldı. Deney öncesinde hayvanlar standart kafeslerde, standart pellet yem ve su ile beslenerek, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık uygulaması yapılan laboratuvarında, 22±2 °C'de barındırıldı. Her çalışma öncesi hayvanlar, çalışma prosedürü gereği 18 saat aç bırakıldı. Deneylerde her grup için beşer hayvan kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce İstanbul Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (İMÜ-HADYEK) onay alındı (onay tarih ve numarası: 24.10.2014/49).

2.2.3.2. Test Numunelerinin Hazırlanması

Antidiyabetik aktivite tayini için test numuneleri %1'lik Tween 80'de ultrasonik banyo yardımıyla çözülerek hazırlandı ve deney hayvanlarına i.p. yol ile uygulandı. Numuneler, deney gruplarına en az iki farklı dozda uygulandı. Kontrol grubundaki hayvanlara ise sadece test numunelerinin hazırlanmasında kullanılan %1'lik Tween 80 çözeltisi uygulandı.

2.2.3.3. Antidiyabetik Aktivite Tayini

Antidiyabetik aktivitenin tespiti amacıyla ekstrelerin, alloksanla diyabet oluşturulmuş farelerin kan şekeri düzeylerinde meydana getirdiği azalma oranları ölçülmüştür.

Kan Şekeri Ölçümü:

Ölçümler farelerin kuyruk venlerinden alınan kan kullanılarak yapıldı. Alınan bu kan örneklerinden “glukoz-oksidad peroksidad metodundan” hareketle üretilmiş olan şeker stripleri aracılığıyla Accu-Chek® (Roche) cihazında kan şekeri düzeylerine bakıldı.

Farelerde Deneysel Diyabet Oluşturulması:

On sekiz saat aç bırakılan farelere 150 mg/kg alloksan, serum fizyolojik içerisinde çözülerek, periton içi yolla verildi. Bu işlem 48 saat arayla toplam üç kez uygulandı (Rodriguez ve ark., 1975). Son uygulamadan yedi gün sonra fareler 18 saat aç bırakılarak kan şekeri seviyelerine bakıldı (sıfırıncı saat), 200 mg/dL ve üzerinde açlık kan şekeri değerlerine sahip olan fareler diyabetli olarak kabul edilip çalışmaya alındı, diğer fareler çalışma dışı bırakıldı.

Hipoglisemik Etkinin Ölçümü:

Alloksanla diyabet oluşturulmuş fareler kullanılarak her birinde beş adet fare olacak şekilde çalışma grupları ayrıldı. Çalışma gruplarının sayısı, biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama tekniğinin aşamalarına ve uygulanan doz sayısına göre değişiklik gösterdi (Çizelge 2.9). Çizelgede belirtilenlere ek olarak beş adet diyabetli hayvana %1’lik Tween 80 çözültisi tek başına i.p. yol ile uygulandı (kontrol grubu).

Çizelge 2.9. Hipoglisemik etkinin ölçümünde kullanılan deney grupları

Biyolojik Aktivite Çalışması	Numune Sayısı	Doz Sayısı	Çalışma Grubu Sayısı (n=5)
1.	4 (<i>G. albida</i> , <i>G. aucheri</i> , <i>G. sessilifolia</i> , <i>G. tinctoria</i>)	2 (100, 200 mg/kg)	8
2.	4 (<i>n</i> -hekzan, kloroform, etil asetat, su ekstraheleri)	2 (100, 200 mg/kg)	8
3.	6 (Karışım A, B, C, D, E, F)	2 (50, 100 mg/kg)	12
4.	2 (A1, U1 bileşikleri)	3 (5, 10, 25 mg/kg)	6

On sekiz saatlik açlığı takiben numuneler farelere i.p. yolla uygulandı. Uygulamayı takiben 1., 2. ve 4. saatlerdeki kan şekeri düzeyleri kuyruk venlerinden alınan kan yardımıyla ölçüldü ve kaydedildi. Elde edilen kan şekeri değerlerinin

zaman içindeki değişimlerinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi amacıyla bu ham AKŞ (açlık kan şekeri) değerlerinin kullanılması yerine, AKŞ’de meydana gelen değişimin % olarak ifade edilmesi için bir standardizasyon işlemi uygulandı. Bunun nedeni, örneğin 400 mg/dL AKŞ değerinin 300 mg/dL’ye düşmesi ile (%25’lik bir düşme); 200 mg/dL AKŞ değerinin 100 mg/dL’ye düşmesinin (%50’lik bir düşme) aynı seviyede olmamasıdır. Bu nedenle, elde edilen AKŞ verileri sıfırncı saatte ölçülen ilk değere göre 100 üzerinden standardize edildi. Bu standardizasyon işlemi için aşağıdaki formül kullanıldı ve bundan sonraki değerlendirmeler bu standardize edilmiş % değerler üzerinden yapıldı.

$$\text{Kan şekeri seviyesindeki düşüş (\%)} = 100 \times (\text{Kan şekeri}_n - \text{Kan şekeri}_0) / \text{Kan şekeri}_0$$

Kan şekeri_n: n. saatteki (1., 2. veya 4.) kan şekeri değeri
Kan şekeri₀: Sıfırncı saatte ölçülen kan şekeri değeri

2.2.3.4. Deney Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

İstatistik analizler SPSS 18.0 Release paket programında gerçekleştirildi. Grupların kan şekeri seviyeleri ortalama, standart sapma ve standart hata ortalaması (Mean±Standard Error of the Mean) şeklinde ifade edildi. Dağılım yönünden incelemek amacıyla tüm çalışma gruplarına Shapiro-Wilk testi uygulandı. Çalışma gruplarının normal dağılım gösterdiği saptandı (Shapiro-Wilk sonucu p>0,05). Gruplar birbiri ile “bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi” ile karşılaştırıldı. Ölçümler arasında fark bulunan grupların tespiti için ikili karşılaştırmalar amacıyla uygun post-hoc testleri (Duncan, Dunnet-t, Bonferroni) uygulandı. Tüm istatistik analizler için p<0,05 olasılık değeri anlamlı kabul edildi (Öntürk ve Özbek, 2007).

3. BULGULAR

3.1. Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular

3.1.1. Ekstraksiyon Çalışmalarına Ait Bulgular

3.1.1.1. Metanollü Total Ekstrelerle İlgili Bulgular

Hipoglisemik aktivite açısından aktif tür/türlerin tespiti amacıyla biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama çalışmalarının ilk aşaması için dört *Genista* türünün (*G. albida*, *G. aucheri*, *G. sessilifolia*, *G. tinctoria*) kurutulmuş toprak üstü kısımlarından 30 gram tartılarak metanol ile oda sıcaklığında hareketli maserasyona bırakılarak total ekstraktlar hazırlandı. Hazırlanan ekstraktlardan çözücülerini uçurulduktan sonra elde edilen kuru ekstraktların miktarları ve % verimleri Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. *Genista* türlerinden hazırlanan kuru ekstraktların miktarları ve yüzde verimleri

Tür	Kuru Ekstre Miktarı (g)	% Verim
<i>G. albida</i>	5,77	19,23
<i>G. aucheri</i>	5,35	17,83
<i>G. sessilifolia</i>	5,80	19,33
<i>G. tinctoria</i>	7,45	24,83

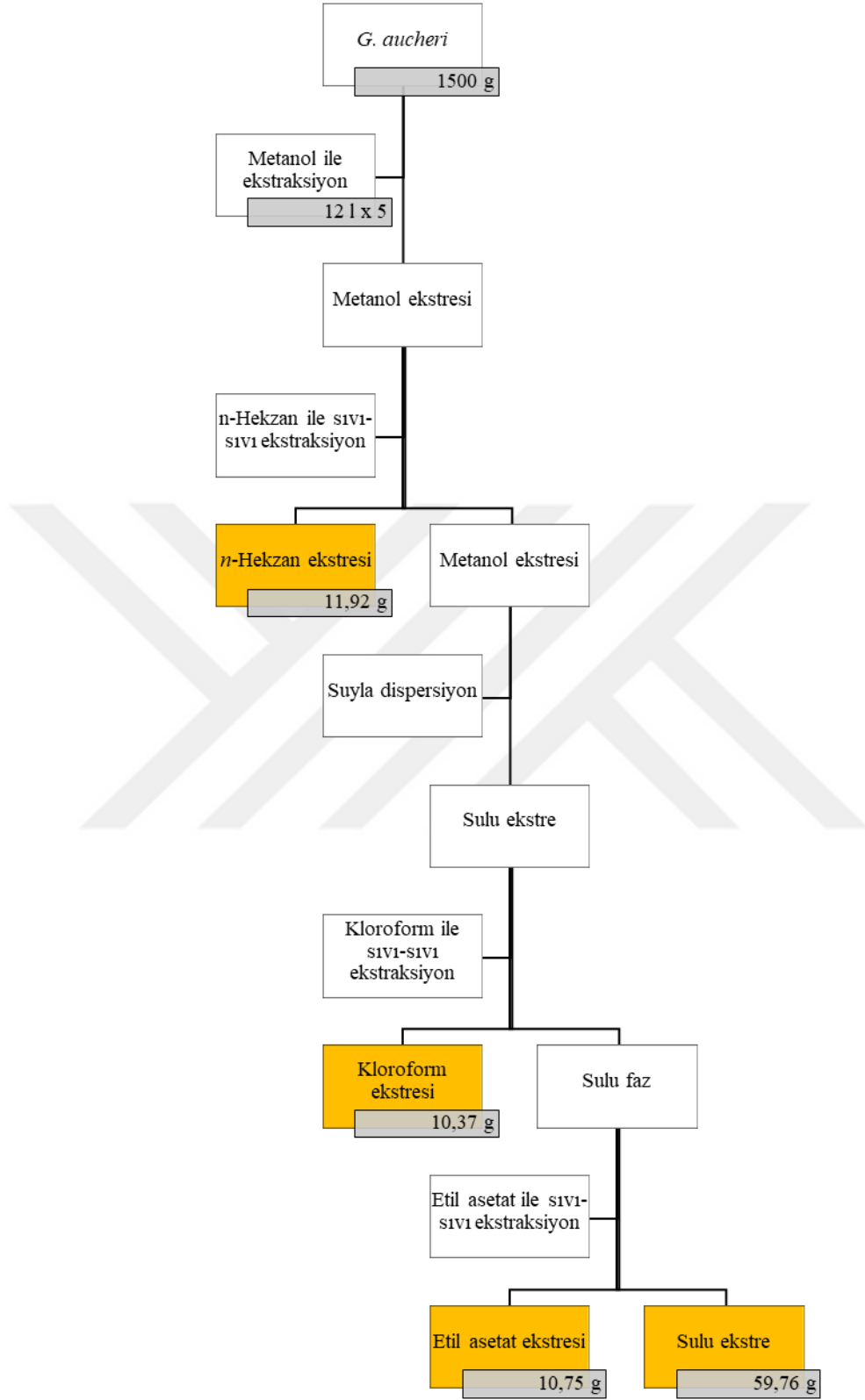
3.1.1.2. *n*-Hekzan, Kloroform, Etil Asetat ve Sulu Ekstrelerle İlgili Bulgular

Biyolojik aktivite çalışmaları sonunda aktif olduğu tespit edilen *G. aucheri* türünden fraksiyonlama amacıyla Bölüm 2.2.1.1.2.’de açıklanan şekilde öncelikle metanolla büyük ölçekli ekstraksiyon yapılarak dört farklı polaritede ekstrakt elde edildi. Ekstraktların hazırlanmasında izlenen yol Şekil 3.1’de, elde edilen ekstrakt miktarları ise Çizelge 3.2’de verilmiştir.

Çizelge 3.2. *Genista aucheri*'den büyük ölçekte hazırlanan dört farklı polaritedeki ekstrenin miktarları

Çözücü	Kuru Ekstre Miktarı (g)
<i>n</i> -Hekzan	11,92
Kloroform	10,37
Etil Asetat	10,75
Su	59,76





Şekil 3.1. *G. aucheri* toprak üstü kısımlarından dört farklı polaritedeki ekstreinin hazırlanışı

3.1.2. Kromatografik Bulgular

3.1.2.1. Kolon Kromatografisi Bulguları

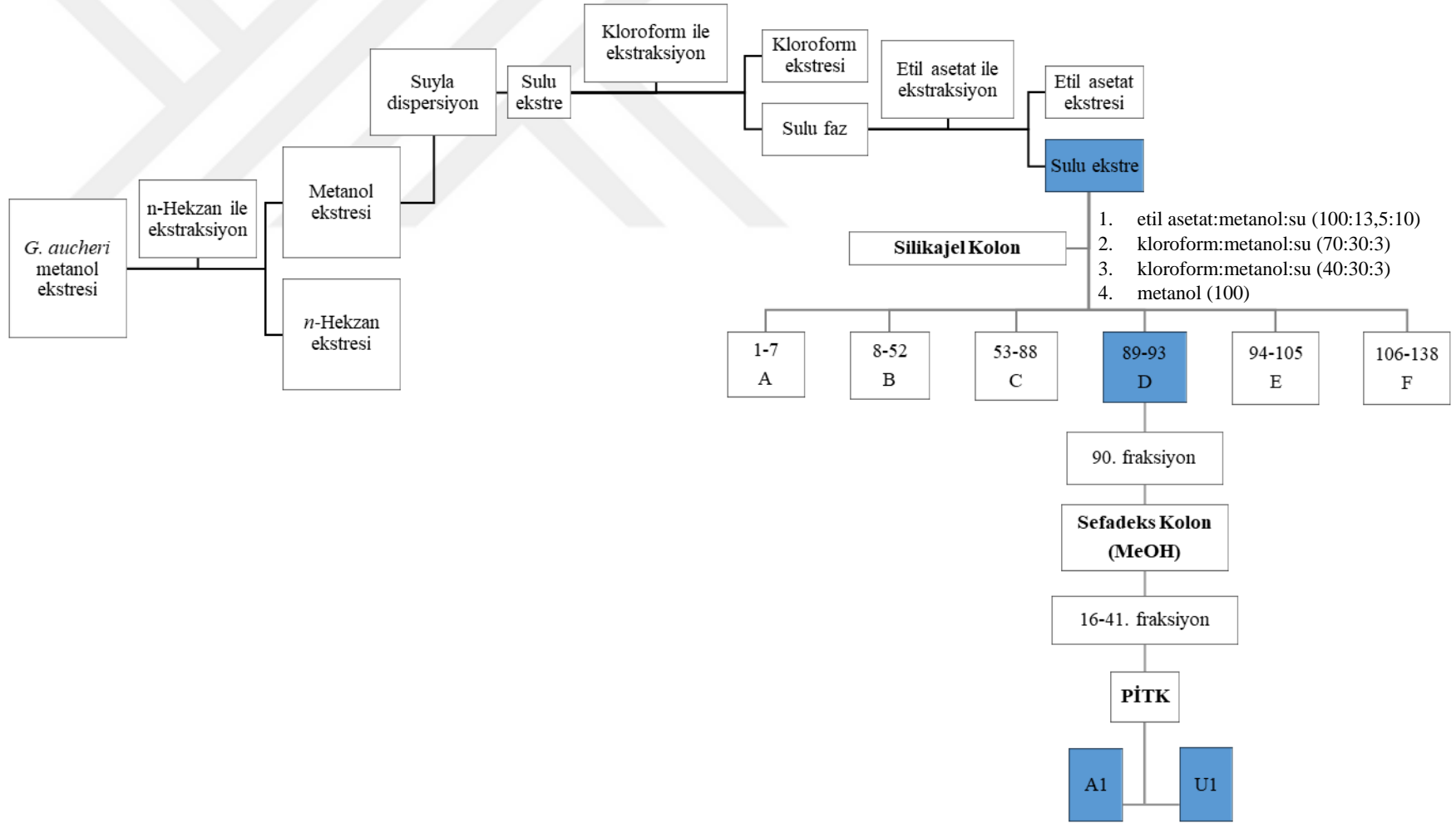
3.1.2.1.1. Silikajel Kolon Kromatografisi Bulguları

G. aucheri toprak üstü kısımlarından oda sıcaklığında hazırlanan ve aktif olduğu belirlenen sulu ekstreye kolon kromatografisi uygulanması ile elde edilen fraksiyonlar ve kullanılan çözücü oranları Çizelge 2.7 ve 2.8’de verilmiştir. Aynı ya da benzer maddeleri içerenler fraksiyonlardan belirli miktarlar, İTK profilleri doğrultusunda biyolojik aktivite testleri için birleştirildi. Böylece kolondan toplanan 138 fraksiyon, toplam altı fraksiyona (A, B, C, D, E, F) indirgenmiş oldu. Bu altı fraksiyona biyolojik olarak aktif olan fraksiyonun tespiti için aktivite testleri uygulandı ve D fraksiyonunun aktif olduğu tespit edildi. D fraksiyonu kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonlardan 89-93. fraksiyonları içermektedir. Fraksiyonlardaki maddelerin daha temiz kalabilmesi ve sonraki veya önceki fraksiyondaki diğer maddelerle kirlenmemesi için izolasyon çalışmalarına, bu fraksiyonlar arasında İTK’de ayrımı en düzgün ve lekeleri en belirgin olarak görünen 90. fraksiyonla devam edildi.

3.1.2.1.2. Sefadeks Kolon Kromatografisi Bulguları

Silikajel kolondan alınan 90. fraksiyonun (620,9 mg) Sefadeks kolon ile toplanan alt fraksiyonlarının İTK ile analizleri yapılarak izole edilecek bileşikler takip edildi. Ayrımın en düzgün olarak görüldüğü ve İTK profilleri aynı olan (bileşiklerin R_f değerlerinin aynı olduğu) maddeleri içeren 16-41. fraksiyonlar birleştirilip çözücüleri uzaklaştırıldıktan sonra saflaştırma amacıyla preparatif ince tabaka kromatografisine uygulanarak A1 ve U1 kodlu saf maddeler izole edildi.

Total ekstrenin fraksiyonlandırılmasıyla izole edilen maddeler ve izolasyon şeması Şekil 3.2’de verilmiştir.



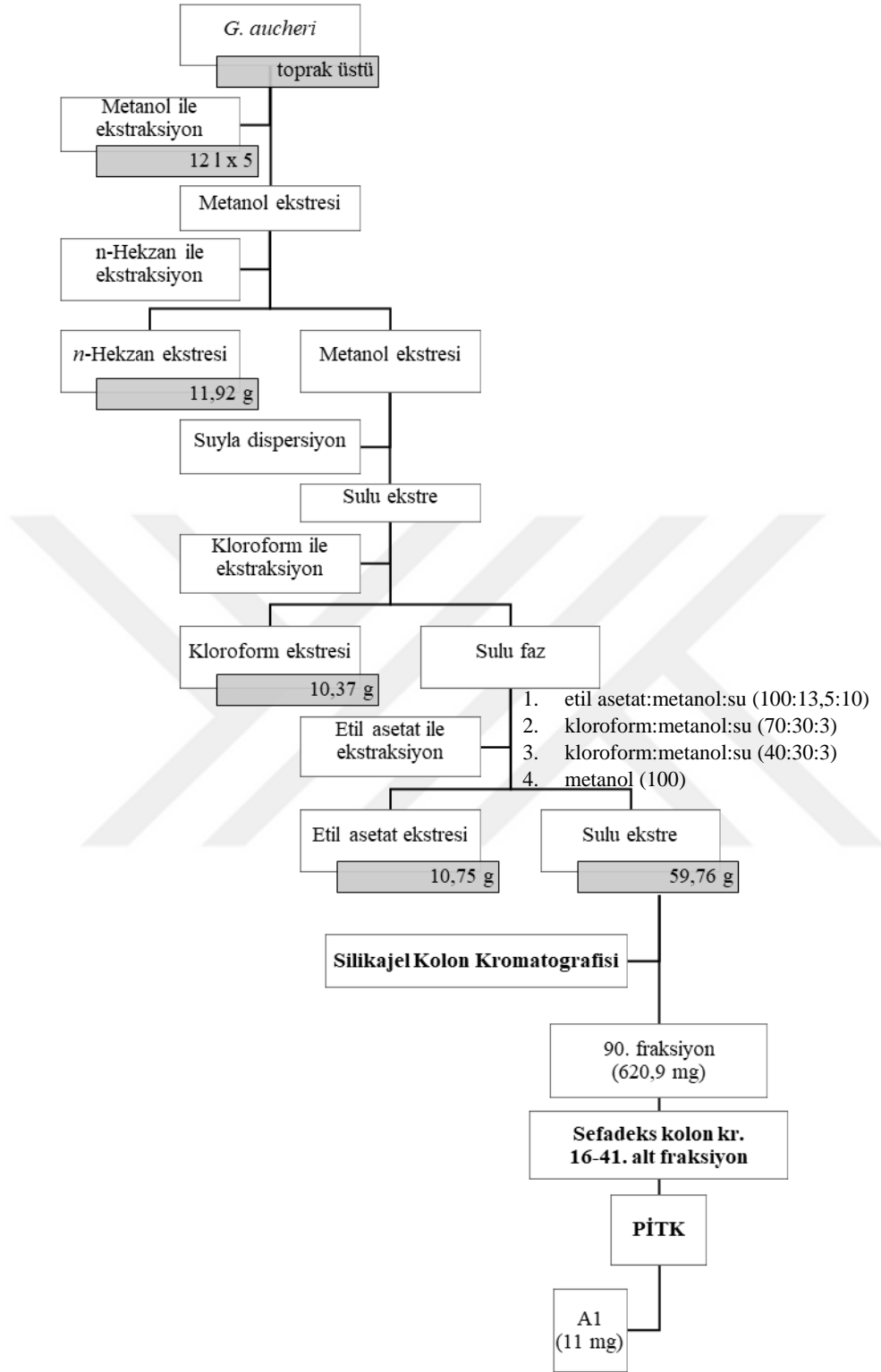
Şekil 3.2. *G. aucheri* metanol ekstresinden izole edilen bileşikler ve izolasyon şeması

3.2. İzole Edilen Bileşiklerin Yapı Tayini Bulguları

3.2.1. A1 Bileşiğinin Yapı Tayini Bulguları

A1 bileşiğinin izolasyon şeması Şekil 3.3'te verilmiştir.





Şekil 3.3. A1 bileşiğinin izolasyon şeması

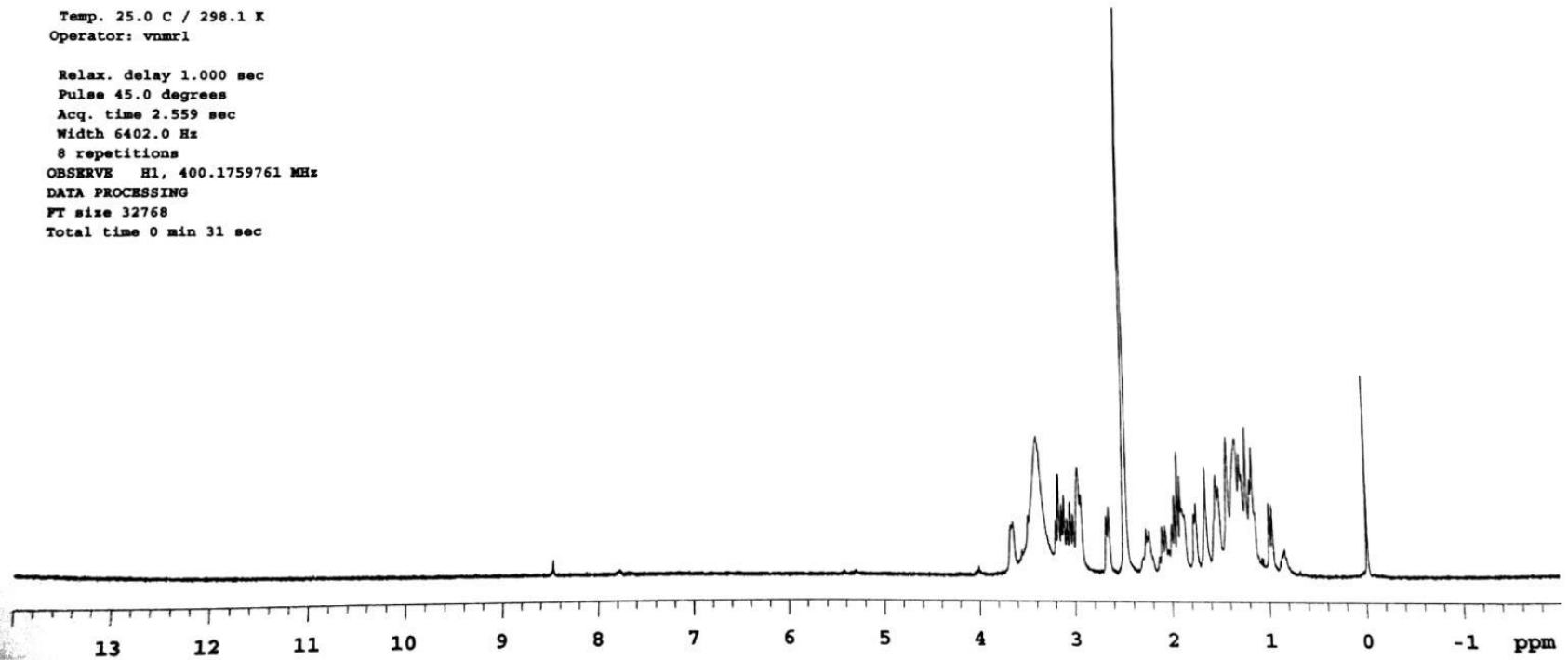
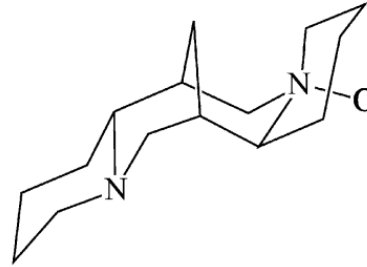
A1

Sample Name:
A1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
A1_20171108_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 8 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec



Şekil 3.4. A1 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

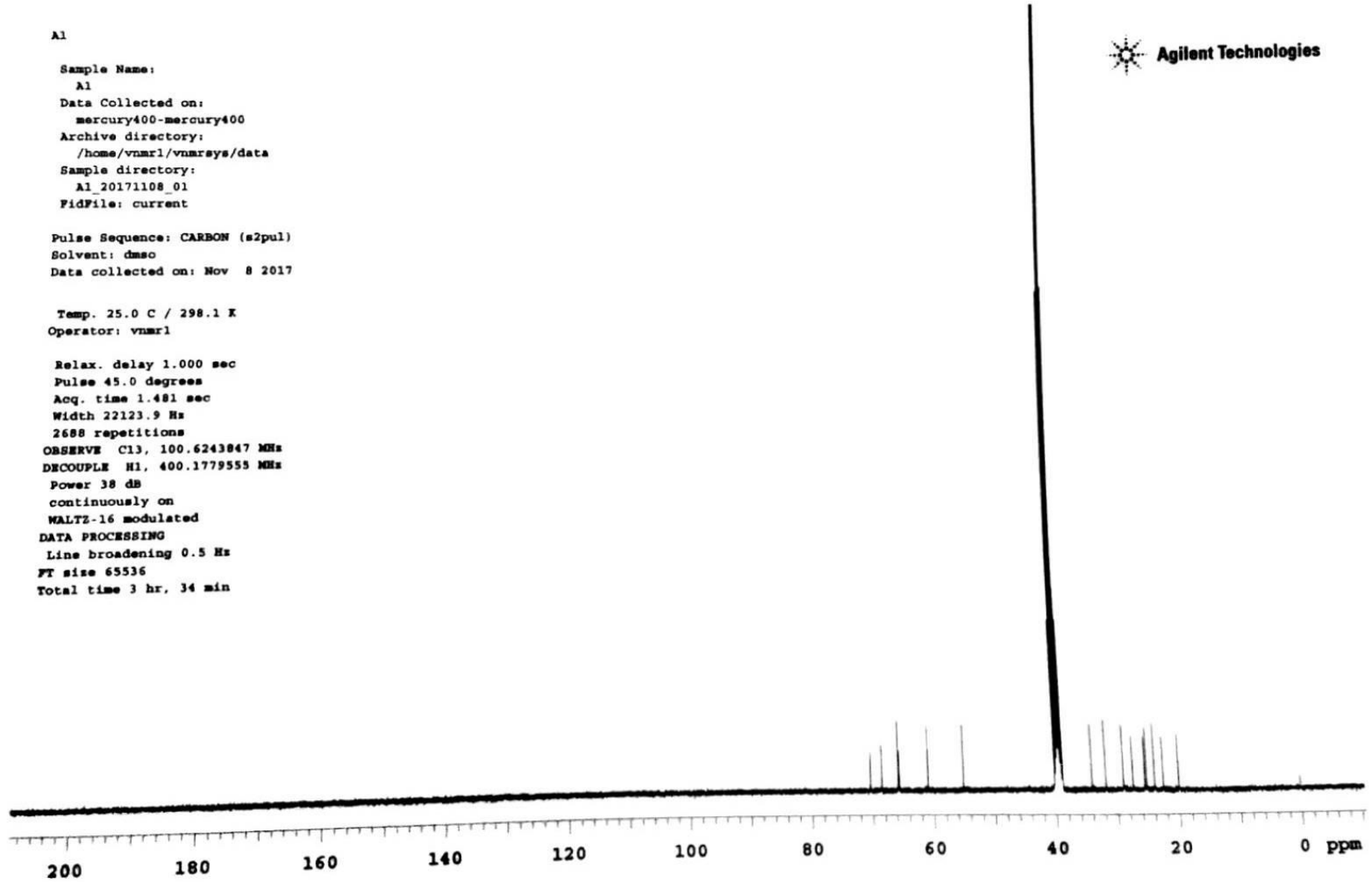
A1

Sample Name:
A1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
A1_20171108_01
FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 8 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.481 sec
Width 22123.9 Hz
2688 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243847 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 3 hr, 34 min



Şekil 3.5. A1 bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

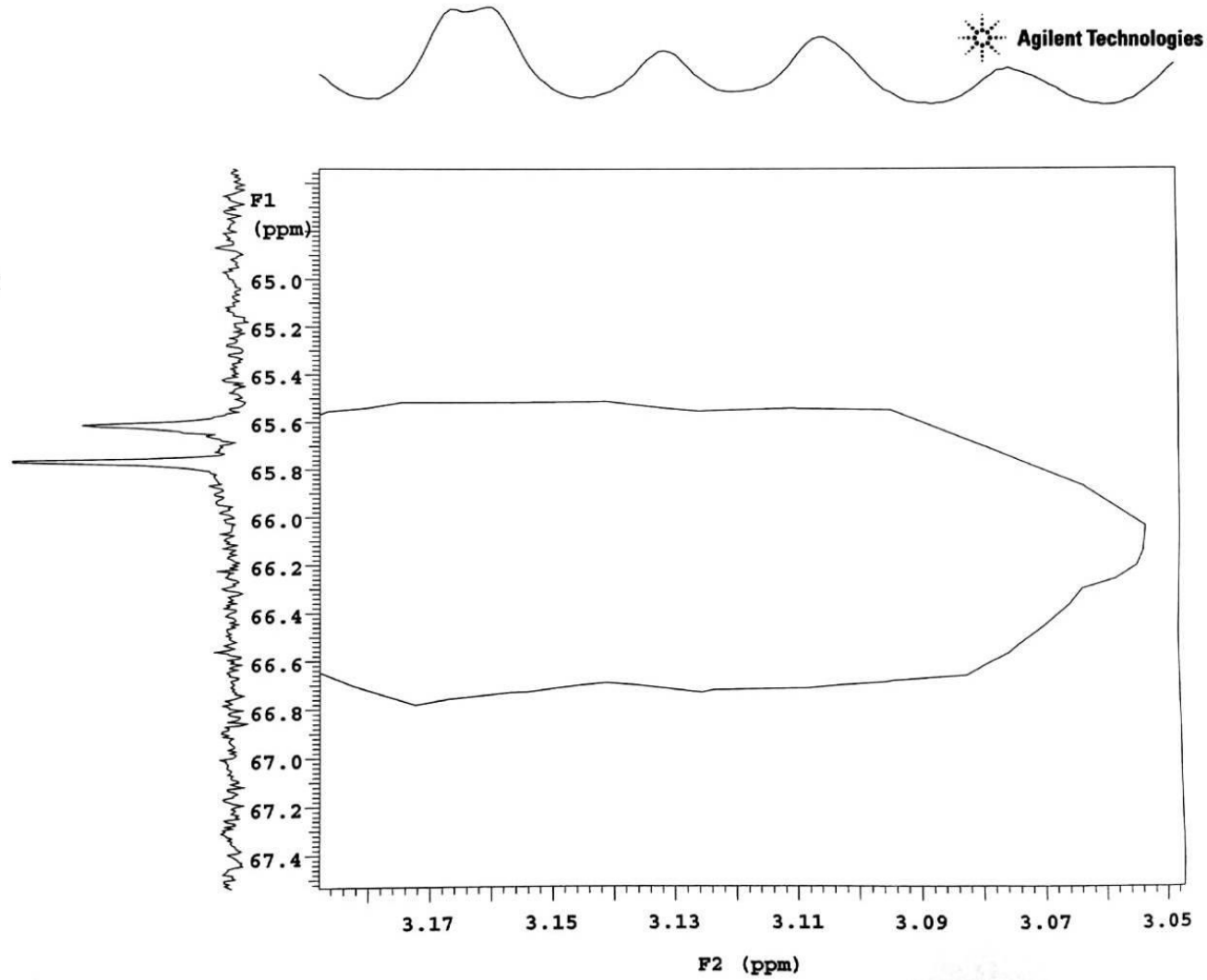
A1

Sample Name:
A1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
A1_20171108_01
FidFile: gHSQC_01

Pulse Sequence: gHSQC
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 9 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 6402.0 Hz
2D Width 17105.0 Hz
8 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DECOUPLE C13, 100.6318760 MHz
Power 45 dB
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.069 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.007 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 44 min



Şekil 3.6. A1 bileşiminin HSQC spektrumu

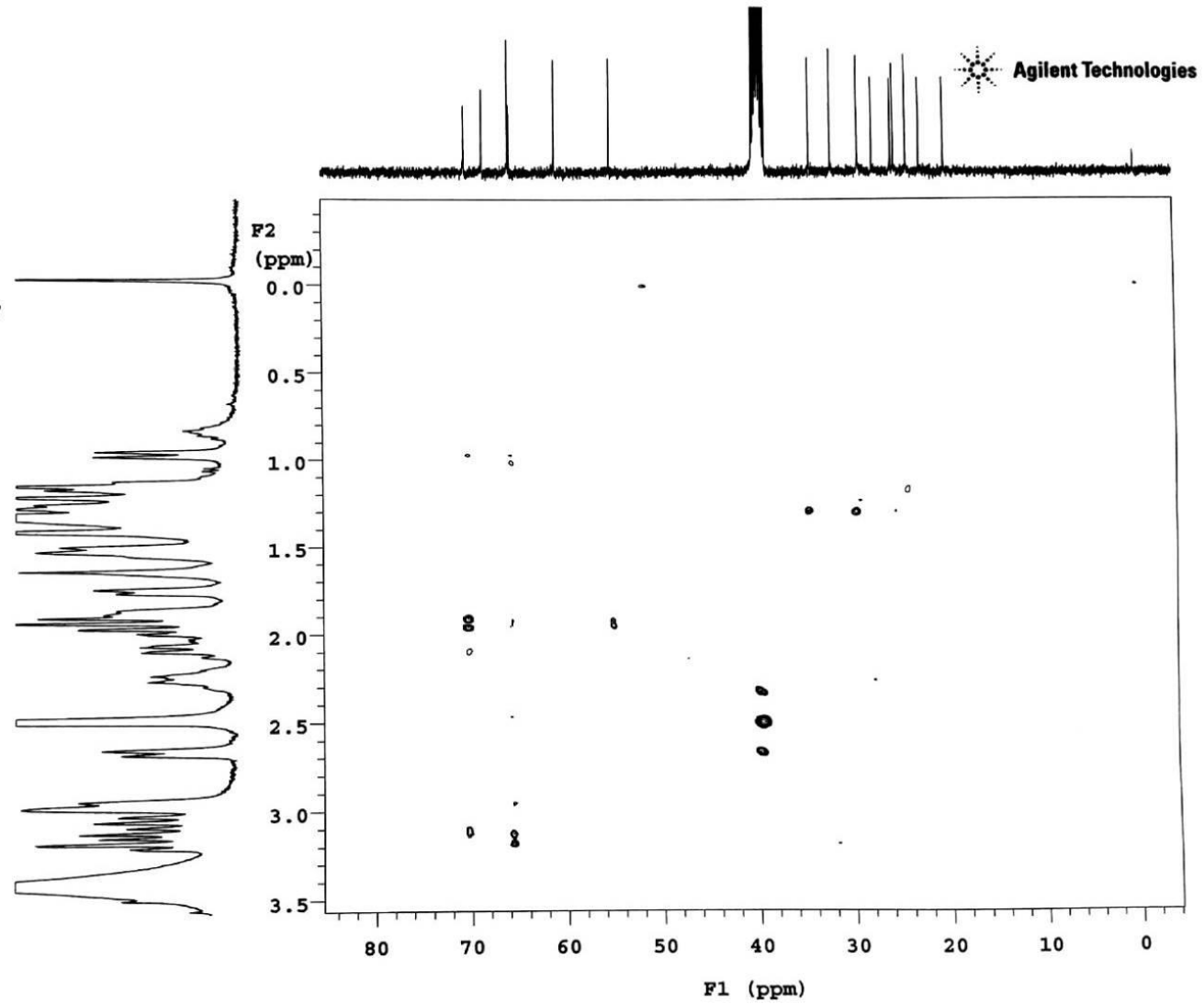
A1

Sample Name:
A1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
A1_20171108_01
FidFile: gHMBC_01

Pulse Sequence: gHMBC
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 9 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 6402.0 Hz
2D Width 21633.3 Hz
8 repetitions
2 x 200 increments
OBSERVE H1, 400.1759638 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.075 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.009 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 1 hr, 11 min



Şekil 3.7. A1 bileşiğinin HMBC spektrumu

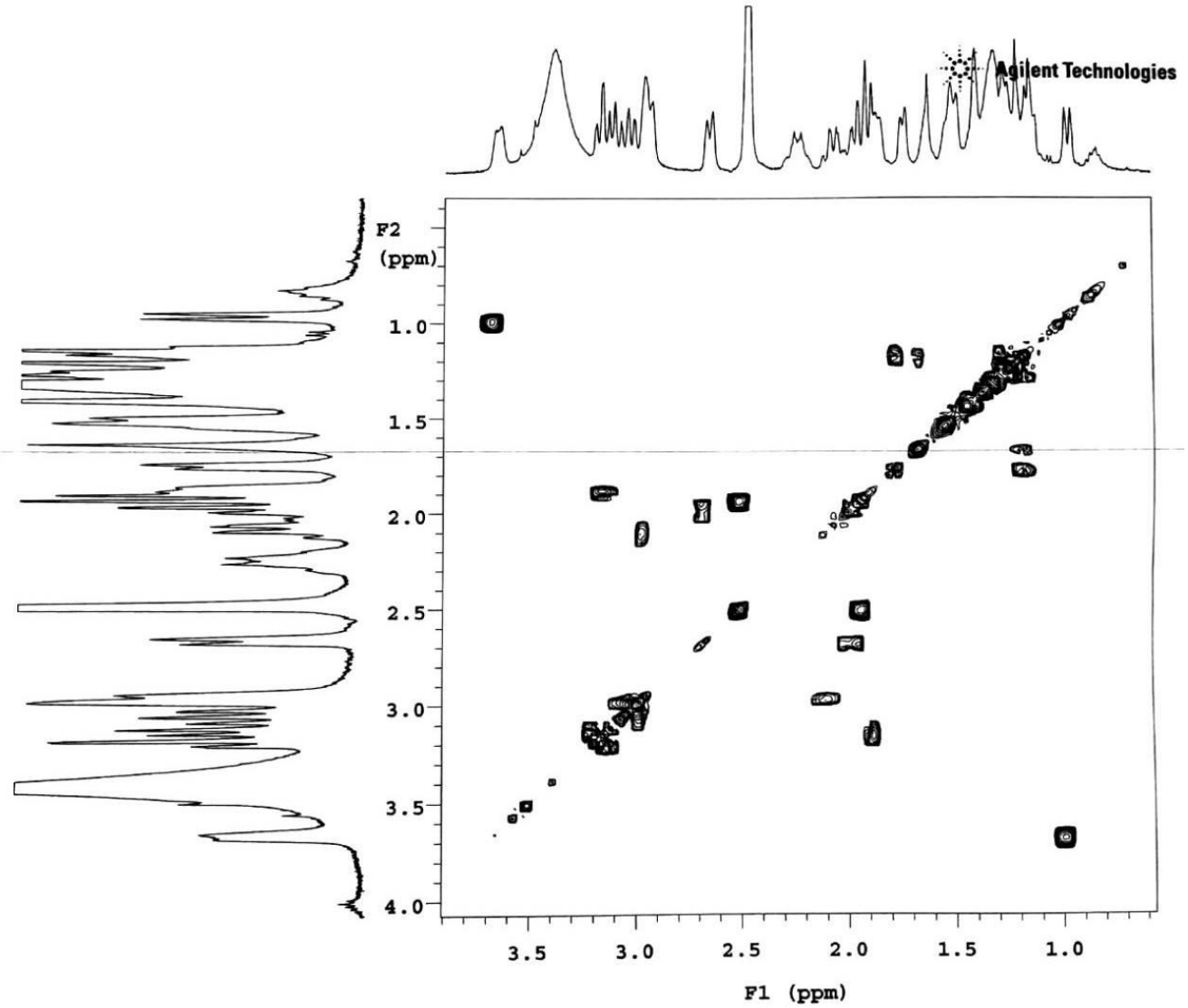
A1

Sample Name:
A1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
A1_20171108_01
FidFile: gCOSY_01

Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 9 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 4237.3 Hz
2D Width 4237.3 Hz
4 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 400.1759637 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.075 sec
F1 DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.030 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 11 min



Sekil 3.8. A1 bileşğinin COSY spektrumu

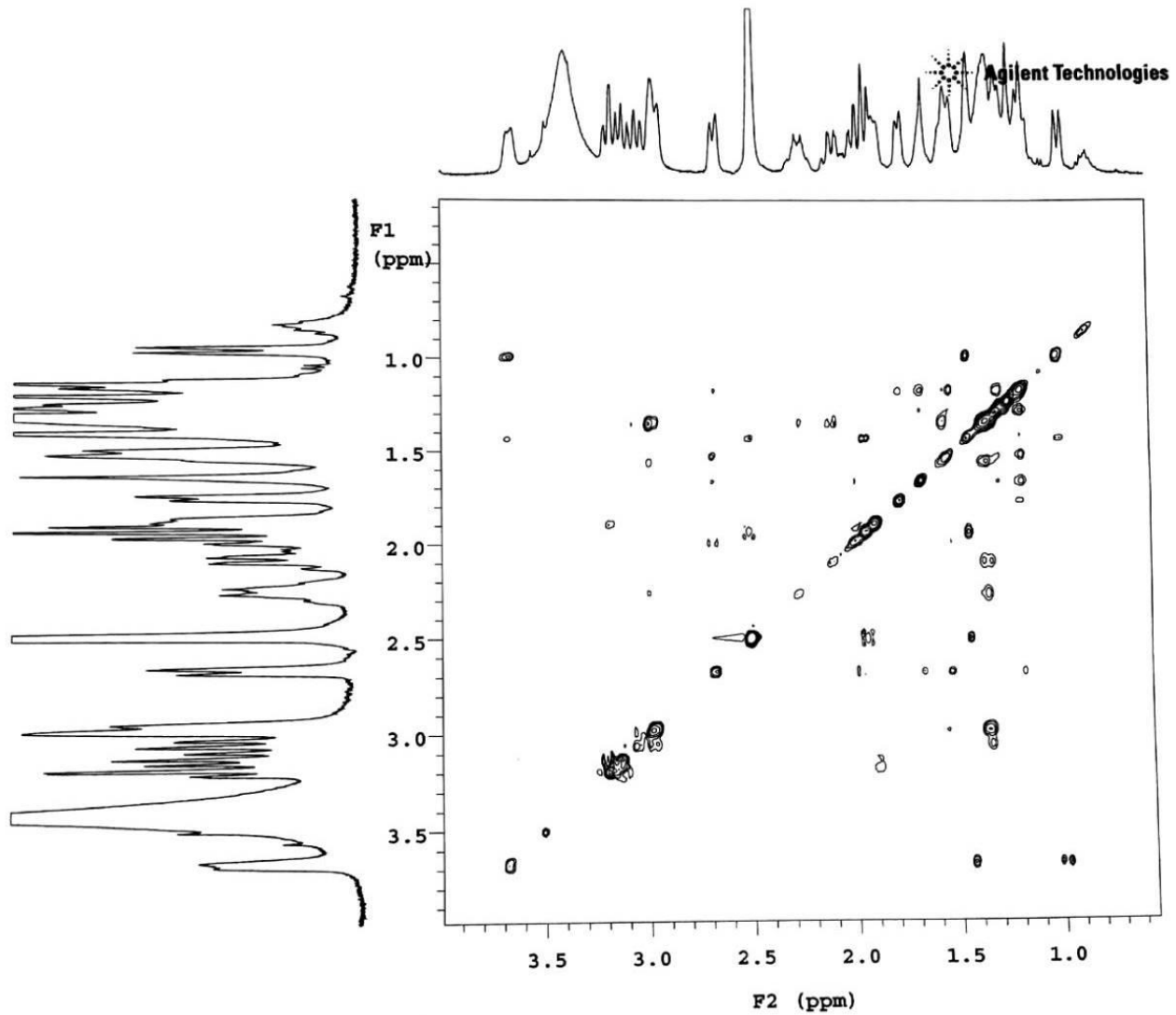
A1

Sample Name:
A1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
A1_20171108_01
FidFile: TOCSY_01

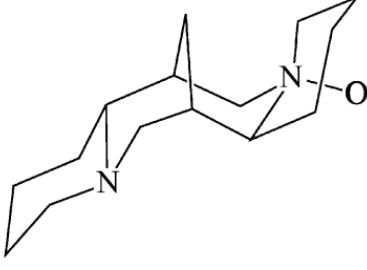
Pulse Sequence: TOCSY
Solvent: dmsd
Data collected on: Nov 9 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 4237.3 Hz
2D Width 4237.3 Hz
2 repetitions
2 x 200 increments
OBSERVE H1, 400.1759675 MHz
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.069 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.044 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 20 min



Sekil 3.9. A1 bileşinin TOCSY spektrumu

Molekülün Açık Formülü	
Molekül Adı	Sparteın N-16 oksit
Molekül Ağırlığı	251,5 [M+1]
Molekülün Kapalı Formülü	C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O
Özelliği	Turuncu amorf toz

Şekil 3.10. A1 bileşiminin yapısıyla ilgili bulgular

Çizelge 3.3. A1 bileşiminin ¹H ve ¹³C NMR bulguları

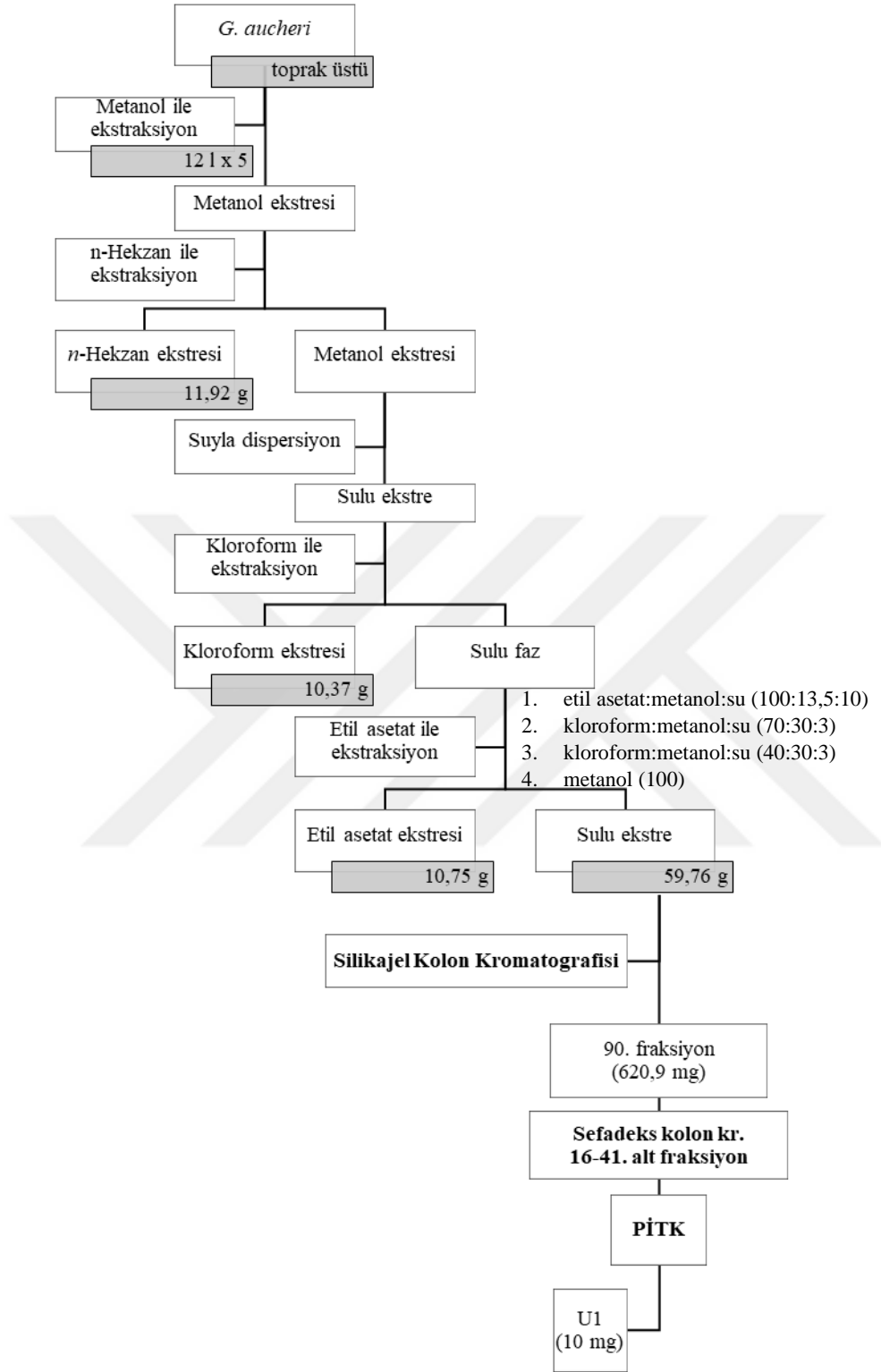
Kimyasal kayma	Proton	Karbon	δ (ppm)
-	H-1	C-1	-
2.655 (1H, d, J=10.8 Hz); 1.961 (1H, m)	H-2	C-2	55.107
1.495 (1H, m); 1.406 (1H, m)	H-3	C-3	25.182
1.147 (1H, m); 1.633 (1H, m)	H-4	C-4	23.900
1.170 (1H, m); 1.21 (1H, m)	H-5	C-5	28.953
1.746 (1H, d, J=9.2 Hz)	H-6	C-6	65.608
1.897 (1H, m)	H-7	C-7	31.811
0.965 (1H, d, J=11.2 Hz); 3.65 (1H, m)	H-8	C-8	25.470
1.319 (1H, m)	H-9	C-9	34.086
2.47 (1H, m); 1.92 (1H, m)	H-10	C-10	60.885
2.963 (1H, m)	H-11	C-11	70.345
2.075 (1H, d, J=12.0 Hz); 1.31 (1H, m)	H-12	C-12	27.430
1.522 (1H, m); 1.25 (1H, m)	H-13	C-13	22.498
2.241 (d, J=12.8 Hz), 1.319 (1H, m)	H-14	C-14	19.962
3.041 (2H, m)	H-15	C-15	68.480
-	H-16	C-16	-
3.160 (2H, m)	H-17	C-17	65.763

A1 bileşimi Dragendorff reaktifi ile turuncu renk vermektedir. Kütle spektrumu incelendiğinde bileşimin kütle sinin [M+1] 251,5 olduğu tespit edilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda 15 karbon atomuna ait sinyal belirlenmiştir. DEPT spektrumunda karbon atomlarının 4 tanesinin CH, 11 tanesinin CH₂ grubu olduğu gözlenmektedir. ¹³C NMR spektrumunda δ 55.107 (C-2), δ 60.885 (C-10), δ 68.480 (C-15) ve δ 65.763 (C-17) ppm'lerde gözlenen sinyaller heteroatom varlığına işaret etmektedir ki bileşimin Dragendorff ile pozitif reaksiyon vermesi azot içerebileceğini düşündürmektedir. Bu veriler kinolizidin alkaloidi olabileceğini düşündürmüştür. Aromatik bölgede herhangi bir proton veya karbon atomuna ait sinyal gözlenmemiştir. A1 bileşiminin COSY spektrumunda δ 3.160 (H-17) ppm ile δ 1.897

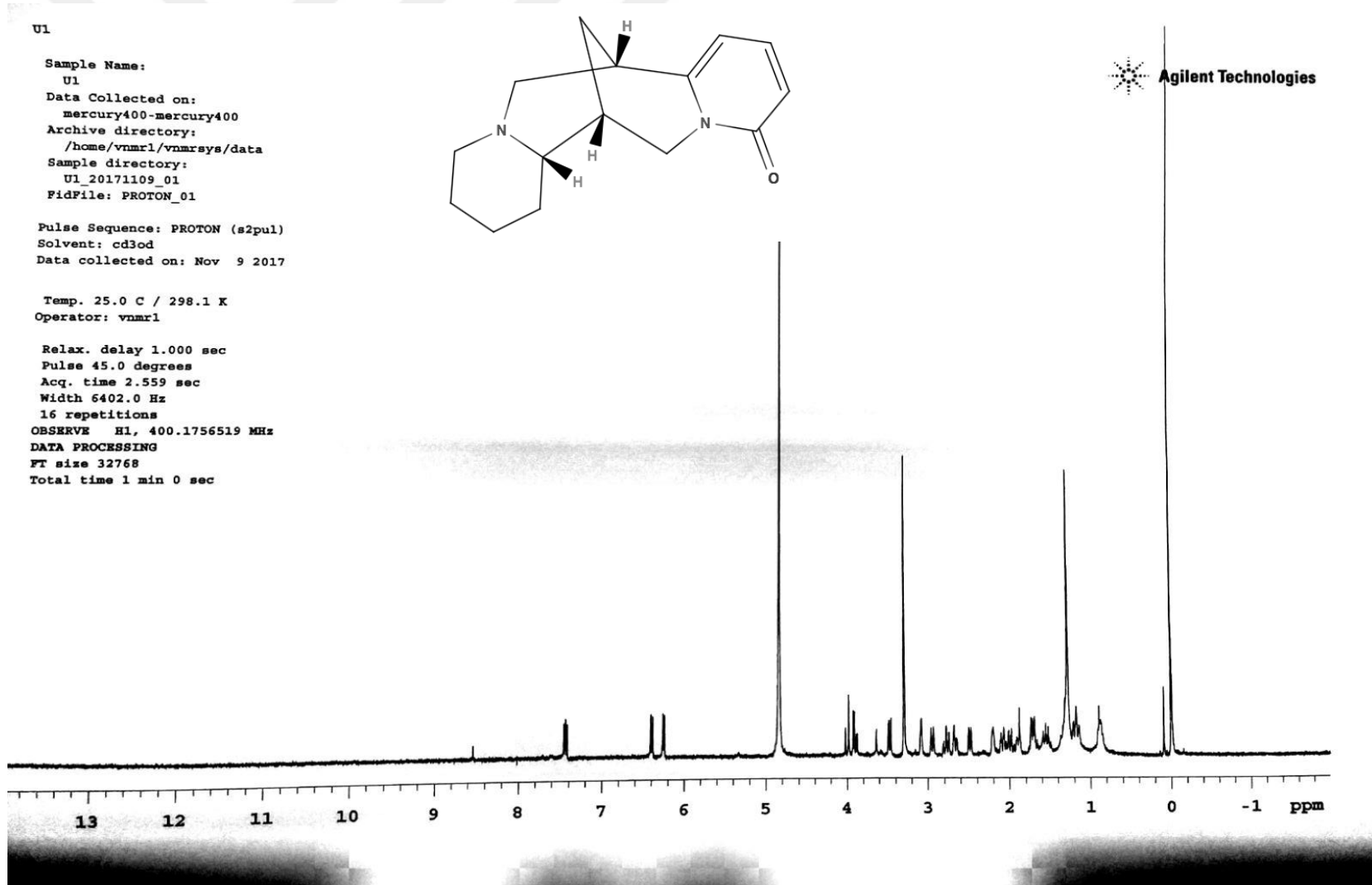
(H-7) ppm’de gözlenen sinyallerin ayrıca δ 1.170 (H-5) ppm ile δ 1.176 (H-6) ve δ 1.633 (H-4) ppm’lerde gözlenen sinyallerin komşu olduğu tespit edilmiştir. Literatür verileri incelendiğinde bileşiğin NMR verilerinin spartein molekülüne çok benzediği gözlenmiştir. Ancak öncelikle kütle spektrumunda gözlenen molekül ağırlığı 251,1 [M+1] sparteinin molekül ağırlığı [M] = 234 ile farklılık göstermektedir. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda δ 70.345 (C-11), δ 65.763 (C-15) ve δ 68.480 (C-17) ppm’lerde gözlenen karbon atomları sinyalleri sparteine göre (δ 64.6 (C-11), δ 55.5 (C-15), δ 53.5 (C-17)) aşağı alana kaymış, δ 27.430 (C-12), δ 19.962 (C-13) ve δ 22.498 (C-14) ppm’lerde gözlenen karbon atomları sinyalleri ise (δ 34.4 (C-12), δ 24.9 (C-13), δ 25.8 (C-14)) daha yukarı alana kaymıştır (Golebiewski ve Spenser, 1984). Bu veriler bir başka heteroatomun varlığını işaret ederken molekülde yalnızca 4 karbon atomunun CH diğer 11 tanesinin CH_2 olması nedeniyle varlığı düşünülen heteroatomun bir karbona değil azota bağlı olabileceği düşünülmüştür. Spartein ile A1 molekülü arasındaki kütle farkının 16 olması heteroatomun “O” olabileceğini düşündürmüştür. Tüm bu veriler literatür bilgileri ile de kıyaslanarak A1 molekülünün spartein N-16 oksit olduğu doğrulanmıştır (Brukwicki ve Wysocka, 2003; Jasiewicz, 2008 ve Thiel ve ark., 2002).

3.2.2. U1 Bileşiğinin Yapı Tayini Bulguları

U1 bileşiğinin izolasyon şeması Şekil 3.11’de verilmiştir.



Şekil 3.11. U1 bileşiminin izolasyon şeması



Şekil 3.12. U1 bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

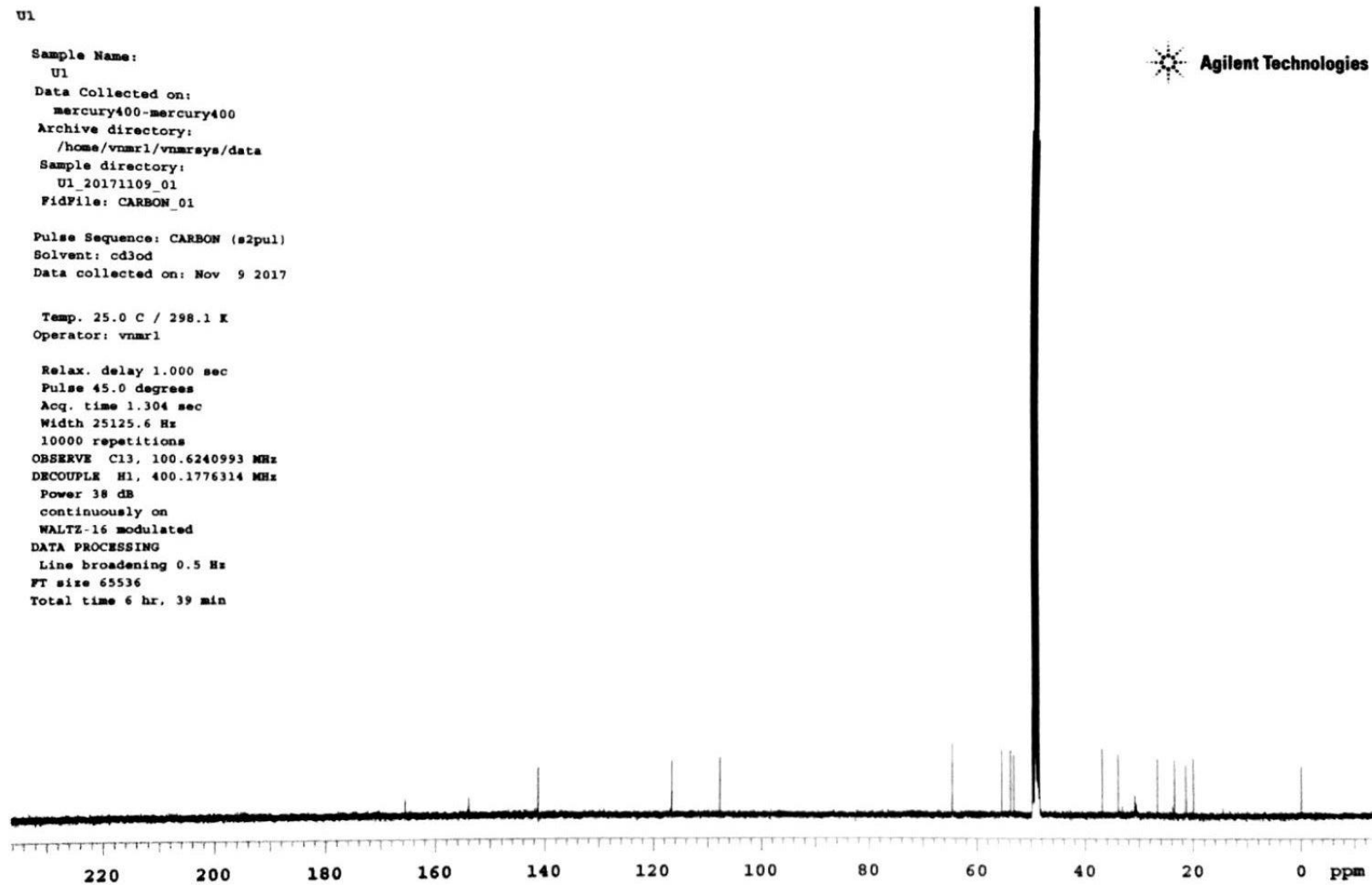
U1

Sample Name:
U1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
U1_20171109_01
FidFile: CARBON_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: cd3od
Data collected on: Nov 9 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
10000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6240993 MHz
DECOUPLE H1, 400.1776314 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 6 hr. 39 min



Şekil 3.13. U1 bileşiminin ¹³C-NMR spektrumu

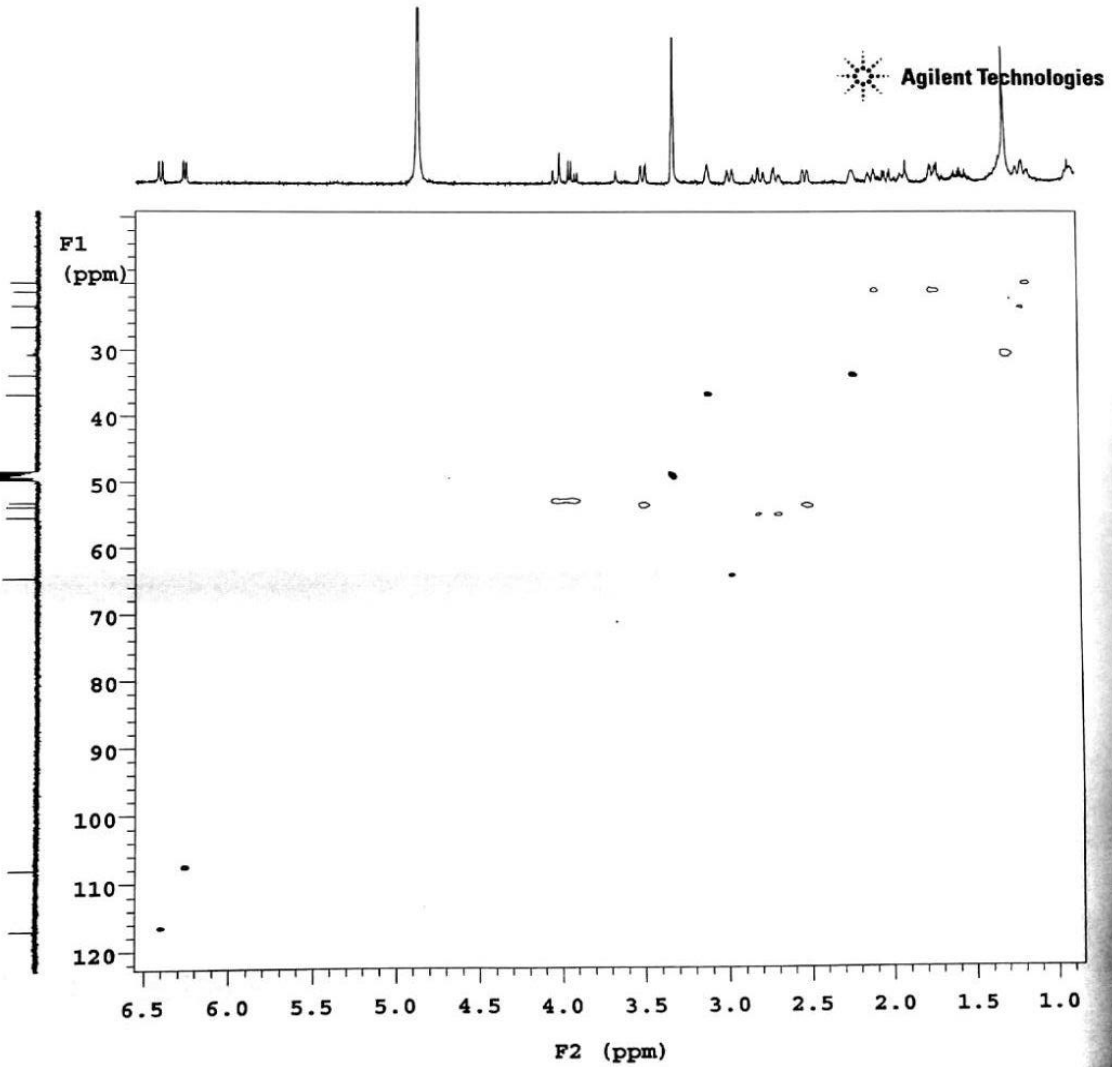
U1

Sample Name:
U1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
U1_20171109_01
FidFile: gHSQC_01

Pulse Sequence: gHSQC
Solvent: cd3od
Data collected on: Nov 9 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 6402.0 Hz
2D Width 17105.0 Hz
8 repetitions
2 x 200 increments
OBSERVE H1, 400.1756509 MHz
DECOUPLE C13, 100.6317945 MHz
Power 45 dB
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.069 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.011 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 1 hr, 8 min



Şekil 3.14. U1 bileşiğinin HSQC spektrumu

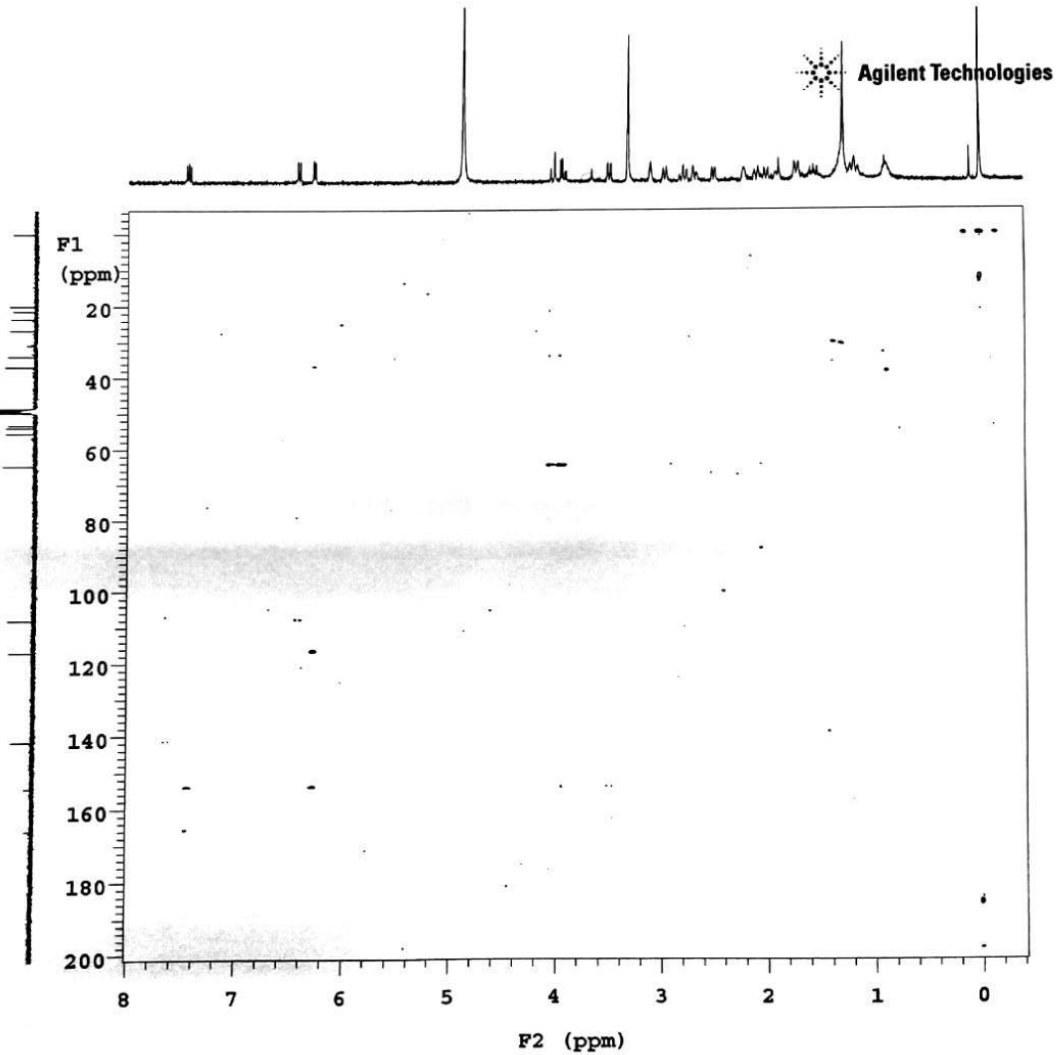
U1

Sample Name:
U1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
U1_20171109_01
FidFile: gHMBC_01

Pulse Sequence: gHMBC
Solvent: cd3od
Data collected on: Nov 10 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 6402.0 Hz
2D Width 22637.2 Hz
8 repetitions
2 x 256 increments
OBSERVE H1, 400.1756489 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.075 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.010 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 1 hr, 30 min



Şekil 3.15. U1 bileşiğinin HMBC spektrumu

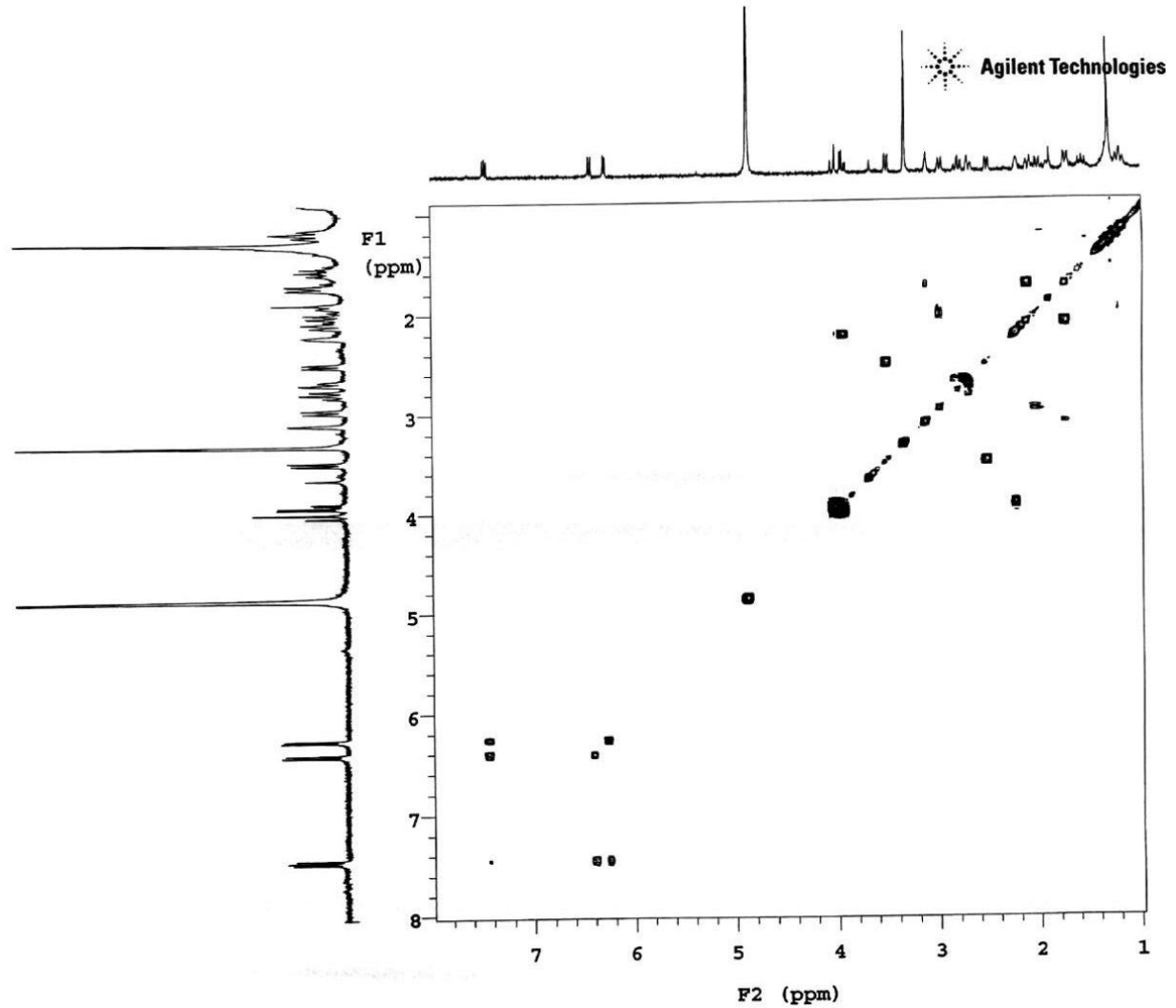
U1

Sample Name:
U1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
U1_20171109_01
FidFile: gCOSY_01

Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: cd3od
Data collected on: Nov 9 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 4253.5 Hz
2D Width 4253.5 Hz
4 repetitions
128 increments
OBSERVE E1, 400.1756519 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.075 sec
F1 DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.030 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 11 min



Şekil 3.16. U1 bileşiğinin COSY spektrumu

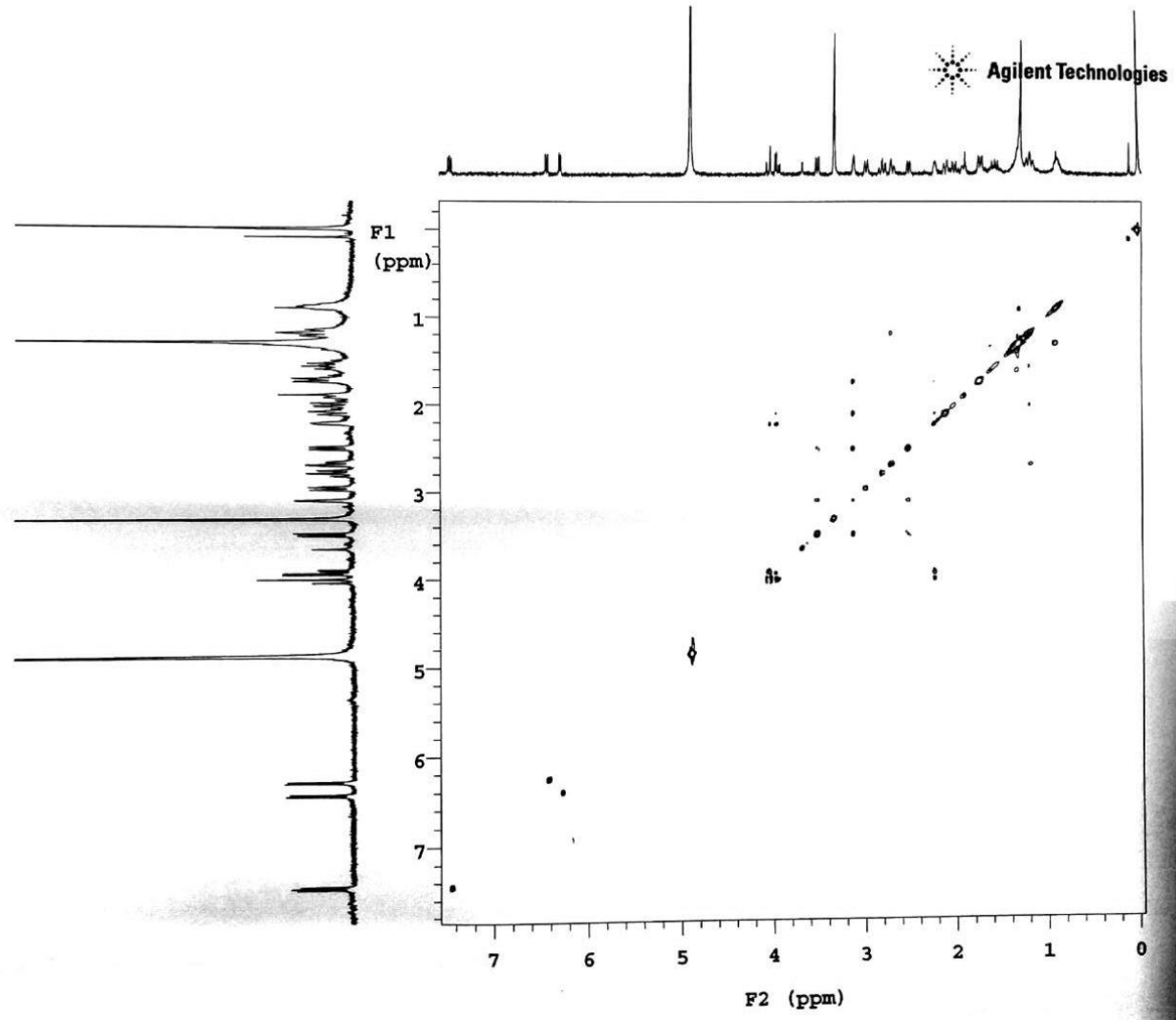
U1

Sample Name:
U1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
U1_20171109_01
FidFile: TOCSY_01

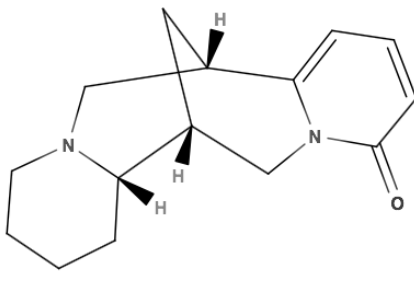
Pulse Sequence: TOCSY
Solvent: cd3od
Data collected on: Nov 9 2017

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 4253.5 Hz
2D Width 4253.5 Hz
2 repetitions
2 x 200 increments
OBSERVE H1, 400.1756519 MHz
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.069 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.043 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 20 min



Şekil 3.17. U1 bileşiğinin TOCSY spektrumu

Molekülün Açık Formülü	
Molekül Adı	Anagirin
Molekül Ağırlığı	245,5 [M+1]
Molekülün Kapalı Formülü	C ₁₅ H ₂₀ NO ₂
Özelliği	Turuncu amorf toz

Şekil 3.18. U1 bileşiğinin yapısıyla ilgili bulgular

Çizelge 3.4. U1 bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR bulguları

Kimyasal kayma	Proton	Karbon	δ (ppm)
-	H-1	C-1	-
-	H-2	C-2	165.670
6.401 (1H, dd, <i>J</i> =1.6;8.4 Hz)	H-3	C-3	116.673
7.437 (1H, dd, <i>J</i> =7.2; 8.8 Hz)	H-4	C-4	141.324
6.257 (1H, d, <i>J</i> =7.2 Hz)	H-5	C-5	107.780
-	H-6	C-6	154.072
3.088 (1H, m)	H-7	C-7	36.851
1.715 (1H, d, <i>J</i> =12.8 Hz); 2.093 (1H, d, <i>J</i> =13.6 Hz)	H-8	C-8	21.336
2.205 (1H, m)	H-9	C-9	33.925
3.905 (1H, dd, <i>J</i> =7.2;15.2 Hz); 4.007 (1H, d, <i>J</i> =15.6 Hz)	H-10	C-10	53.166
2.952 (1H, d, <i>J</i> =12.4 Hz)	H-11	C-11	64.558
1.21 (1H, m); 1.97 (1H, m)	H-12	C-12	23.478
1.31 (1H, m); 1.55 (1H, m)	H-13	C-13	26.640
1.17 (1H, m); 1.58 (1H, m)	H-14	C-14	19.965
2.670 (1H, d, <i>J</i> =13.6 Hz); 2.780 (1H, dt, <i>J</i> =2.8;13.2 Hz)	H-15	C-15	55.399
-	H-16	C-16	-
2.494 (1H, d, <i>J</i> =11.2 Hz); 3.478 (1H, dd, <i>J</i> =2.4;11.6 Hz)	H-17	C-17	53.791

U1 bileşiği Dragendorff reaktifi ile turuncu renk vermektedir. Kütle spektrumu incelendiğinde bileşiğin kütleinin [M+1] 245,5 olduğu tespit edilmiştir. ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde 15 karbon atomuna ait sinyal belirlenmiştir. DEPT spektrum sonuçlarına göre 6 CH, 9 CH₂ grubu bulunmaktadır. ¹³C-NMR spektrumunda, δ 165.670 ppm'de gözlenen karbon sinyali bir karbonil grubunun varlığını işaret etmektedir. ¹H-NMR spektrumuna bakıldığında δ 7.437; δ 6.401 ve δ 6.257 ppm'lerde gözlenen sinyaller trisüstitüe bir aromatik halka varlığını ortaya koymaktadır. COSY spektrumunda δ 6.401 ve δ 6.257 ppm'lerde gözlenen proton sinyallerin δ 7.437 ppm'de gözlenen proton sinyali ile komşu pozisyonlarda yer aldığı tespit edilmiştir. HSQC spektrumunda aromatik bölgede yer alan protonlara ait sinyallerin δ 7.437, δ 6.401 ve δ 6.257 sırasıyla, ¹³C NMR spektrumunda δ 141.324

(C-4), δ 116.673 (C-3) ve δ 107.780 (C-5) ppm'lerde gözlenen karbonlara ait olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca ^{13}C NMR spektrumunda gözlenen δ 53.166 (C-10), δ 64.558 (C-11), δ 55.399 (C-15) ve δ 53.791 (C-17) sinyaller heteroatom varlığına işaret etmektedir ki bileşiğin Dragendorff ile pozitif reaksiyon vermesi azot içerebileceğini düşündürmektedir. HSQC spektrumu incelendiğinde, ^1H -NMR spektrumunda gözlenen δ 3.905 (dd, $J=7.2;15.2$ Hz) ve 4.007 (d, $J=15.6$ Hz) ppm'lerde gözlenen sinyallerin δ 53.166 (C-10) ppm'de gözlenen karbon atomu sinyali ile ilişkili olduğu da görülmüştür. Literatür verileri değerlendirildiğinde U1 bileşiğine ait bulguların karakteristik bir piridon tipi kinolizidin alkaloidine ait olduğu anlaşılmış (Sagen ve ark., 2002) ve yapısı anagirin olarak tespit edilmiştir (El-Shazly ve ark., 1996 ve Sagen ve ark., 2002).

3.3. Biyolojik Aktivite Çalışmalarına Ait Bulgular

Biyolojik olarak aktif türün tespiti ve bu türden hareketle BAYF yöntemi ile etkiden sorumlu saf maddelerin izolasyonu için öncelikle dört *Genista* türünün kurutulmuş toprak üstü kısımlarından Bölüm 2.2.1.1.1'de anlatıldığı şekilde hazırlanan dört farklı ekstrenin antidiyabetik potansiyeli test edildi. Aktivite çalışmaları alloxanla diyabet oluşturulan fareler üzerinde yürütüldü. *G. albida*, *G. aucheri*, *G. sessilifolia* ve *G. tinctoria* bitkilerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanollü total ekstrelerin antidiyabetik potansiyellerinin araştırılmasına dair bulgular Çizelge 3.5'te verilmiştir.

Çizelge 3.5. *Genista* türlerinden hazırlanan ekstrelerin antidiyabetik aktivite bulguları

Grup	Kan şekeri seviyesi (mg/dL) (Ort ± SHO*)			
	<i>Genista</i> uygulaması öncesi	<i>Genista</i> uygulaması sonrası		
		1. saat (1. Fark**)	2. saat (2. Fark)	4. saat (3. Fark)
Kontrol (%1 Tween 80)	377,60±43,86	486,60±32,61 (32,84±9,29)	481,60±42,76 (35,02±20,51)	397,80±90,86 (12,15±28,90)
<i>G. sessilifolia</i> 100 mg/kg	339,80±23,16	299,80±17,60 ^a (-10,82±6,31)	237,60±18,89 ^a (-29,14±6,84)	150,40±22,47 ^a (-55,10±6,84)
<i>G. sessilifolia</i> 200 mg/kg	282,00±14,29	352,60±57,36 ^b (25,39±19,11)	342,60±45,80 ^b (21,33±14,13)	283,20±42,41 ^b (0,26±13,41)
<i>G. tinctoria</i> 100 mg/kg	295,40±30,56	262,40±56,13 ^{ac} (-14,20±12,99)	214,80±45,74 ^{ac} (-29,64±9,13)	117,60±15,36 ^{ac} (-57,66±6,85)
<i>G. tinctoria</i> 200 mg/kg	329,60±43,76	413,60±46,47 ^{bd} (27,38±4,53)	394,00±50,52 ^{bd} (19,67±3,93)	262,40±34,08 (-20,23±5,47)
<i>G. aucheri</i> 100 mg/kg	311,40±35,65	288,60±42,30 ^{ace} (-6,92±7,97)	281,00±52,98 ^a (-6,42±17,05)	198,20±41,79 ^a (-34,00±13,69)
<i>G. aucheri</i> 200 mg/kg	395,60±30,36	381,80±22,40 ^a (-2,80±2,96)	441,00±59,20 ^b (11,02±11,15)	335,80±59,12 (-15,91±11,42)
<i>G. albida</i> 100 mg/kg	230,80±24,52	210,60±19,87 ^{ace} (-5,39±12,41)	221,40±34,06 (-3,24±13,53)	161,80±28,72 (-28,53±13,77)
<i>G. albida</i> 200 mg/kg	317,80±30,43	312,20±29,50 (1,77±12,79)	381,40±44,40 ^{bd} (23,83±16,21)	263,20±52,76 ^d (-11,97±21,19)

* : Ort±SHO: Ortalama ± Standart Hata Ortalaması.

** : 1. Fark: 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasındaki % fark.

2. Fark: 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki % fark.

3. Fark: 1. ölçüm ile 4. ölçüm arasındaki % fark.

^a: p<0,05 (kontrol grubu ile karşılaştırma).

^b: p<0,05 (*G. sessilifolia* 100 mg/kg grubu ile karşılaştırma).

^c: p<0,05 (*G. sessilifolia* 200 mg/kg grubu ile karşılaştırma).

^d: p<0,05 (*G. tinctoria* 100 mg/kg grubu ile karşılaştırma).

^e: p<0,05 (*G. tinctoria* 200 mg/kg grubu ile karşılaştırma).

G. sessilifolia ekstresinin 100 mg/kg dozu ile %1 Tween 80 kontrol grubu arasında 1. saat, 2. saat ve 4. saatlerde yapılan ölçümler arasında anlamlı farklılık saptandı:

- 1. saatte AKŞ değerinin %10,82 oranında düştüğü tespit edildi.
- 2. saatte AKŞ değerinin %29,14 oranında düştüğü tespit edildi.
- 4. saatte AKŞ değerinin %55,10 oranında düştüğü tespit edildi.

G. tinctoria ekstresinin 100 mg/kg dozu ile %1 Tween 80 kontrol grubu arasında 1. saat, 2. saat ve 4. saatlerde yapılan ölçümler arasında anlamlı farklılık saptandı:

- 1. saatte AKŞ deęerinin %14,20 oranında dūřtūęu tespit edildi.
- 2. saatte AKŞ deęerinin %29,64 oranında dūřtūęu tespit edildi.
- 4. saatte AKŞ deęerinin %57,66 oranında dūřtūęu tespit edildi.

G. aucheri ekstresinin 100 mg/kg dozu ile %1 Tween 80 kontrol grubu arasında 1., 2. ve 4. saatlerde yapılan ölçümler arasında anlamlı farklılık saptandı. Ekstrenin 200 mg/kg dozunun da 1. saatte AKŞ değerini anlamlı düzeyde dūřürdüęu tespit edildi:

100 mg/kg doz için,

- 1. saatte AKŞ deęerinin %6,92 oranında dūřtūęu tespit edildi.
- 2. saatte AKŞ deęerinin %6,42 oranında dūřtūęu tespit edildi.
- 4. saatte AKŞ deęerinin %34,00 oranında dūřtūęu tespit edildi.

200 mg/kg doz için ise 1. saatte AKŞ deęerinin %2,80 oranında dūřtūęu tespit edildi.

G. albida ekstresinin 100 mg/kg dozu ile %1 Tween 80 kontrol grubu arasında sadece 1. saatte yapılan ölçüm arasında anlamlı farklılık saptandı:

- 1. saatte AKŞ deęerinin %5,39 oranında dūřtūęu tespit edildi.

G. sessilifolia ve *G. tinctoria* ekstrelerinin 100 mg/kg'lık dozlarında hipoglisemik etki gözlenirken 200 mg/kg'lık dozlarında etki gözlenmemesi durumu şöyle açıklanabilir:

- *G. sessilifolia* ve *G. tinctoria* gruplarının 200 mg/kg dozunun etkisiz bulunması, bu dozun hayvanlar için oldukça yüksek olabileceği, bu nedenle vücudun istenen hipoglisemik cevabı verecek takatinin kalmadığı şeklinde açıklanabilir.

Yukarıda açıklanan nedenlerden ötürü, çalışmada en iyi sonucun hem 100 hem 200 mg/kg dozda hipoglisemik etkinlik gösteren *G. aucheri* ekstresinden alındığı yorumu yapıldı.

İlk aşama biyolojik aktivite deneylerinin değerlendirilmesinin ardından, sonuçlara göre en yüksek aktiviteyi gösteren *G. aucheri* bitkisinden farklı polaritelerde ekstreler hazırlandı ve elde edilen ekstreler, ikinci aşama hipoglisemik aktivite deneylerinde test edildi. Dört farklı polaritedeki ekstreya ait hipoglisemik aktivite bulguları Çizelge 3.6’da verilmiştir.

Çizelge 3.6. *G. aucheri*’den elde edilen dört farklı polaritedeki ekstre nin antidiyabetik aktivite bulguları

Grup	Kan şekeri seviyesi (mg/dL) (Ort ± SHO*)			
	Ekstre uygulaması öncesi	Ekstre uygulaması sonrası		
		1. saat (1. Fark**)	2. saat (2. Fark)	4. saat (3. Fark)
Kontrol (%1 Tween 80)	377,60±43,86	486,60±32,61 (32,84±9,29)	481,60±42,76 (35,02±20,51)	397,80±90,86 (12,15±28,90)
Sulu ekstre 100 mg/kg	304,67±31,89	422,00±18,33 (43,85±10,89)	457,33±32,81 (57,18±17,97)	311,17±37,80 (9,29±19,05)
Sulu ekstre 200 mg/kg	367,67±46,90	372,33±56,41 ^b (7,27±18,49)	326,00±59,35 ^b (-6,08±18,14)	182,83±38,02 ^{ab} (-44,89±15,71)
Hekzan ekstresi 100 mg/kg	355,00±52,62	495,20±37,45 ^c (47,20±14,09)	480,80±32,26 ^c (44,72±17,66)	351,00±32,50 ^c (5,72±13,18)
Hekzan ekstresi 200 mg/kg	507,00±37,12	540,80±24,42 ^{bd} (8,21±6,34)	513,40±28,06 ^b (2,81±6,94)	476,80±37,36 (-3,97±9,82)
Kloroform ekstresi 100 mg/kg	426,60±50,98	497,00±45,54 (21,68±16,77)	482,40±46,95 (19,81±18,93)	398,60±61,51 (-2,31±16,57)
Kloroform ekstresi 200 mg/kg	460,80±28,47	498,40±48,56 ^{bd} (7,34±6,39)	515,00±52,13 ^b (10,88±7,60)	503,00±54,82 ^c (8,10±8,37)
Etil asetat ekstresi 100 mg/kg	497,60±11,75	516,80±25,72 ^{bd} (3,93±4,82)	548,00±14,15 ^b (10,14±1,42)	485,40±29,52 (-2,73±3,93)
Etil asetat ekstresi 200 mg/kg	451,60±42,25	495,80±29,73 ^d (11,20±4,45)	487,20±35,18 ^b (8,77±3,52)	430,20±67,33 (-6,44±10,30)

* : Ort±SHO: Ortalama ± Standart Hata Ortalaması.

** : 1. Fark: 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasındaki % fark.

2. Fark: 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki % fark.

3. Fark: 1. ölçüm ile 4. ölçüm arasındaki % fark.

^a: p<0,05 (Kontrol grubu ile karşılaştırma).

^b: p<0,05 (Sulu ekstre 100 mg/kg grubu ile karşılaştırma).

^c: p<0,05 (Sulu ekstre 200 mg/kg grubu ile karşılaştırma).

^d: p<0,05 (Hekzan ekstresi 100 mg/kg grubu ile karşılaştırma).

Çalışma gruplarının her bir ölçüm için kendi aralarında karşılaştırılması sonucu anlamlı bir fark saptanmadı (bağımsız gruplarda tek yönlü varyans analizi sonucu p>0,05).

Ölçüm zamanları yönünden gruplar arasında anlamlı fark saptandı (tekrarlı ölçümlerde tek faktörlü varyans analizi sonucu $p < 0,05$). Buna göre:

- 1. fark-2. fark arasında farklılığa sebep olan gruplar:

- Kontrol grubu: $p > 0,05$
- Sulu 100 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- **Sulu 200 mg/kg grubu: $p < 0,05$**
- Hekzan 100 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- Hekzan 200 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- Kloroform 100 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- Kloroform 200 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- Etil asetat 100 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- Etil asetat 200 mg/kg grubu: $p > 0,05$

- 1. fark-3. fark arasında farklılığa sebep olan gruplar:

- Kontrol grubu: $p > 0,05$
- Sulu 100 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- **Sulu 200 mg/kg grubu: $p < 0,05$**
- **Hekzan 100 mg/kg grubu: $p < 0,05$**
- Hekzan 200 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- Kloroform 100 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- Kloroform 200 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- Etil asetat 100 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- Etil asetat 200 mg/kg grubu: $p > 0,05$

- 2. fark-3. fark arasında farklılığa sebep olan gruplar:

- Kontrol grubu: $p > 0,05$
- **Sulu 100 mg/kg grubu: $p < 0,05$**
- **Sulu 200 mg/kg grubu: $p < 0,05$**
- Hekzan 100 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- Hekzan 200 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- Kloroform 100 mg/kg grubu: $p > 0,05$
- Kloroform 200 mg/kg grubu: $p > 0,05$

- Etil asetat 100 mg/kg grubu: $p>0,05$
- Etil asetat 200 mg/kg grubu: $p>0,05$

Elde edilen bulgulara göre çalışmada en iyi sonucun ölçüm zamanları yönünden gruplar arasında anlamlı farka sebep olan *G. aucheri* sulu ekstresinden alındığı yorumu yapıldı.

Aktif olduğu tespit edilen *G. aucheri* sulu ekstresinden BAYF doğrultusunda kolon kromatografisi tekniği ile toplanan 138 fraksiyon, aktivite çalışmaları için Bölüm 2.2.1.2.1.3'te belirtilen şekilde birleştirilerek altı fraksiyon grubu elde edildi (Karışım A-F). Elde edilen bu grupların antidiyabetik aktivite bulguları Çizelge 3.7'de gösterilmektedir.

Çizelge 3.7. Birleştirilen fraksiyonlardan hazırlanan test numunelerinin antidiyabetik aktivite bulguları

Grup	Kan şekeri seviyesi (mg/dL) (Ort±SHO*)			
	Test numunesi uygulaması öncesi	Test numunesi uygulaması sonrası		
		1. saat (1. Fark**)	2. saat (2. Fark)	4. saat (3. Fark)
Kontrol (%1 Tween 80)	377,60±43,86	486,60±32,61 (32,84±9,29)	481,60±42,76 (35,02±20,51)	397,80±90,86 (12,15±28,90)
Karışım A 50 mg/kg	327,00±33,77	463,60±36,68 (43,72±7,87)	461,20±21,27 (45,68±12,20)	407,80±35,00 (27,58±11,60)
Karışım A 100 mg/kg	297,20±45,10	389,40±35,92 (36,63±10,33)	391,80±48,26 (37,85±20,68)	349,60±61,34 (20,65±23,91)
Karışım B 50 mg/kg	354,00±26,95	404,00±32,05 ^b (15,20±7,36)	482,20±17,59 (40,13±13,70)	419,00±18,72 (21,35±10,92)
Karışım B 100 mg/kg	301,00±53,22	355,40±54,50 (19,80±5,44)	392,00±46,73 (35,30±10,13)	271,20±40,75 (-6,71±9,98)
Karışım C 50 mg/kg	251,40±16,38	294,20±26,19 ^b (16,28±3,05)	337,60±30,67 (33,58±4,91)	228,20±29,01 (-10,40±7,02)
Karışım C 100 mg/kg	305,60±38,58	444,40±16,13 ^{def} (52,13±13,47)	412,60±13,76 (41,53±13,21)	359,20±14,70 (22,72±10,52)
Karışım D 50 mg/kg	344,40±55,14	407,60±46,38 ^g (22,08±8,03)	394,40±58,37 (17,20±12,76)	321,80±64,09 (-2,96±18,71)
Karışım D 100 mg/kg	367,40±66,72	361,20±82,55 ^{abcegh} (-5,53±10,03)	384,40±81,88 ^b (2,68±12,69)	334,40±82,19 (-13,64±11,33)
Karışım E 50 mg/kg	355,80±40,60	396,20±55,11 ^{beg} (11,69±11,47)	357,40±64,89 ^{bdg} (1,03±18,05)	266,40±76,09 ^{bdg} (-27,33±19,57)
Karışım E 100 mg/kg	433,60±33,58	427,80±40,31 ^{abeg} (0,35±9,92)	377,40±58,70 ^{abcdefg} (-13,45±9,76)	311,20±85,49 ^{bdg} (-30,54±16,20)
Karışım F 50 mg/kg	438,00±33,45	445,00±18,41 ^{abeg} (3,06±5,36)	419,20±28,91 ^{bdg} (-1,98±9,28)	196,40±56,85 ^{abcdgh} (-51,07±15,45)
Karışım F 100 mg/kg	341,60±34,17	373,80±43,62 ^{beg} (9,06±5,27)	326,20±40,47 ^{bcdeg} (-2,99±11,17)	229,20±54,70 ^{bdg} (-30,33±16,58)

* : Ort±SHO: Ortalama ± Standart Hata Ortalaması.

** : 1. Fark: 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasındaki % fark.

2. Fark: 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki % fark.

3. Fark: 1. ölçüm ile 4. ölçüm arasındaki % fark.

^a : p<0,05 (kontrol grubu ile karşılaştırma).

^b : p<0,05 (Karışım A 50 mg grubu ile karşılaştırma).

^c : p<0,05 (Karışım A 100 mg grubu ile karşılaştırma).

^d : p<0,05 (Karışım B 50 mg grubu ile karşılaştırma).

^e : p<0,05 (Karışım B 100 mg grubu ile karşılaştırma).

^f : p<0,05 (Karışım C 50 mg grubu ile karşılaştırma).

^g : p<0,05 (Karışım C 100 mg grubu ile karşılaştırma).

^h : p<0,05 (Karışım D 50 mg grubu ile karşılaştırma).

Karışımlar uygulandıktan bir saat sonra 100 mg/kg Karışım D, 100 mg/kg Karışım E ve 50 mg/kg Karışım F uygulanan gruptaki farelerin açlık kan

şekerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). 1. saatin sonunda 100 mg/kg Karışım D uygulanan farelerin kan şekeri düzeylerinde meydana gelen azalmanın Karışım E ve Karışım F uygulanan farelerin kan şekeri düzeylerinde meydana gelen azalmadan daha fazla olması nedeniyle izolasyon çalışmalarına Karışım D ile devam edilmesi kararlaştırıldı.

G. aucheri toprak üstü kısımlarından sıvı-sıvı ekstraksiyonla elde edilen sulu ekstrenin fraksiyonlanmasıyla elde edilen ve aktivite gösterdiği bulunan Karışım D'den saflaştırma ve izolasyon çalışmaları sonrasında izole edilen iki bileşiğin yapılarının tayininden sonra antidiyabetik potansiyelleri araştırılmıştır. İzole edilen bileşiklerin kan şekeri düzeyi üzerindeki etkileri Çizelge 3.8'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.8. İzole edilen bileşiklerin antidiyabetik aktivite bulguları

Grup	Kan şekeri seviyesi (mg/dL) (Ort±SHO*)			
	Madde uygulaması öncesi	Madde uygulaması sonrası		
		1. saat (1. Fark**)	2. saat (2. Fark)	4. saat (3. Fark)
Kontrol (%1 Tween 80)	377,60±43,86	486,60±32,61 (32,84±9,29)	481,60±42,76 (35,02±20,51)	397,80±90,86 (12,15±28,90)
Madde A1 5 mg/kg	351,60±26,40	412,60±14,88 (18,92±6,04)	350,40±21,14 (1,23±7,60)	264,40±43,47 ^a (-21,32±15,71)
Madde A1 10 mg/kg	288,40±37,52	429,40±48,44 ^b (54,48±22,45)	404,20±47,21 ^b (42,84±14,17)	311,00±59,27 (6,72±12,23)
Madde A1 25 mg/kg	352,60±30,47	397,40±43,79 ^c (12,08±5,60)	330,60±56,48 ^{ac} (-6,98±13,36)	219,80±56,68 ^a (-38,17±16,01)
Madde U1 5 mg/kg	323,00±19,14	366,00±37,41 ^c (14,00±11,65)	364,60±47,35 (13,70±15,22)	301,80±57,77 ^{ab} (-7,22±16,06)
Madde U1 10 mg/kg	336,20±23,95	414,20±13,56 (24,85±6,23)	417,80±11,50 (26,42±8,11)	334,40±49,94 (-0,28±14,63)
Madde U1 25 mg/kg	334,80±30,92	365,40±45,76 ^c (7,94±4,90)	355,00±50,37 ^c (4,41±7,96)	287,20±52,90 ^{ab} (-16,54±10,59)

* : Ort±SHO: Ortalama ± Standart Hata Ortalaması.

** : 1. Fark: 1. ölçüm ile 2. ölçüm arasındaki % fark.

2. Fark: 1. ölçüm ile 3. ölçüm arasındaki % fark.

3. Fark: 1. ölçüm ile 4. ölçüm arasındaki % fark.

^a : $p<0,05$ (kontrol grubu ile karşılaştırma).

^b : $p<0,05$ (Madde A1 5 mg grubu ile karşılaştırma).

^c : $p<0,05$ (Madde A1 10 mg grubu ile karşılaştırma).

Maddeler uygulandıktan sonra hayvanların kan şekerleri dört saat boyunca takip edildiğinde, maddelerin her ikisinin de 5 mg/kg dozlarının 4. saatte açlık kan şekerinin düşürülmesi konusunda kontrol grubu ile anlamlı fark gösterdiği, ayrıca Madde A1'in 25 mg/kg dozunun 2. ve 4. saatte, Madde U1'in 25 mg/kg dozunun ise 4. saatte açlık kan şekerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşürdüğü tespit edildi ($p<0,05$).



4. TARTIŞMA

Doğal ürünlerin ve bitkilerin çeşitli hastalıkların belirtilerini hafifletmek için ilaç olarak kullanılmaları, insanlık tarihi kadar eskidir. Dolayısıyla etnobotanik farmakoloji insanın kendisi kadar eskidir (Chebbah ve ark., 2016). Günümüzde de birçok insan, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde önemli katkı sağladığı kanıtlanmış olan doğal kaynakları kullanmaktadır (Garritano ve ark., 2005). Dünyada olduğu gibi Türk halkı da yüzyıllardan beri bazı günlük hastalıkların tedavisi için bitkisel ilaçları kullanmaktadır.

Son yıllarda modern tıpta meydana gelen büyük ilerlemelere rağmen, bitkiler ve bitkisel ilaçlar tedavide halen önemli bir yer tutan doğal ve değerli bir kaynaktır (Bencherchar ve ark., 2017 ve Bontempo ve ark., 2013). Doğal ürünlerin, içeriklerindeki kimyasal çeşitlilik sebebiyle başarılı bir ilaç olma yolunda, sentetik ilaçlarla kıyaslandığında daha yüksek şansa sahip olduklarının anlaşılmasıyla birlikte, ilaç keşfinde doğal kaynaklı bileşiklere duyulan ilgi bir kez daha artmıştır (Harvey, 2008). Gelişmiş ülkelerde, bitkilerden hareketle saf bileşikler sentezlenmektedir (Bontempo ve ark., 2013).

Bitkiler üzerine yapılan araştırmalar, tarım ve çevre ile ilgili sorunların yanında sağlık alanındaki sorunlara yönelik çözüm yaklaşımlarını da desteklemektedir. Mevcut sağlık sistemleri, küresel ölçekte nüfusun yaşlanması ve artan obezite insidansı sebebi ile kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve kanser vakalarındaki artışla mücadele etmekte yetersiz kalacaktır (Rauter ve ark., 2010).

Günümüzde gıda maddelerinde bulunan biyolojik olarak aktif bileşiklere büyük ilgi gösterilmektedir (Rauter ve ark., 2010). Antioksidan, antibakteriyel, antiviral, analjezik, antispazmodik, nöroprotektif, sitostatik, antienflamatuvar gibi etkilere, bitkilerin içerdiği vitamin, flavonoid, terpenoid, karotenoid, fitoöstrojen vb. maddeler sebep olmaktadır (Calucci ve ark., 2003 ve Chebbah ve ark., 2016).

Diyabetin yüksek görülme sıklığı, değişken patogenezi, ilerleyici bir hastalık olması ve komplikasyonları sebebiyle bu hastalığa karşı etkili bir tedavi arayışı sürmektedir. Günümüzde bu hastalığa karşı tıbbi bitki kullanımını içeren tedaviler önerilmektedir. Hipoglisemik özellik gösteren tıbbi bitkilerin faydaları pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bitkilerle yapılan tedavilerde gözlenen antihiperglisemik etkiler genellikle, insülin sekresyonunun artırılması veya glikozun bağırsak emiliminin azaltılması suretiyle pankreas dokusunun performansında meydana gelen iyileşmeden kaynaklanmaktadır. Günümüzde diyabetli kişilerin sayısındaki artış tıp dünyasında ve halkta endişeyle karşılanmaktadır (Kooti ve ark., 2016). Bu nedenle özellikle doğal kaynaklı etken maddeler ile diyabet tedavisi konusunda yapılacak olan çalışmalar önem arz etmektedir.

Tez konusu olarak seçtiğimiz *Genista* cinsi Akdeniz çevresi ülkelerde halk arasında solunum yolu hastalıklarının tedavisi, kan şekerini düşürücü, ağrı kesici ve antienflamatuvar gibi amaçlarla kullanılmaktadır (Agelet ve Valles, 2003; Bouchouka ve ark., 2012 ve Edwards ve ark., 2006). Dünyada halk arasındaki kullanımından yola çıkılarak aynı ya da benzer etkin madde gruplarını taşıyan, ülkemizde yetişen ve üzerinde yeterli çalışma bulunmayan dört *Genista* türünün hipoglisemik aktivitesinin ve bu aktiviteden sorumlu bileşiklerin araştırılması önemli görülmüştür. Bu nedenle Türkiye’de yetişen *G. albida*, *G. aucheri*, *G. sessilifolia* ve *G. tinctoria* türleri çalışma konusu olarak seçilmiştir. Seçilen türlerin toprak üstü kısımlarından hazırlanan total ekstraktlardan hareketle biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama tekniği kullanılarak etkili bileşiklerin izolasyonu hedeflenmiş ve bu amaç doğrultusunda, önce ekstraktların, sonra da aktivite gözlenen fraksiyonların antidiyabetik potansiyelleri araştırılmıştır.

İnsüline bağımlı olmayan *diabetes mellitus* (tip 2 DM), insülin salınımında, insülin etkisinde veya her ikisinde meydana gelen kusurlardan kaynaklanan karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında bozulmaya neden olan, kronik hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalık grubu olarak tanımlanabilir (Scheen, 1997). Tip 2 DM, pankreatik β -hücreler tarafından insülinle birlikte eksprese edilen ve salgılanan bir protein olan IAPP’dan türetilen adacık amiloid

birikintileri ile ilişkili olan bir fonksiyon bozukluğudur (Jesus ve ark., 2014). Tip 2 diyabetli bireylerde, besin alımına bağlı birinci faz insülin yanıtı ciddi şekilde azalır veya yoktur ve bu durum gün boyunca sürekli olarak artmış tokluk glikoz seviyesi ile sonuçlanır (Parkin ve Brooks, 2002).

α -Glikozidaz aktivitenin inhibisyonu, tip 2 diyabetli bireylerde tokluk hiperglisemisine katkıda bulunan ve diyetle alınan karbonhidratların emilimini geciktirmede çok önemlidir. Ayrıca diyabetin yönetiminde de önemli bir mekanizmadır. Glikoz-6-fosfataz ise, glukoneogenez ve glikojenolizin son basamağını katalize eden enzimdir ve bunun inhibisyonu diyabetik hastalarda, hiperglisemiye kontrol etmek için son derece önemlidir (Batista ve ark., 2015).

Diyabete karşı birçok geleneksel bitkisel tedavi mevcuttur. Çok sayıda bitkinin hipoglisemik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir. Kan şekeri seviyesini azaltmak için bitkiler tarafından farklı mekanizmalar kullanılır: Glibenklamid gibi iyi bilinen sülfonilürelere benzer özellikler gösteren ve insülin hormonunun hepatik klirensini azaltanların yanı sıra, pankreatik β -hücrelerinden insülin salınımını uyararak normal hayvanlarda da hipoglisemiye neden olan bitkiler bulunmaktadır. Bunların yanında biguanidlere (metformin) benzer şekilde davranarak antihiperglisemik olmalarına rağmen, normal hayvanlarda hipoglisemiye neden olmayan bitkiler de vardır. Tokluk hiperglisemisinin azaltılması, glikozidaz gibi karbonhidrat hidrolize edici enzimlerin inhibe edilmesi sonucu bağırsaklardan glikoz emiliminin geciktirilmesi yoluyla sağlanır (Baali ve ark., 2014). Bu amaçla bazı tıbbi bitkilerden çeşitli α -glikozidaz inhibitörleri izole edilmiştir (Mohamed Sham Shihabudeen ve ark., 2011). Metformin benzeri aktiviteye sahip olan bitkiler glikoz taşıyıcılarının sayısını artırarak insülinin etkisini artırır, glikoneogenezi inhibe eder ve glikozun bağırsaktan emilimi azaltır ancak karaciğerdeki glikoz metabolizmasını artırır. β -bloker işlevi görerek ve glikoneogenez ile glikojenolizi uyardığı bilinen katekolaminlerin etkilerini inhibe ederek hipoglisemik aktivite gösterdiği bilinen bitkiler de bulunmaktadır (Syiem ve ark., 2002).

G. quadriflora'da gözlenen antidiyabetik etkinin, hidroksil radikal süpürücü aktiviteye sahip fitobileşikler içermesine bağlı olabileceği; başka bir etki mekanizması olarak ise hipoglisemik bileşikler olan glibenklamide benzer şekilde insülin salımını stimüle edici etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara dayanılarak, bitkinin içerdiği flavonoidlerin α -glikozidaz inhibitör etkiye ve tokluk hiperglisemisinin kontrolüne katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu bitki aynı zamanda karaciğer glikojeninin tükenmesini de önlemiştir. Bunun sebebi ise muhtemelen bitki ekstresinin, glikojen sentaz sistemini aktive eden β -hücrelerinden insülin salınımını uyarmasından kaynaklanmaktadır (Baali ve ark., 2014).

Antidiyabetik aktivite çalışmalarında kan şekeri ölçümü için kullanılan her bir strip, *Aspergillus niger*'den elde edilen glikoz oksidaz enzimi içerecek şekilde üretilmiştir. Stripin ucundaki kan toplama haznesine kan örneği dokundurulur ve glukonik asit üretmek için glikoz oksidasyonunu katalize edecek glikoz oksidazın bulunduğu yere otomatik olarak emilir. Reaksiyon sırasında iletken madde elektronları elektroda iletir ve akım oluşturur. Akımın miktarı kandaki glikoz miktarı ile paraleldir. Glikoz yoğunluğu şeker ölçüm cihazı tarafından otomatik olarak ölçülür ve ekrana yansıtılır.

Çalışma konusu olarak seçilen dört farklı *Genista* türünün (*G. albida*, *G. aucheri*, *G. sessilifolia* ve *G. tinctoria*) toprak üstü kısımlarından antidiyabetik potansiyel açısından en etkili olanını tespit etmek amacıyla öncelikle tüm türlerin metanollü total ekstresi hazırlanarak antidiyabetik aktiviteleri değerlendirildi.

Elde edilen dört farklı bitki ekstresinin antidiyabetik aktivite test sonuçları değerlendirildiğinde 100 mg/kg dozda *G. sessilifolia* ve *G. tinctoria* ekstrelerinde daha yüksek oranda aktivite gözlenmesine karşın, *G. aucheri* ekstresinde hem 100 hem de 200 mg/kg dozlarında istatistiksel olarak anlamlı bir aktivite gözlendiği tespit edilmiştir (Çizelge 3.5). *G. sessilifolia* ve *G. tinctoria* ekstrelerinin 100 mg/kg'lık dozlarında hipoglisemik etki gözlenirken 200 mg/kg'lık dozlarında etki

gözlenmemesi durumu şöyle yorumlanmıştır: *G. sessilifolia* ve *G. tinctoria* ekstralarının 200 mg/kg dozunun etkisiz bulunması, bu dozun hayvanlar için oldukça yüksek olabileceği, bu nedenle vücudun istenen hipoglisemik cevabı verecek takatinin kalmadığı şeklinde açıklanmıştır. Bu nedenle *G. aucheri* ekstresinin daha güvenli olabileceği düşünülmüştür.

İlk aşama antidiyabetik aktivite çalışmaları sonunda çalışılan tüm dozlardan elde edilen sonuçlar dikkate alındığında en iyi ve güvenli aktiviteye sahip ekstrenin *G. aucheri* olduğu görülmüştür. Bu nedenle aktif bileşiklerin izolasyon çalışmalarına bu ekstre ile devam edilmesine karar verilmiştir.

Antidiyabetik aktivite testlerinin sonuçlarına göre en iyi etkinin gözleendiği *G. aucheri* toprak üstü kısımlarının metanol ekstresi, biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama amacıyla, farklı polaritelerdeki çözücülerle sıvı-sıvı ekstraksiyona tabi tutulmuş ve elde edilen dört farklı polaritedeki ekstrenin biyolojik aktiviteleri test edilmiştir. Uygulanan hiçbir ekstre, 1. saatin sonunda kan şekeri düzeyinde azalmaya neden olmamıştır. Ancak ölçüm zamanları yönünden sulu ekstrenin anlamlı farklılığa yol açtığı tespit edilmiştir. 200 mg/kg dozundaki sulu ekstre, 4. saatin sonunda, başlangıca kıyasla kan şekeri düzeyinde anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur (Çizelge 3.6).

Biyolojik aktivite testlerinin sonuçlarına göre en yüksek etki gözlenen *G. aucheri* toprak üstü kısımlarını sulu ekstresinden aktif bileşiklerin izolasyonu amacıyla ekstre kolon kromatografisine tabi tutulmuş ve elde edilen fraksiyonlar kromatografik profilleri benzeyen bileşikler bir arada olacak şekilde altı fraksiyon (A-F) halinde birleştirilmiştir. Bu fraksiyonlar biyolojik aktivite testleri ile yeniden test edilerek etkiye sebep olan bileşiklerin hangi fraksiyon grubunda yer aldığı tespit edilmiştir. Fraksiyonlar uygulandıktan bir saat sonra Karışım D adı verilen fraksiyonun 100 mg/kg dozda uygulandığı farelerin açlık kan şekerlerinin, diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (Çizelge 3.7).

Biyolojik aktivite sonuçları değerlendirildiğinde *G. aucheri*'den elde edilen Karışım D'nin en iyi antidiyabetik potansiyele sahip fraksiyon olduğu ve saf maddelerin izolasyonu işlemine bu fraksiyondan hareketle devam edilmesinin uygun olduğu düşünülmüştür.

Fraksiyonlar arasında en yüksek biyolojik aktivitenin gözleendiği karışım olan D'den hareketle çeşitli kromatografik yöntemler kullanılarak saf bileşikler izole edilmiştir. İzole edilen bileşiklerin yapıları LC/MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve iki boyutlu NMR teknikleri (DEPT, HMBC, HSQC, NOESY, COSY, TOCSY) yardımıyla tayin edilmiştir.

Yapı tayini çalışmaları sonunda aktif fraksiyonlardan izole edilen bileşiklerin spartein N-16 oksit ve anagirin bileşikleri olduğu belirlenmiştir.

Biyolojik aktivite çalışmaları, izole edilen iki bileşik üzerinde gerçekleştirilen antidiyabetik aktivite çalışması ile tamamlanmıştır. İzole edilen bileşikler farelere uygulandıktan sonra hayvanların kan şekerleri dört saat boyunca takip edildiğinde her iki maddenin de 5 ve 25 mg/kg dozlarının 4. saatin sonunda açlık kan şekerinin düşürülmesi konusunda kontrol grubu ile anlamlı fark gösterdiği tespit edilmiştir (Çizelge 3.8).

Elde ettiğimiz sonuçlarda *G. aucheri* bitkisinin total ekstresinin aktivitesinin, alt fraksiyonların aktivitesine kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum, bitkide gözlenen aktiviteye içeriğindeki bileşiklerin sinerjik etkisinin yol açtığını düşündürmektedir.

Bitkiler dünya çapında geleneksel olarak diyabet tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. Bitkilerin biyolojik olarak aktif, antidiyabetik özelliklere sahip çeşitli bileşikler sentezlediği bilinmektedir (Bharti ve ark., 2018).

Fabaceae familyası bitkilerinde kinolizidin alkaloitlerinin bol miktarda bulunduğu bilinmektedir. Bu tip alkaloitler, herbivorlara ve patojen mikroorganizmalara karşı kimyasal bir savunma rolü oynamaktadır (Erdemoğlu ve ark., 2007).

Çalışmamızda en aktif fraksiyondan izole edilen iki bileşiğin yapısı, kinolizidin alkaloitlerinden spartein N-16 oksit ve anagirin olarak belirlenmiştir (Şekil 3.10, 3.12).

Daha önce yapılmış çalışmalarda *Genista* türlerinden veya başka bitkilerden elde edilen bu bileşiklerin veya diğer kinolizidin alkaloitlerinin hipoglisemik aktivitenin yanında çok çeşitli aktiviteler sergilediği belirtilmektedir.

Kinolizidin alkaloitleri asetilkolin reseptörlerini ve iyon kanallarını etkiler (Wink, 2015). Yapılan biyolojik aktivite çalışmaları antienflamatuvar, antifibröz, antitümör, antiviral ve antinosiseptif etkiye sahip olanların yanı sıra gastrointestinal kanama ve cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılan kinolizidin alkaloitlerinin varlığını göstermiştir.

Aralarında hipoglisemik aktivitenin de bulunduğu çeşitli biyolojik etkilerin kaynağını kinolizidin alkaloitlerine bağlayan pek çok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birinde *G. tenera* toprak üstü kısımlarında bulunan alkaloitler GK-KS ile incelenmiş ve majör alkaloitlerinin, hipoglisemik aktivitesi bulunduğu bilinen kinolizidin alkaloitleri olduğu bildirilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada da sparteinin hipoglisemik aktivite gösterdiği bulunmuştur (Martins ve ark., 2005). *Lupinus* türlerinin tohumları insülin salınımını arttırarak glikoz seviyesini düşürücü özelliği nedeniyle ilaç geliştirilmesi için ümit vaat edici kinolizidin alkaloitleri içermektedir (García López ve ark., 2004). Acı bakladan elde edilen kinolizidin alkaloitlerinin hipoglisemik aktivitesi yapılan başka çalışmalarla da gösterilmiştir. Kinolizidin alkaloitlerinde gözlenen hipoglisemik aktivitenin reaksiyon mekanizmasının sülfonilüre ilaçlarınıninkine benzer olduğu düşünülmektedir (Subramoniam, 2016).

Kinolizidin alkaloitlerinin hipoglisemik etkileri yapılan birçok çalışma ile kanıtlanmış durumdadır. Elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile uyumludur.

Yapılan bir çalışmada bir kinolizidin alkaloitü olan 2-tionosparteinin diyabetik olmayan ve streptozotosinle indüklenen diyabetik sıçanlardaki hipoglisemik etkileri incelenmiştir. Deneysel diyabet modelinde beta hücrelerinin salgılama fonksiyonunda meydana getirilen bozulma, tip 2 *diabetes mellitus* ile ilişkilendirilmiştir. 8,6 mg/kg'lık dozda tek bir intraperitoneal 2-tionosparteın enjeksiyonu, uygulamadan 90 ve 120 dakika sonra diyabetik sıçanlarda kan glikoz seviyelerini düşürmüş ve referans madde olarak kullanılan glibenklamid ve sparteine benzer düzeyde hipoglisemik etki göstermiştir (Bobkiewicz-Kozłowska ve ark., 2007).

Yapılan bir başka çalışmada anagirin gibi kinolizidin-2-on halkasına sahip bileşiklerin hipoglisemik potansiyelleri bulunduğu gösterilmiştir (Gushiken ve ark., 2016). Çalışmamızda elde ettiğimiz biyolojik aktivite sonuçları ve literatür bilgisi de izole ettiğimiz kinolizidin alkaloitlerinin etkiye katkıda bulunan en önemli bileşikler olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Sparteın N-16 oksit, ilk kez *Lygos raetam* var. *sarcocarpa*'dan izole edilmiş olup yapısını açıklayan birkaç yayın dışında üzerinde yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamıştır (Abdel-Halim ve ark., 1997). Sparteinin ise hem insan hem de hayvan modellerinde denenmiş pek çok farmakolojik özelliği bulunmaktadır. Örneğin, kardiyovasküler sistemde ventriküler taşikardi ve fibrilasyon sıklığını azaltarak ve kalp atım hızı ile kan basıncını azaltmak suretiyle antiaritmik aktivite (sınıf 1a antiaritmik ajan) gösterdiği bulunmuştur. Sparteinin biyolojik özellikleri arasında gangliyon blokajı ve antimuskarinik etkilerin dahil olduğu otonom sinir sistemi üzerindeki etkiler de bulunmaktadır. Spartein merkezi sinir sisteminde lokomotor aktiviteyi azaltır, hafif analjezik, depresan ve lokal anestezik etkiye sahip olmakla birlikte bu bileşiğin kısa süreli hafıza veya öğrenme üzerine hiçbir etkisi olmadığı ve davranışlarda veya EEG aktivitesinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı

gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda yapılan bir çalışmayla sparteinin antikonvülsan etkisi ve olası etki mekanizması açıklanmıştır. Spartein pankreasta insülin ve glukagon salınımını indükler ve hipoglisemik etki gösterir. Bunlara ek olarak spartein uterus kasılmalarını indüklemek için kullanılmış, diüretik ve antienflamatuar etkiler sergilediği bildirilmiştir (Pothier ve ark., 1998 ve Villalpando-Vargas ve Medina-Ceja, 2016). Ayrıca spartein diyabetle ilişkili DNA hasarına karşı koruyucu aktivite göstermiştir (Farghaly ve Hassan, 2012). Sparteinin *S. aureus*, *Bacillus subtilis* ve *B. thuringiensis*'e karşı bakterisit benzeri aktivite gösterdiği bulunmuştur (De la Vega ve ark., 1996).

Yapılan önceki çalışmalarda Türkiye'de yetişen *Genista* türlerinin hemen hepsinde anagirin bulunduğu rapor edilmiştir. Bazı kinolizidin alkaloidlerinin toksisitelerinin bilinmesine rağmen, son zamanlarda anagirin içeren bitki toksinlerinin biyomedikal uygulamaları rapor edilmiştir. Anagirin nematosidal ve antikolinesteraz inhibe edici aktivitelerinin yanında ruminantlarda teratojenik etkisinin bulunduğu da bildirilmiştir (Erdemoğlu ve ark., 2009; Martins ve ark., 2005 ve Matsuda ve ark., 1989). *Sophora flavescens*'ten izole edilen anagirin RSV'ye (Respiratuvar Sinsityal Virüs) karşı 10,4 µg/mL İK değeri ile güçlü antiviral aktiviteye sahiptir (Ma ve ark., 2002). Ancak yine de yan etkileri önlemek için kinolizidin alkaloidlerinin düşük konsantrasyonlarda kullanılması gerektiği vurgulanmalıdır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Türkiye’de yetişen *Genista* türleri üzerinde yapılan çalışmaların daha çok fitokimya ve botanik alanında yapılmış çalışmalar olduğu görülmektedir. Bu çalışmalar sonucunda cinsin taksonomisine katkıda bulunulmuş ve kimyasal içerikleri büyük ölçüde aydınlatılmıştır ancak içerdikleri aktif bileşiklerden kaynaklanabilecek biyolojik aktivitelere yönelik yeterli çalışma yapılmamıştır.

Türkiye’de halk arasında çeşitli amaçlarla kullanımı bulunan ve üzerinde sınırlı biyoaktivite çalışması olan ya da henüz çalışılmamış türler çalışma konumuz olarak seçilmiştir.

Yapılan biyoaktivite çalışmaları ışığında Türkiye’de yetişmeyen bazı *Genista* türlerinin antidiyabetik potansiyelleri kanıtlanmış olup ülkemizde yetişen türler üzerinde yapılan çalışmalar antimikrobiyal, antioksidan ve antitümör aktiviteler ile kısıtlıdır. Bu bağlamda, çalıştığımız türler üzerinde antidiyabetik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama çalışması ilk kez tarafımızdan yapılmıştır.

Dünyada halk arasında hipoglisemik olarak kullanımı bulunan ve etkinliği kanıtlanmış *Genista* türleri bulunmasına karşın ülkemizde yetişen türler üzerinde yapılmış biyolojik aktivite testleri ve aktif olan türün ekstresinden başlayarak etkiden sorumlu saf madde izolasyonuna kadar giden böyle bir çalışmanın olmaması, çalışmamızın kapsamlı orijinalliğini göstermektedir.

Yapılan bu çalışma ile, seçilen dört tür arasından, *G. aucheri*’nin toprak üstü kısımlarından biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlama tekniği ile iki bileşik izole edilmiştir. Bu bileşiklerin yapı tayinleri sonucunda, spartein N-16 oksit ve anagirin oldukları tespit edilmiştir. Hazırlanan ekstraların, fraksiyonların ve izole edilen bileşiklerin allokstanla diyabet oluşturulmuş fareler üzerindeki antidiyabetik potansiyelleri tayin edilmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalar gerek diğer *Genista* türlerinin gerekse kinolizidin alkaloidlerinin antidiyabetik potansiyellerinin bulunduğunu göstermektedir. Deneyler sonucunda elde ettiğimiz bulgular ve literatür verileri, çalışma konusu olarak seçtiğimiz *G. aucheri* toprak üstü kısımlarının hipoglisemik etki amacıyla kullanılabilmesini göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçlarda fraksiyonların aktivitesinin, ekstrenin aktivitesi ile kıyaslandığında daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum, bitkinin aktivitesinin, içerdiği bileşiklerin sinerjik etkisinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalar diğer *Genista* türlerinin de aynı ya da benzer etkileri olabileceğini düşündürmekte ve ekstrede gözlenen aktivitenin mekanizmasının aydınlatılması yolunda yapılacak çalışmaların önemine işaret etmektedir. Yeni geliştirilecek ilaçlara kaynak oluşturulması açısından bu doğrultuda yapılacak çalışmaların artırılması gerekmektedir.

ÖZET

Türkiye'de Yetişen Bazı *Genista* L. Türlerinin Taşıdığı Antidiyabetik Etkili Bileşiklerin Araştırılması

Bu çalışmada, ülkemizde yetişen 15 taksonu bulunan ve bazı türleri halk arasında tedavi amaçlı kullanılan *Genista* cinsine ait dört tür seçilmiş ve seçilen türlerden biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlama yöntemi kullanılarak etkili bileşiklerin izolasyonu amaçlanmıştır.

Bu amaç doğrultusunda, araştırma konusu olarak seçilen *G. albida*, *G. aucheri*, *G. sessilifolia* ve *G. tinctoria* türlerinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanollü total ekstrelerin antidiyabetik etkileri test edildi. Antidiyabetik aktivite tayini için alloksanla diyabet oluşturulan farelerin kan şekeri düzeylerinde meydana gelen azalmanın değerlendirildiği bir yöntem kullanıldı. Test edilen türler arasında antidiyabetik potansiyeli en yüksek olan *G. aucheri* total ekstresinden sıvı-sıvı fraksiyonlama metodu ile sıralı olarak hazırlanan *n*-hekzan, kloroform, etil asetat ve sulu ekstrelerin antidiyabetik etkileri tekrar incelendi. Hazırlanan ekstreler arasında antidiyabetik potansiyeli en yüksek olan sulu ekstre, etkili bileşiklerin izolasyonu için kolon kromatografisi ile fraksiyonlarına ayrıldı. Elde edilen fraksiyonların biyolojik aktivite sonuçları değerlendirildi ve aktif olduğu tespit edilen fraksiyonda izolasyon ve saflaştırma işlemlerine devam edildi.

Aktivite tayini sonrasında saflaştırılmasına karar verilen fraksiyon, kolon kromatografisi ve preparatif ince tabaka kromatografisi gibi kromatografik yöntemlerden yararlanılarak saflaştırıldı ve aktif bileşikler, aktif fraksiyondan izole edildi. İzole edilen iki bileşiğin yapı tayinleri çeşitli spektroskopik yöntemler yardımıyla gerçekleştirildi ve izole edilen bileşiklerin spartein N-16 oksit ve anagirin olduğu tespit edildi. Elde edilen saf bileşiklerin de antidiyabetik aktiviteleri test edildi.

Çalışmada, seçilen dört *Genista* türünün toprak üstü kısımlarının metanol ekstrelerinden hareketle, aktivitesi en yüksek olan tür/ekstre/fraksiyonlar takip edilerek ileri saflaştırma ve izolasyon aşamasına geçildi. Biyoaktivite yönlendirmeli olarak yapılan fraksiyonlama sonrasında elde edilen iki bileşiğin (spartein N-16 oksit ve anagirin) ekstreten daha düşük aktivite gösterdiği tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: Antidiyabetik Aktivite, Biyoaktivite Yönlendirmeli Fraksiyonlama, *Genista*, İzolasyon, Kinolizidin Alkaloidleri.

SUMMARY

Investigation of Antidiabetic Activity of Some *Genista* L. Species Growing in Turkey

In this study, four species of the genus *Genista*, which is represented by 15 taxa in Turkey and is used as folk medicine, were selected and it is aimed to isolate bioactive compounds by using bioactivity guided fractionation.

For this purpose, antidiabetic effects of total methanol extracts prepared from the aerial parts of the selected species, namely *G. albida*, *G. aucheri*, *G. sessilifolia*, and *G. tinctoria* were tested. For antidiabetic assay, an alloxan-induced diabetic mice test model were used to evaluate the decrease in blood glucose levels. *G. aucheri* total extract, which had the highest antidiabetic potential among the tested species, was successively fractionated by the liquid-liquid method with *n*-hexane, chloroform, ethyl acetate, and water then the antidiabetic effects were re-examined. The aqueous extract, which was the extract with the highest antidiabetic potential among the extracts prepared, was fractionated by column chromatography to isolate the effective compounds. Biological activity of the fractions was assessed and further isolation and purification processes have been carried out in the active fraction.

The active fraction was purified using chromatographic techniques such as column chromatography and preparative thin layer chromatography then the active compounds were isolated from the active fraction. Structure elucidation of the two isolated compounds was performed by various spectroscopic methods. The isolated compounds were identified as sparteine N-16 oxide and anagyrine. Antidiabetic activities of isolated compounds were also tested.

Starting from the methanol extracts of the aerial parts of four different *Genista* species, the species/extract/fractions which were found to possess the best activity were subjected to further purification and isolation processes. The two compounds (sparteine N-16 oxide and anagyrine) which isolated through bioactivity guided fractionation technique, possessed lower activity than the extract.

Keywords: Antidiabetic Activity, Bioactivity Guided Fractionation, *Genista*, Isolation, Quinolizidine Alkaloids.

KAYNAKLAR

- ABDELGHANI D, OUMESSAD T, ATI S (2010). Phytochemical screening of *Genista numidica* and evaluation of antimicrobial activity of its extracts. *Journal of Biotechnology*, 150: 428.
- ABDEL-HALİM OB, FATTAH HA, HALİM AF, MURAKOSHI I (1997). (+)-Sparteine N-16-oxide, a lupin alkaloid from *Lygos raetam* var. *sarcocarpa*. *Acta Pharm Hung*, 67: 9–12.
- ABDEL-HALİM OB, ABDEL-FATTAH HA, HALAWWEISH FT, HALİM AF (2000). Isoflavonoids and alkaloids from *Spartidium saharae*. *Natural Product Sciences*, 6: 189–192.
- ADAMS M, BERSET C, KESSLER M, HAMBURGER M (2009). Medicinal herbs for the treatment of rheumatic disorders-A survey of European herbals from the 16th and 17th century. *Journal of Ethnopharmacology*, 121: 343–359.
- AGELET A, VALLÈS J (2003). Studies on pharmaceutical ethnobotany in the region of Pallars (Pyrenees, Catalonia, Iberian Peninsula). Part III. Medicinal uses of non-vascular plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 84: 229–234.
- ALAN B (2009). *Genista sandrasica* Hartwig & Strid Bitkisinin Genistein ve Daidzein Yönünden Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- ALIEVA SA (1977). Flavonoids of *Genista transcaucasica*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 1: 113–114.
- ALTINKAYA EA (2020). Türkiye'de Yetişen Bazı *Genista* L. Türlerinin Kimyasal İçeriklerinin ve Antioksidan Etkilerinin Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- ÁLVAREZ DEL PINO MC, HERVÁS G, MANTECÓN ÁR, GIRÁLDEZ FJ, FRUTOS P (2005). Comparison of biological and chemical methods, and internal and external standards, for assaying tannins in Spanish shrub species. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 85: 583–590.
- ANISZEWSKI T (2007). Alkaloid Chemistry. In: *Alkaloids - Secrets of Life: Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role*. 1st Ed., Ed.: Aniszewski, T., Elsevier B.V. 61–139.
- ARONSON JK (2016). Sparteine. In: *Meyler's Side Effects of Drugs*. 16th Ed., Ed.: Aronson, J.K., Elsevier. p: 64.
- ARTAMONOVA NA, NIKONOV GK, NUSIPBEKOVA K, NOSUL'CHAK VA (1987). Flavonoids of the seeds of *Genista aetnensis*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 5: 756–757.
- ATI S, SALIMA B, WARDA B (2017). Phytochemical study of three endemic brooms in Algeria: *Genista numidica* Spach, *Genista ferox* Poiret and *Genista tricuspidata* Desf. *International Journal of Biosciences*, 11: 178–183.

- BAALI N, BELLOUM Z, AMEDDAH S, MENAD A, BENAYACHE F, BENAYACHE S (2014). Flavonoids screening and hypoglycemic effect of *Genista quadriflora* Munby in alloxan-induced diabetic rats. *Der Pharmacia Lettre*, **6**: 194–200.
- BAALI N, BELLOUM Z, BAALI S, CHABI B, PESSEMEMESSE L, FOURET G, AMEDDAH S, BENAYACHE F, BENAYACHE S, FEILLET-COUDRAY C, CABELLO G, WRUTNIAK-CABELLO C (2016). Protective activity of total polyphenols from *Genista quadriflora* Munby and *Teucrium polium geyrii* Maire in acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Nutrients*, **8**: 1-20.
- BAKIŞ Y, BABAÇ MT, USLU E (2011). Updates and improvements of Turkish Plants Data Service (TUBIVES). *6th International Symposium on Health Informatics and Bioinformatics (HIBIT)*, 136-140.
- BATISTA D, FALÉ PL, SERRALHEIRO ML, ARAÚJO ME, MADEIRA PJA, BORGES C, TORRAL I, GOULART M, JUSTINO J, MARTINS A, RAUTER AP (2015). New in vitro studies on the bioprofile of *Genista tenera* antihyperglycemic extract. *Natural Products and Bioprospecting*, **5**: 277–285.
- BELLO R, BARRACHINA MD, MARTINEZ-CUESTA MA, ESPLUGUES J, PRIMO YUFERA E (1995). Pharmacological screening of the methanol and dichloromethanol extracts of *Genista patens*. *Phytotherapy Research*, **9**: 495-499.
- BENAYACHE F, D'AMBOLA M, COTUGNO R, CHAUCHE M, BENAYACHE S, BENAYACHE F, BRACA A, DE TOMMASI N (2018). A new triterpene glucoside from *Genista numidica*. *Natural Product Communications*, **9**: 1101-1104.
- BENCHERCHAR I, DEMİRTAS I, ALTUN M, GÜL F, SARRI D, BENAYACHE F, BENAYACHE S, MEKKIOU R (2017). HPLC analysis, anti-oxidant activity of *Genista ferox* and its antiproliferative effect in HeLa cell line. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, **12**: 260–267.
- BERTOLI A, LOI MC, NOCCIOLI C, MAXIA L, MOONEN AC, PISTELLI L (2015). Volatile constituents as complementary tools to characterize seven sardinian *Genista* species. *Biochemical Systematics and Ecology*, **62**: 82–90.
- BHARTI SK, KRISHNAN S, KUMAR A, KUMAR A (2018). Antidiabetic phytoconstituents and their mode of action on metabolic pathways. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, **9**: 81–100.
- BİRİNCİ YİLDİRİM A, PEHLİVAN KARAKAS F, UCAR TURKER A (2012). *In vitro* antibacterial and antitumor activities of some medicinal plant extracts, growing in Turkey. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 616-624.
- BOBKIEWICZ-KOZŁOWSKA T, DWORACKA M, KUCZYŃSKI S, ABRAMCZYK M, KOLANOŚ R, WYSOCKA W, GARCIA LOPEZ PM, WINIARSKA H (2007). Hypoglycaemic effect of quinolizidine alkaloids - lupanine and 2-thionosparteine on non-diabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, **565**: 240–244.
- BONTEMPO P, RIGANO D, DOTO A, FORMISANO C, CONTE M, NEBBIOSO A, CARAFA V, CASERTA G, SICA V, MOLINARI AM, ALTUCCI L (2013). *Genista sessilifolia* DC. extracts induce apoptosis across a range of cancer cell lines. *Cell Proliferation*, **46**: 183–192.
- BORGES C, MARTINHO P, MARTINS A, RAUTER AP, ALMOSTER FERREIRA MA (2001). Structural characterisation of flavonoids and flavonoid-*O*-glycosides extracted from *Genista tenera* by fast-atom bombardment tandem mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, **15**: 1760–1767.

- BOSCHIN G, RESTA D (2013). Alkaloids Derived from Lysine: Quinolizidine (a Focus on Lupin Alkaloids). In: *Natural products: Phytochemistry, botany and metabolism of alkaloids, phenolics and terpenes*, Ed.: Ramawat, K.G., Mérillon, J.M., Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 381–403.
- BOUBEKRI N, BELLOUM Z, BOUKAABACHE R, AMRANI A, KAHOUL N, HAMAMA W, ZAMA D, BOUMAZA O, BOURICHE H, BENAYACHE F, BENAYACHE S (2014a). *In vivo* anti-inflammatory and *in vitro* antioxidant activities of *Genista quadriflora* Munby extracts. *Der Pharmacia Lettre*, **6**: 1-7.
- BOUBEKRI N, BOUKAABACHE R, AMRANI A, BELFARHI L, ZAMA D, BOUMAZA O, BENAYACHE F, BENAYACHE S (2014b). Hepatoprotective effect of *Genista quadriflora* Munby extract against ethanol induced toxicity. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, **7**: 226-229.
- BOUCHOUKA EL, DJILANI A, BEKKOUCHE A (2012). Antibacterial and antioxidant activities of three endemic plants from Algerian Sahara. *Acta Scientiarum Polonorum, Technologia Alimentaria*, **11**: 61–65.
- BOUKAABACHE R, BOUBEKRI N, BOUMAZA O, MEKKIOU R, SEGHIRI R, SARRI D, ZAMA D, BENAYACHE F, BENAYACHE S (2013). Phytochemical study of ethyl acetate extract and antioxidant activity of *Genista quadriflora* (Fabaceae). *Der Pharmacia Lettre*, **5**: 56–59.
- BOUKAABACHE R, BOUMAZA O, MEKKIOU R, SEGHIRI R, BENAYACHE F, BENAYACHE S (2015). Preliminary phytochemical analysis and chemical constituents from *Genista aspalathoides* Lamk. ssp. *erinaceoides* (Lois.) M. (Fabaceae). *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, **6**: 551-554.
- BOULANOUAR B, ABDELAZIZ G, AAZZA S, GAGO C, MIGUEL MG (2013). Antioxidant activities of eight Algerian plant extracts and two essential oils. *Industrial Crops and Products*, **46**: 85–96.
- BOUMAZA O, MEKKIOU R, SEGHIRI R, SARRI D, BENAYACHE S, GARCIA VP, BERMEJO J, BENAYACHE F (2006). Flavonoids and isoflavonoids from *Genista tricuspidata*. *Chemistry of Natural Compounds*, **42**: 730-731.
- BOUMAZA O, MEKKIOU R, SEGHIRI R, BENAYACHE S, GARCIA VP, BERMEJO J, BENAYACHE F (2011). Secondary metabolites from chloroform extract of *Genista tricuspidata*. *Chemistry of Natural Compounds*, **47**: 277-278.
- BOUTAGHANE N, VOUTQUENNE-NAZABADIOKO L, HARAKAT D, SIMON A, KABOUCHE Z (2013). Triterpene saponins of *Genista ulicina* Spach. *Phytochemistry*, **93**: 176–81.
- BOUTAGHANE N, ALABDUL MAGID A, ABEDINI A, CAFFOLA A, DJEGHIM H, GANGLOFF SC, VOUTQUENNE-NAZABADIOKO L, KABOUCHE Z (2018). Chemical constituents of *Genista numidica* Spach aerial parts and their antimicrobial, antioxidant and antityrosinase activities. *Natural Product Research*, 1–7.
- BREMNER P, RIVERA D, CALZADO MA, OBÓN C, INOCENCIO C, BECKWITH C, FIEBICH BL, MUÑOZ E, HEINRICH M (2009). Assessing medicinal plants from South-Eastern Spain for potential anti-inflammatory effects targeting nuclear factor-Kappa B and other pro-inflammatory mediators. *Journal of Ethnopharmacology*, **124**: 295–305.

- BRUKWICK T, WYSOCKA W (2003). NMR spectra and geometry of epi N-oxides of sparteine and some of its derivatives in solution. *Journal of Molecular Structure*, **647**: 275–286.
- CALUCCI L, PINZINO C, ZANDOMENEGHI M, CAPOCCHI A, GHIRINGHELLI S, SAVIOZZI F, TOZZI S, GALLESCHI L (2003). Effects of γ -irradiation on the free radical and antioxidant contents in nine aromatic herbs and spices. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **51**: 927–934.
- CHEBBAH K, MARCHIONI E, MENAD A, MEKKIOU R, SARRI D, AMEDDAH S, BOUMAZA O, SEGHIRI R, BENAYACHE S, BENAYACHE F (2014). Preliminary phytochemical screening, analysis of phenolic compounds and antioxidant activity of *Genista cephalantha* Spach. (Fabaceae). *International Journal of Phytomedicine*, **6**: 360-368.
- CHEBBAH K, MARCHIONI E, SARRI D, MENAD A, MEKKIOU R, SEGHIRI R, BOUMAZA O, BENAYACHE S, BENAYACHE F (2016). HPLC-UV profile of *Genista ulicina* Spach. (Fabaceae) extracts and *in vitro* antioxidant activity. *International Journal of Phytomedicine*, **8**: 398-403.
- CHIGHIZOLA C, MERONI PL (2012). The role of environmental estrogens and autoimmunity. *Autoimmun Reviews*, **11**: A493-501.
- CHIOCCHIO I, MANDRONE M, SANNA C, MAXIA A, TACCHINI M, POLI F (2018). Screening of a hundred plant extracts as tyrosinase and elastase inhibitors, two enzymatic targets of cosmetic interest. *Industrial Crops and Products*, **122**: 498-505.
- CHRISTOV V, EVSTATIEVA L (2000). Alkaloid profile of Bulgarian species from genus *Genista*. *Comptes Rendus de l'Académie Bulgare des Sciences*, **53**: 25-28.
- CIEŚLA L, WAKSMUNDZKA-HAJNOS M (2009). Two-dimensional thin-layer chromatography in the analysis of secondary plant metabolites. *Journal of Chromatography A*, **1216**: 1035-1052.
- CURIR P, PASINI C, DOLCI M (1994). Detoxification of two *Genista monosperma* Lam. isoflavones by its parasite *Armillaria mellea* Vahl (Kuhn). *Acta Horticulturae*, **381**: 605-610.
- DAVIS PH, MILL RR, TAN K (1988). *Genista* L. In: *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Volume 10, Ed.: Davis, P.H., University Press, Edinburgh. 113.
- DE CORTES SÁNCHEZ M, ALTARES P, PEDROSA MM, BURBANO C, CUADRADO C, GOYOAGA C, MUZQUIZ M, JIMÉNEZ-MARTÍNEZ C, DÁVILA-ORTIZ G (2005). Alkaloid variation during germination in different lupin species. *Food Chemistry*, **90**: 347–355.
- DE LA VEGA R, GUTIERREZ MP, SANZ C, CALVO R, ROBREDO LM, DE LA CUADRA C, MUZQUIZ M (1996). Bactericide-like effect of *Lupinus* alkaloids. *Industrial Crops and Products*, **5**: 141–148.
- DİNÇ M, BAĞCI Y (2018). A new species of *Genista* sect. *Spartocarpus* (Fabaceae) from Karaman (Turkey). *Phytotaxa*, **371**: 49–54.
- DİNÇ M, KAYA A, DURAN A (2013). Seed morphology of some *Genista* taxa growing in Turkey. *Biological Diversity and Conservation*, **2**: 77–83.
- DURAN A, DURAL H (2003). *Genista vuralii* (Fabaceae), a new species from Turkey. *Annales Botanici Fennici*, **40**: 113–116.

- EDWARDS EL, RODRIGUES JA, FERREIRA J, GOODALL DM, RAUTER AP, JUSTINO J, THOMAS-OATES J (2006). Capillary electrophoresis-mass spectrometry characterisation of secondary metabolites from the antihyperglycaemic plant *Genista tenera*. *Electrophoresis*, **27**: 2164–2170.
- EKİM T, KOYUNCU M, VURAL M, DUMAN H, AYTAÇ Z, ADIGÜZEL N (2000). Türkiye Bitkileri Kırmızı Kitabı, Doğal Hayatı Koruma Derneği, Ankara.
- EL TOUNY LH, BANERJEE PP (2009). Identification of a biphasic role for genistein in the regulation of prostate cancer growth and metastasis. *Cancer Research*, **69**: 3695-3703.
- EL-SHAZLY A, SARG T, ATEYA A, ABDEL AZIZ E, WITTE L, WINK M (1996). Quinolizidine alkaloids from *Argyrobolium uniflorum*. *Pharmazie*, **51**: 768-772.
- ELÇİ B, ERİK S (2006). GÜDÜL (Ankara) ve çevresinin etnobotanik özellikleri. *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **26**: 57–64.
- ERDEMOĞLU N, OZKAN S, DURAN A, TOSUN F (2009). GC-MS analysis and antimicrobial activity of alkaloid extract from *Genista vuralii*. *Pharmaceutical Biology*, **47**: 81–85.
- ERDEMOĞLU N, OZKAN S, TOSUN F (2007). Alkaloid profile and antimicrobial activity of *Lupinus angustifolius* L. alkaloid extract. *Phytochemistry Reviews*, **6**: 197–201.
- ERDEMOĞLU N, TOSUN F, EROĞLU Y (2006). LC-MS analysis of daidzein in the Turkish *Genista* species. *Chemistry of Natural Compounds*, **42**: 517–19.
- ERDOĞAN ORHAN I, TOSUN F, TAMER U, DURAN A, ALAN B, KÖK AF (2011). Quantification of genistein and daidzein in two endemic *Genista* species and their antioxidant activity. *Journal of the Serbian Chemical Society*, **76**: 35–42.
- ERKEN K, ÖZZAMBAK ME (2014). *Genista lydia* Boiss. var. *lydia*'nın vejetatif çoğaltımı. *Bahçe*, **43**: 19–28.
- FAKİR H, KORKMAZ M, GÜLLER B (2009). Medicinal plant diversity of western Mediterranean region in Turkey. *Journal of Applied Biological Sciences*, **3**: 30–40.
- FARGHALY AA, HASSAN ZM (2012). Methanolic extract of *Lupinus termis* ameliorates DNA damage in alloxan-induced diabetic mice. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **16**: 126–132.
- FRUTOS P, HERVÁS G, RAMOS G, GIRÁLDEZ FJ, MANTECÓN AR (2002). Condensed tannin content of several shrub species from a mountain area in northern Spain, and its relationship to various indicators of nutritive value. *Animal Feed Science and Technology*, **95**: 215–226.
- GARCÍA LÓPEZ PM., DE LA MORA PG, WYSOCKA W, MAIZTEGUI B, ALZUGARAY ME, DEL ZOTTO H, BORELLI MI (2004). Quinolizidine alkaloids isolated from *Lupinus* species enhance insulin secretion. *European Journal of Pharmacology*, **504**: 139–142.
- GARRITANO S, PINTO B, GIACHI I, PISTELLI L, REALI D (2005). Assessment of estrogenic activity of flavonoids from Mediterranean plants using an *in vitro* short-term test. *Phytomedicine*, **12**: 143–147.
- GIACHI I, MANUNTA A, MORELLI I, PISTELLI L (2002). Flavonoids and isoflavonoids from *Genista morisii*. *Biochemical Systematics and Ecology*, **30**: 801–803.
- GIBBS PE (1968). *Genista* L. In: *Flora Europea*, Volume 2, Ed.: Tutin, T.G., Heywood, V.H., Burges, N.A., Moore, D.M., Valentine, D.H., Walters, S.M., Webb. D.A., Cambridge University Press, Cambridge. 94–100.

- GIBBS PE (1970). *Genista* L. In: *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Volume 3, Ed.: Davis, P.H., University Press, Edinburgh. 24-32.
- GOLEBIEWSKI WM, SPENSER ID (1984). ²H-NMR spectroscopy as a probe in the stereochemistry of biosynthetic reactions: The biosynthesis of lupanine and sparteine. *Journal of the American Chemical Society*, **106**: 7925-7927.
- GREINWALD R, BACHMANN P, WITTE L, CZYGAN F-C (1990). Cytisine-12-carboxy-ethylester, a quinolizidine alkaloid from *Laburnum watereri* and its occurrence in the Leguminosae. *Phytochemistry*, **29**: 3553–3554.
- GREINWALD R, CANTO P, BACHMANN P, WITTE L, CZYGAN F-C (1990). Distribution and taxonomic significance of alkaloids in the *Genista cinerea* agregat. *Biochemical Systematics and Ecology*, **20**: 75-81.
- GREINWALD R, VAN RENSEN I, VEIT M, CANTO P, WITTE L (1995). A chemical dichotomy in quinolizidine alkaloid accumulation within the section *Spartioides* of the genus *Genista* (Fabaceae: Genisteae). *Biochemical Systematics and Ecology*, **23**: 89-97.
- GREYDANUS DE, AGANA M, KAMBOJ MK, SHEBRIN S, SOARES N, EKE R, PATEL DR (2018). Pediatric obesity: Current concepts. *Disease-a-Month*, **64**: 98-156.
- GUARRERA PM, LUCIA LM (2007). Ethnobotanical remarks on central and southern Italy. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, **3**: 1–11.
- GUETTAF S, ABIDLI N, KARICHE S, BELLEBCIR L, BOURICHE H (2016). Phytochemical screening and antioxidant activity of aqueous extract of *Genista saharae* (Coss. & Dur.). *Der Pharmacia Lettre*, **8**: 50–60.
- GUPTA R (2017). *Reproductive and Developmental Toxicology*, 2nd Edition, Academic Press.
- GUSHIKEN LF, BESERRA FP, ROZZA AL, BÉRGAMO PL, BÉRGAMO DA, PELLIZZON CH (2016). Chemical and biological aspects of extracts from medicinal plants with antidiabetic effects. *The Review of Diabetic Studies*, **13**: 96–112.
- GÜLEN İŞGÖR F (2006). *Genista* L. Cinsinin (Leguminosae) Polen Morfolojisinin Işık ve Taramalı Elektron Mikroskoplarında Karşılaştırmalı İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- GÜNER A (2012). *Genista* L. In: Türkiye bitkileri listesi (damarlı bitkiler), Ed.: Güner, A., Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları. 462-463.
- GÜZEL Y, GÜZELŞEMME M, MİSKİ M (2015). Ethnobotany of medicinal plants used in Antakya: A multicultural district in Hatay Province of Turkey". *Journal of Ethnopharmacology*, **174**: 118-152.
- HAKKI EE, DOĞAN B, DURAN A, MARTIN E, DINC M (2010). Phylogenetic relationship analysis of *Genista* L. (Fabaceae) species from Turkey as revealed by inter-simple sequence repeat amplification. *African Journal of Biotechnology*, **9**: 2627–2632.
- HANGANU D, OLAH N-K, BENEDEC D, MOCAN A, CRISAN G, VLASE L, POPICA I, ONIGA I (2016). Comparative polyphenolic content and antioxidant activities of *Genista tinctoria* L. and *Genistella sagittalis* (L.) Gams (Fabaceae). *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, **29**: 301-307.

- HANGANU D, VLASE L, OLAH N (2010). Phytochemical analysis of isoflavons from some Fabaceae species extracts. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj*, **38**: 57-60.
- HARBORNE JB (1969). Chemosystematics of the Leguminosae. Flavonoid and isoflavonoid patterns in the tribe Genisteeae. *Phytochemistry*, **8**: 1449–1956.
- HARVEY AL (2008). Natural products in drug discovery. *Drug Discovery Today*, **13**: 894-901.
- HOWARD AS, MICHAEL JP (1986). The Alkaloids, Volume 28, Ed.: Brossi, A., Academic Press, London. 183-308.
- HUDAIB M, MOHAMMAD M, BUSTANJI Y, TAYYEM R, YOUSEF M, ABUIRJEIE M, ABURJAI T (2008). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Jordan, Mujib Nature Reserve and surrounding area. *Journal of Ethnopharmacology*, **120**: 63-71.
- JANKA V (1859). *Genista mayeri*. *Österreichische Botanische Zeitschrift*, **9**: 41–43.
- JASIEWICZ B (2008). NMR and DFT studies of bis-quinolizidine complexes with LiClO₄ and LiCl. *Journal of Molecular Structure*, **875**: 9–16.
- JESUS AR, DIAS C, MATOS AM, DE ALMEIDA RFM, VIANA AS, MARCELO F, RIBEIRO RT, MACEDO MP, AIROLDI C, NICOTRA F, MARTINS A, CABRITA EJ, JIMÉNEZ-BARBERO J, RAUTER AP (2014). Exploiting the therapeutic potential of 8-β-D-Glucopyranosylgenistein: Synthesis, antidiabetic activity, and molecular interaction with islet amyloid polypeptide and amyloid β-peptide (1-42). *Journal of Medicinal Chemistry*, **57**: 9463-9472.
- KACEM N, GOOSSENS J-F, DUHAL N, ROUMY V, HENNEBELLE T, CHRISTEN P, HOSTETTMANN K, RHOUATI S (2014). Determination of alkaloids in endemic *Genista quadriflora* Munby (Fabaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, **56**: 83-87.
- KACEM N, ROUMY V, DUHAL N, MEROUANE F, NEUT C, CHRISTEN P, HOSTETTMANN K, RHOUATI S (2016). Chemical composition of the essential oil from Algerian *Genista quadriflora* Munby and determination of its antibacterial and antifungal activities. *Industrial Crops and Products*, **90**: 87-93.
- KARLIOĞLU N, TUTTU G, TUNÇKOL B (2018). *Genista* L. In: *Türkiye'nin Doğal-Egzotik Ağaç ve Çalıkları*, Ed.: Akkemik, Ü., Orman Genel Müdürlüğü Yayınları, Ankara. 311-318.
- KARUNCULA C (2013). *Leucojum aestivum* L. Bitkisinden Alkaloidlerin İzolasyonu, Yapılarının Aydınlatılması ve Asetilkolinesteraz ve Butirilkolinesteraz İnhibisyon Aktivitelerinin (Anti-Alzheimer) İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- KERKATOU M, MENAD A, SARRI D, LEÓN F, BROUARD I, BOULDJEDJ R, CHALARD P, AMEDDAH S, BENAYACHE S, BENAYACHE F (2013). Secondary metabolites from *Genista aspalathoides* Lamk ssp. *aspalathoides* M. *Der Pharmacia Lettre*, **5**: 285-289.
- KIMBERLEY M (2015). *Genista*. *Landscape Plant Focus*, 20–22.
- KIRCH J, VEIT M, WÄTZIG H, GREINWALD R, CZYGAN F-C (1995). Alkaloidal variation in *Genista lobelii* s.l. (Fabaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, **23**: 635–643.

- KISS B, POPA D-S, HANGANU D, POP A, LOGHIN F (2010). Ultra-performance liquid chromatography method for the quantification of some phytoestrogens in plant material. *Revue Roumaine de Chimie*, **55**: 459-465.
- KISS B, POPA D-S, PALTINEAN R, LOGHIN F (2012). A high-throughput UPLC-MS/MS for the simultaneous analysis of six phytoestrogens from *Genista tinctoria* extracts. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, **35**: 2735-2752.
- KOOTI W, FAROKHIPOUR M, ASADZADEH Z, ASHTARY-LARKY D, ASADI-SAMANI M (2016). The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: A systematic review. *Electronic Physician*, **8**: 1832-1842.
- KÖK AF (2008). *Genista vuralii* A. Duran & H. Dural Bitkisinin Genistein ve Daidzein Yönünden Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi.
- KUBEŠ J, TŮMOVÁ L, MARTIN J, VILDOVÁ A, HENDRYCHOVÁ H, SOJKOVÁ K (2014). The production of isoflavonoids in *Genista tinctoria* L. cell suspension culture after abiotic stressors treatment. *Natural Product Research*, **28**: 2253-2263.
- KÜÇÜKBOYACI N, ÖZKAN S, TOSUN F (2012). Gas chromatographic determination of quinolizidine alkaloids in *Genista sandrasica* and their antimicrobial activity. *Records of Natural Products*, **6**: 71-74.
- LATRECHE A, CHEBBAH K, BOUBEKRI N, BENDJEDOU R, ZAMA D, MEKKIOU R, BENAYACHE F, BENAYACHE S (2016). *In vitro* antioxidant activity and hepatoprotective effect of *Genista ulicina* Spach extract in chlorpyrifos-induced toxicity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **38**: 102-106.
- LEPORATTI ML, IVANCHEVA S (2003). Preliminary comparative analysis of medicinal plants used in the traditional medicine of Bulgaria and Italy. *Journal of Ethnopharmacology*, **87**: 123-142.
- LOGRADA T, CHAKER AN, CHALARD P, RAMDANI M, CHALCHAT JC, SILINI H, FIGUEREDO G (2009). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Genista numidica* Spach. and *G. saharae* Coss et Dur. *Asian Journal of Plant Sciences*, **8**: 495-499.
- LOGRADA T, CHAKER AN, CHALCHAT JC, RAMDANI M, FIGUEREDO G (2011). Composition of the essential oil of *Genista tricuspidata*. *Chemistry of Natural Compounds*, **46**: 842-843.
- LOGRADA T, CHAKER AN, CHALCHAT JC, RAMDANI M, SILINI H, FIGUEREDO G, CHALARD P (2010). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of *Genista ulicina* and *G. vepres*. *Natural Product Communications*, **5**: 835-838.
- LOGRADA T, RAMDANI M, FIGUEREDO G, CHALCHAT JC, CHALARD P (2012). Essential oil composition and antimicrobial activity of *Genista microcephala* Coss. et Dur. *International Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, **2**: 75-79.
- LRHORFI LA, DAHMANI FZ, ELYAHYOUI O, BERRANI A, SAMAMA A, KERROURI S, BENGUEDDOUR R (2016). The secondary metabolites composition of extracts *Genista quadriflora* of Morocco. *European Scientific Journal*, **12**: 79-88.
- ŁUCZKIEWICZ M, GŁÓD D (2003). Callus cultures of *Genista* plants - *In vitro* material producing high amounts of isoflavones of phytoestrogenic activity. *Plant Science*, **165**: 1101-1108.

- ŁUCZKIEWICZ M, GŁÓD D, BACZEK T, BUCINSKI A (2004a). LC-DAD UV and LC-MS for the analysis of isoflavones and flavones from *in vitro* and *in vivo* biomass of *Genista tinctoria* L. *Chromatographia*, **60**: 179-185.
- ŁUCZKIEWICZ M, KOKOTKIEWICZ A (2005a). Co-cultures of shoots and hairy roots of *Genista tinctoria* L. for synthesis and biotransformation of large amounts of phytoestrogens. *Plant Science*, **169**: 862-871.
- ŁUCZKIEWICZ M, KOKOTKIEWICZ A (2005b). *Genista tinctoria* hairy root cultures for selective production of isoliquiritigenin. *Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences*, **60**: 867-875.
- ŁUCZKIEWICZ M, KOKOTKIEWICZ A (2012). Elicitation and permeabilisation affect the accumulation and storage profile of phytoestrogens in high productive suspension cultures of *Genista tinctoria*. *Acta Physiologiae Plantarum*, **34**: 1-16.
- ŁUCZKIEWICZ M, KOKOTKIEWICZ A, GŁÓD D (2014). Plant growth regulators affect biosynthesis and accumulation profile of isoflavone phytoestrogens in high-productive *in vitro* cultures of *Genista tinctoria*. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*, **118**: 419-429.
- ŁUCZKIEWICZ M, MIGAS P, KOKOTKIEWICZ A, WALIJEWSKA M, CISOWSKI W (2004b). Two-dimensional TLC with adsorbent gradient for separation of quinolizidine alkaloids in the herb and *in-vitro* cultures of several *Genista* species. *Journal of Planar Chromatography*, **17**: 89-94.
- MA SC, DU J, BUT PPH, DENG XL, ZHANG YW, OOI VEC, XU HX, LEE SHS, LEE SF (2002). Antiviral Chinese medicinal herbs against respiratory syncytial virus. *Journal of Ethnopharmacology*, **79**: 205-211.
- MARTINS A, ALMOSTER-FERREIRA MA, BORGES C, RAUTER AP, BRUM-BOUSQUET M, TILLEQUIN F, GONZÁLEZ AG, BERMEJO J (2002). Flavonoids from *Genista tenera*. In: *Natural Products in the New Millennium: Prospects and Industrial Application*, Ed.: Rauter, A.P., Palma, F.B., Justino, J., Araújo, M.E., Dos Santos, S.P., Springer-Science+Business Media, B.V. 111-117.
- MARTINS A, WINK M, TEI A, BRUM-BOUSQUET M, TILLEQUIN F, RAUTER AP (2005). A phytochemical study of the quinolizidine alkaloids from *Genista tenera* by gas chromatography-mass spectrometry. *Phytochemical Analysis*, **16**: 264-266.
- MATSUDA K, KIMURA M, KOMAI K, HAMADA M (1989). Nematicidal activities of (-)-N-methylcytisine and (-)-anagyrine from *Sophora flavescens* against pine wood nematodes. *Agricultural and Biological Chemistry*, **53**: 2287-2288.
- MCNAB H, FERREIRA ESB, HULME AN, QUYUE A (2009). Negative ion ESI-MS analysis of natural yellow dye flavonoids-An isotopic labelling study. *International Journal of Mass Spectrometry*, **284**: 57-65.
- MEKKIOU R, TOUAHAR H, DIJOUX-FRANCA MG, MARIOTTE AM, BENAYACHE S, BENAYACHE F (2005). A new isoflavone from *Genista saharae* (Fabaceae). *Biochemical Systematics and Ecology*, **33**: 635-638.
- MERIANE D, GENTA-JOUVE G, KAABECHE M, MICHEL S, BOUTEFNOUCHET S (2014). Rapid identification of antioxidant compounds of *Genista saharae* Coss. & Dur. by combination of DPPH scavenging assay and HPTLC-MS. *Molecules*, **19**: 4369-4379.

- MIARA MD, BENDIF H, HAMMOU MA, TEIXIDOR-TONEU I (2018). Ethnobotanical survey of medicinal plants used by nomadic peoples in the Algerian steppe. *Journal of Ethnopharmacology*, **219**: 248-256.
- MICHAEL JP (2007). Indolizidine and quinolizidine alkaloids. *Natural Product Reports*, **24**: 191-222.
- MOHAMED SHAM SHIHABUDEEN H, HANSI PRISCILLA D, THIRUMURUGAN K (2011). Cinnamon extract inhibits α -glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats. *Nutrition & Metabolism*, **8**: 1-11.
- NASUTION MP, HUSSAIN RA, KINGHORN AD, TOSUN A, TOSUN F, TANKER M, OZDEN T (1991). 10 α -Hydroxymethylsparteine, a new type of quinolizidine alkaloid from *Genista sessilifolia*. *Tetrahedron Letters*, **9**: 5915-5918.
- NIHEI K, SHIBATA K, KUBO I (2002). (+)-2,3-Dehydro-10-oxo- α -isosparteine in *Uresiphita reversalis* larvae fed on *Cytisus monspessulanus* leaves. *Phytochemistry*, **61**: 987-990.
- NOCCIOLI C, MEINI L, LOI MC, POTENZA D, PISTELLI L (2011). A new alpinumisoflavone derivative from *Genista pichisermolliana*. *Phytochemistry Letters*, **4**: 342-344.
- OUMESSAAD T, ABDELGHANI D (2011). Antimicrobial activity and phytochemical screening of the aerials parts (flower, leaf, seed) of *Genista numidica* ssp. *numidica*. *Current Opinion in Biotechnology*, **22**: 142-143.
- OWEN SM, BOISSARD C, HEWITT CN (2001). Volatile organic compounds (VOCs) emitted from 40 Mediterranean plant species: VOC speciation and extrapolation to habitat scale. *Atmospheric Environment*, **35**: 5393-5409.
- ÖNTÜRK H, ÖZBEK H (2007). Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şekeri seviyesinin ölçülmesi. *Genel Tıp Dergisi*, **17**: 231-236.
- PANDEY MK, GUPTA SC, KARELIA D, GILHOOLEY PJ, SHAKIBAEI M, AGGARWAL BB (2018). Dietary nutraceuticals as backbone for bone health. *Biotechnology Advances*, **36**: 1633-1648.
- PANTER KE, WELCH KD, GARDNER DR (2011). Toxic Plants. In: *Reproductive and Developmental Toxicology*, Ed.: Gupta, R.C., Elsevier Inc. 689-705.
- PAOLISSO G, NENQUIN M, SCHMEER W, MATHOT F, MEISSNER HP, HENQUIN JC (1985). Sparteine increases insulin release by decreasing the K⁺ permeability of the B-cell membrane. *Biochemical Pharmacology*, **34**: 2355-2361.
- PAOLISSO G, SGAMBATO S, PASSARIELLO N, PIZZA G, TORELLA R, TESAURO P, VARRICCHIO M, D'ONOFRIO F (1988). Plasma glucose lowering effect of sparteine sulphate infusion in non-insulin dependent (type 2) diabetic subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **34**: 227-232.
- PAOLISSO G, SGAMBATO S, PASSARIELLO N, PIZZA G, VARRICCHIO M, TORELLA R, D'ONOFRIO F (1987). Effects of sparteine sulfate on glucagon secretion in insulin dependent (type-1) diabetic subjects. *Hormone and Metabolic Research*, **19**: 389-390.
- PARKIN CG, BROOKS N (2002). Is postprandial glucose control important? Is it practical in primary care settings? *Clinical Diabetes*, **20**: 71-76.
- PASCUAL-VILLALOBOS MJ, ROBLEDO A (1998). Screening for anti-insect activity in Mediterranean plants. *Industrial Crops and Products*, **8**: 183-194.

- PDR For Herbal Medicines, 4th Ed. (2007). Montvale, NJ, Thomson.
- PINELA J, CARVALHO AM, FERREIRA ICFR (2017). Wild edible plants: Nutritional and toxicological characteristics, retrieval strategies and importance for today's society. *Food and Chemical Toxicology*, **110**: 165-188.
- PISTELLI L, BERTOLI A, GIACHI I, MANUNTA A (1998). Flavonoids from *Genista ephedroides*. *Journal of Natural Products*, **50**: 236.
- PISTELLI L, BERTOLI A, GIACHI I, MORELLI I, RUBIOLO P, BICCHI C (2001). Quinolizidine alkaloids from *Genista ephedroides*. *Biochemical Systematics and Ecology*, **29**: 137-141.
- PISTELLI L, GIACHI I, POTENZA D, MORELLI I (2000). A new isoflavone from *Genista corsica*. *Journal of Natural Products*, **63**: 504-506.
- POPA D-S, BOLFA P, KISS B, VLASE L, PĂLTINEAN R, POP A, CĂTOI C, CRIȘAN G, LOGHIN F (2014). Influence of *Genista tinctoria* L. or methylparaben on subchronic toxicity of bisphenol A in rats. *Biomedical and Environmental Sciences*, **27**: 85-96.
- POTHIER J, CHEAV S-L, GALAND N, DORMEAU C, VIEL C (1998). A comparative study of the effects of sparteine, lupanine and lupin extract on the central nervous system of the mouse. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **50**: 949-954.
- RAINOVA L, NAKOV N, BOGDANOVA S, MINKOV E, STANEVA-STOYTCHEVAT D (1988). Ulceroprotective activity of the flavonoids of *Genista rumelica* Vel. *Phytotherapy Research*, **2**: 137-139.
- RAUTER AP, MARTINS A, BORGES C, FERREIRA J, JUSTINO J, BRONZE MR, COELHO AV, CHOI YH, VERPOORTE R (2005). Liquid chromatography-diode array detection-electrospray ionisation mass spectrometry/nuclear magnetic resonance analyses of the anti-hyperglycemic flavonoid extract of *Genista tenera*: Structure elucidation of a flavonoid-C-glycoside. *Journal of Chromatography A*, **1089**: 59-64.
- RAUTER AP, MARTINS A, BORGES C, MOTA-FILIFE H, PINTO R, SEPODES B, JUSTINO J (2010). Antihyperglycaemic and protective effects of flavonoids on streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytotherapy Research*, **24**: 133-138.
- RAUTER AP, MARTINS A, LOPES R, FERREIRA J, SERRALHEIRO LM, ARAÚJO ME, BORGES C, JUSTINO J, SILVA FV, GOULART M, THOMAS-OATES J, RODRIGUES JA, EDWARDS E, NORONHA JP, PINTO R, MOTA-FILIFE H (2009). Bioactivity studies and chemical profile of the antidiabetic plant *Genista tenera*. *Journal of Ethnopharmacology*, **122**: 384-393.
- RAUTER AP, JESUS AR, MARTINS A, DIAS C, RIBEIRO R, BORGES MP, JUSTINO J, MOTA-FILIFE H, PINTO R, SEPODES B, GOULART M, JIMENEZ BARBERO J, AIROLDI C, NICOTRA F (2017). Patent issued for C-glycosylpolyphenol antidiabetic agents, effect on glucose tolerance and interaction with beta-amyloid. Therapeutic applications of the synthesized agent(s) and of *Genista tenera* Et. *Diabetes Week*, 248.
- REINHARD H, RUPP H, SAGER F, STREULE M, ZOLLER O (2006). Quinolizidine alkaloids and phomopsins in lupin seeds and lupin containing food. *Journal of Chromatography A*, **1112**: 353-360.
- RIGANO D, CARDILE V, FORMISANO C, MALDINI MT, PIACENTE S, BEVILACQUA J, RUSSO A, SENATORE F (2009). *Genista sessilifolia* DC. and

- Genista tinctoria* L. inhibit UV light and nitric oxide-induced DNA damage and human melanoma cell growth. *Chemico-Biological Interactions*, **180**: 211-219.
- RIGANO D, RUSSO A, FORMISANO C, CARDILE V, SENATORE F (2010). Antiproliferative and cytotoxic effects on malignant melanoma cells of essential oils from the aerial parts of *Genista sessilifolia* and *Genista tinctoria*. *Natural Product Communications*, **5**: 1127-1132.
- RIZZI LONGO L, FEOLI CHIAPELLA L (1994). Contribution to the systematics of *Genista* L. Sect. *Spartocarpus* Spach (*Genisteeae*, *Fabaceae*) with emphasis on palynological data. *Studia Geobotanica*, **14**: 41-62.
- RIZZI LONGO L, FEOLI CHIAPELLA L (2007). Pollen morphology and taxonomy of *Genista* sect. *Acanthospartum* Spach and *Fasselospartum* P. Gibbs (*Genisteeae*, *Fabaceae*). *Flora Mediterranea*, **17**: 165-183.
- RODRIGUEZ, H., PEREZ, R.M., MUÑOZ, H., PEREZ, C., MIRANDA, R. (1975). Inducción de diabetes en raton por medio de aloxana. *Acta Medica*, **11**: 33-36.
- ROJAS-ESTEVEZ P, MEZA-LOPEZ A, CELY-VELOZA W, GUERRERO-PERILLA C, COY-BARRERA E (2014). Chemical characterization of plant material and *in vitro*-generated sprouts of *Genista monspessulana*. *Planta Medica*, **80**: 10-11.
- SADAT-HOSSEINI M, FARAJPOUR M, BORROOMAND N, SOLAIMANI-SARDOU F (2017). Ethnopharmacological studies of indigenous medicinal plants in the south of Kerman, Iran. *Journal of Ethnopharmacology*, **199**: 194-204.
- SAGEN AL, GERTSCH J, BECKER R, HEILMANN J, STICHER O (2002). Quinolizidine alkaloids from the curare adjuvant *Clathrotropis glaucophylla*. *Phytochemistry*, **61**: 975-978.
- SALATINO A, GOTTLIEB OR (1980). Quinolizidine alkaloids as systematic markers of the Papilionoideae. *Biochemical Systematics and Ecology*, **8**: 133-147.
- SCARPATO R, PAGANUCCI L, BERTOLI A, FIORE L, PISTELLI L, FEDERICO G (2008). Licoflavone C attenuates the genotoxicity of cancer drugs in human peripheral lymphocytes. *Phytotherapy Research*, **22**: 1650-1654.
- SCHEEN AJ (1997). Drug treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the 1990s: Achievements and future developments. *Drugs*, **54**: 355-368.
- SEBAIHI-HARZOUN S, ATMANI-KILANI D, DEBBACHE-BENAIIDA N, NANA F, EVAÏN-BANA E, KIRSCH G, TABART J, KEVERS C, ATMANI D (2018). Phytochemical composition, antioxidant and anti-proliferative properties of *Genista ferox* Poirret. aerial parts. *European Journal of Integrative Medicine*, **23**: 6-13.
- SENTKOWSKA A, BIESAGA M, PYRZYNSKA K (2016). Application of hydrophilic interaction liquid chromatography for the quantification of flavonoids in *Genista tinctoria* extract. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 1-9.
- SERRILLI AM, GRAZIOSI V, BALLERO M, FODDIS C, SERAFINI M, POLI F, SCARTEZZINI P, BIANCO A (2010). Endemic Sardinian plants: The case of *Genista cadasonensis* Valsecchi. *Natural Product Research*, **24**: 942-947.
- SGAMBATO S, PASSARIELLO N, PAOLISSO G, BISESTI V, TESAURO P (1986). Effect of sparteine sulfate on insulin secretion in normal men. *Hormone and Metabolic Research*, **18**: 686-688.
- SUBRAMONIAM A (2016). Plants with Anti-Diabetes mellitus Properties. CRC Press. Boca Raton, FL.

- SUZUKI R, OKADA Y, OKUYAMA T (2003). A new flavone C-glycoside from the style of *Zea mays* L. with glycation inhibitory activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **51**: 1186-1188.
- SYIEM D, SYNGAI G, KHUP PZ, KHONGWIR BS, KHARBULI B, KAYANG H (2002). Hypoglycemic effects of *Potentilla fulgens* L. in normal and alloxan-induced diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **83**: 55-61.
- ŞENER B, TOSUN F, EVREN N (1986). Volatile components of *Genista aucheri* Boiss. *Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **3**: 39-46.
- TANKER M, TANKER N (1994). Certain Anatolian plants and their constituents influencing drug disposition. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2**: 77-78.
- TERO-VESCAN A, IMRE S, VARI CE, OŞAN A, DOGARU MT, CSEDÖ C (2009). Determination of some isoflavonoids and flavonoids from *Genista tinctoria* L. by HPLC-UV. *Farmacia*, **57**: 120-127.
- TERO-VESCAN A, VARI CE, VLASE L (2014). Alkaloid content of some potential isoflavonoids sources (native *Genista* species). Long-term safety implications. *Farmacia*, **62**: 1109-1117.
- THIEL J, BOCZON W, FIEDOROW P, JASIEWICZ B, KNYCHAŁA M (2002). Conformation of some sparteine N-16 oxides revisited. *Journal of Molecular Structure*, **642**: 15-23.
- TOSUN A, TANKER M, ÖZDEN T, TOSUN F (1987a). Alkaloids of *Genista libanotica*. *Planta Medica*, **53**: 501.
- TOSUN A, TANKER M, TOSUN F, ÖZDEN T (1988). Alkaloids of *Genista lydia* var. *lydia* and var. *antiochia*. *Planta Medica*, **54**: 466.
- TOSUN F, AKYUZ KIZILAY C, TOSUN AU (2009). Flavonoids an isoflavonoids from *Genista sessilifolia* DC. growing in Turkey. *Chemistry of Natural Compounds*, **45**: 83-84.
- TOSUN F, AKYÜZ Ç (1998). Flavonoids from *Genista involucrata*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **50**: 236.
- TOSUN F, ERDEM ÇK, EROĞLU Y (2003). Determination of genistein in the Turkish *Genista* L. species by LC-MS. *Pharmazie*, **58**: 549-550.
- TOSUN F, TANKER M, ÖZDEN T, TOSUN A (1985). Alkaloids of *Genista acanthoclada* DC. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **15**: 9-15.
- TOSUN F, TANKER M, ÖZDEN T, TOSUN A (1986). Alkaloids of *Genista anatolica*. *Planta medica*, **8**: 245-246.
- TOSUN F, TANKER M, ÖZDEN T, TOSUN A (1987b). Alkaloids of *Genista involucrata* and *Genista albida*. *Planta Medica*, **53**: 499-500.
- TOSUN F, TANKER M, TOSUN A, ÖZDEN T (1991). Alkaloids of *Genista tinctoria* L. growing in Turkey. *Pharmacia-JTPA*, **31**: 5-8.
- TOSUN F, TANKER M, TOSUN A, ÖZDEN T (1993). Alkaloids of *Genista sessilifolia* DC. growing in Turkey. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, **18**: 7-8.
- TOSUN F, TOSUN A, TANKER M, ÖZDEN T (1987c). Alkaloids of *Genista burdurensis*. *Planta Medica*, **53**: 119.

- TROALEN LG, PHILLIPS AS, PEGGIE DA, BARRAN PE, HULME AN (2014). Historical textile dyeing with *Genista tinctoria* L.: A comprehensive study by UPLC-MS/MS analysis. *Analytical Methods* **6**: 8915-8923.
- TŮMOVÁ L, TŮMA J (2011). The effect of UV light on isoflavonoid production in *Genista tinctoria* culture *in vitro*. *Acta Physiologiae Plantarum*, **33**: 635-640.
- TŮMOVÁ L, TŮMA J, HENDRYCHOVÁ H (2014). Effect of ultrasound on the isoflavonoid production in *Genista tinctoria* L. suspension cultures. *Pharmacognosy Magazine*, **10**: 425-429.
- TURKER H, BİRİNCİ YILDIRIM A, PEHLİVAN KARAKAŞ F (2009). Sensitivity of bacteria isolated from fish to some medicinal plants. *Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, **9**: 181-186.
- TSYPYSHEVA IP, GALKIN EG, KOVAL'SKAIA AV, PETROVA PR, BAIKOVA IP, ORSHANSKAIA IR, FEDOROVA VA, FEDOROV NI, GALIN FZ, ZARUBAEV VV (2017). Antiviral activity of the sum of alkaloids of *Genista tinctoria* and its separate fractions on the influenza virus a (H1N1) PDM09. *Chemistry of Plant Raw Material*, **3**: 71-76.
- TYSKI S, MARKIEWICZ M, GULEWICZ K, TWARDOWSKI T (1988). The effect of lupin alkaloids and ethanol extracts from seeds of *Lupinus angustifolius* on selected bacterial strains. *Journal of Plant Physiology*, **2**: 240-242.
- ULUBELEN A, DOGUC T (1974). Flavonoid compounds from the flowers of *Genista lydia*. *Planta Medica*, **25**: 39-42.
- ULUBELEN A, DOGUÇ T (1974). Alkaloids from the flowers of *Genista lydia*. *Planta Medica*, **26**: 338-342.
- VAN RENSEN I, VEIT M (1995). Simultaneous determination of phenolics and alkaloids using ion exchange chromatography for sample preparation. *Phytochemical Analysis*, **6**: 121-124.
- VAN RENSEN I, VEIT M, ROHNER-VAN RENSEN U, CANTÓ P, VOGT H, GREINWALD R, CZYGAN FC (1999). Line-scatter plots in chemotaxonomy of *Genista* L. section *Spartioides* SPACH in Western Europe. *Biochemical Systematics and Ecology*, **27**: 687-708.
- VAN RENSEN I, VEIT M, WRAY V, CZYGAN FC (1995). Genistein-C-glucosides from *Genista cinerea*. *Natural Product Letters*, **6**: 203-207.
- VAN RENSEN I, WRAY V, WITTE L, CANTO P, GREINWALD R, VEEN G, VEIT M, CZYGAN FC (1994). Ester alkaloids of *Genista cinerea* subspecies *cinerea*. *Phytochemistry*, **35**: 421-424.
- VÄNTTINEN K, MORAVCOVÁ J (1999). Phytoestrogens in dyer's broom (*Genista tinctoria*) and scotch broom (*Sarothamnus scoparius*). *Zahradnictví (Horticultural Science)*, **26**: 63-68.
- VENDITTI A, FREZZA C, FODDAI S, SERAFINI M, BIANCO A (2019). A rare bis-rhamnopyranosyl-aromadendrin derivative and other flavonoids from the flowers of *Genista cilentina* Vals. an endemic species of Southern Italy. *Arabian Journal of Chemistry*, **12**: 3921-3926.
- VILLALPANDO-VARGAS F, MEDINA-CEJA L (2016). Sparteine as an anticonvulsant drug: Evidence and possible mechanism of action. *Seizure*, **39**: 49-55.

- VLADIMIROVA IN, GEORGIYANTS VA (2013). Lipophilic substances from *Genista tinctoria*. *Chemistry of Natural Compounds*, **49**: 91-92.
- VLASE L, POPA DS, TERO-VESCAN A, OLAH N (2011). New liquid chromatography: Mass spectrometry assay for natural phytoestrogens from vegetable extracts. *Acta Chromatographica*, **23**: 509-520.
- WINK M (1987). Quinolizidine alkaloids: Biochemistry, metabolism, and function in plants and cell suspension cultures. *Planta Medica*, **53**: 509-514.
- WINK M (1993). Quinolizidine alkaloids. *Methods in plant biochemistry*, **8**: 197-239.
- WINK M (2015). Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. *Medicines*, **2**: 251-286.
- WINK M, MONTLLOR CB, BERNAYS EA, WITTE L (1991). *Uresiphita reversalis* (Lepidoptera: Pyralidae): Carrier-mediated uptake and sequestration of quinolizidine alkaloids obtained from the host plant *Teline monspessulana*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, **46**: 1080-1088.
- WINK M, MEIBNER C, WITTE L (1995). Patterns of quinolizidine alkaloids in 56 species of the genus *Lupinus*. *Phytochemistry*, **38**: 139-153.
- WINK M, WITTE L (1993). Quinolizidine alkaloids in *Genista acanthoclada* and its holoparasite, *Cuscuta palaestina*. *Journal of Chemical Ecology*, **19**: 441-448.
- WINK M, WITTE L, HARTMANN T, THEURING C, VOLZ V (1983). Accumulation of quinolizidine alkaloids in plants and cell suspension cultures: Genera *Lupinus*, *Cytisus*, *Baptisia*, *Genista*, *Laburnum*, and *Sophora*. *Planta Medica*, **48**: 253-257.
- WIPPICH C, WINK M (1985). Biological properties of alkaloids. Influence of quinolizidine alkaloids and gramine on the germination and development of powdery mildew, *Erysiphe graminis* f.sp. *hordei*. *Experientia*, **41**: 1477-1479.
- ZELLAGUI A, GHERRAF N, KAABACHE M, RHOUATI S (2011). Phytochemical and biological survey from two endemic species: *Genista microcephala* Coss. et Dur. and *Filago pomelli* Batt. et Trab. *Plant Sciences Feed*, **1**: 190-193.
- ZELLAGUI A, RHOUATI S, CRECHE J, TOTH G, AHMED AA, PARE PW (2004). Anti-microbial activity of the alkaloid extract of *Genista microcephala*: Isolation and complete ¹H and ¹³C chemical shifts assignments of lupanine and S-calycotomine. *Revista Latinoamericana de Química*, **32**: 101-112.
- ZIELIŃSKI J, TAN K, TOMASZEWSKI D (2004). Notes on the taxonomy of *Genista januensis* and *G. lydia* (Fabaceae). *Annales Botanici Fennici*, **41**: 453-457.