



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA
TEZİ**

**TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI *Corydalis* DC. TÜRLERİ
ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

MEHTAP KILIÇ PORSNOK

FARMAKOGNOZİ ANA BİLİM DALI

HAZİRAN 2020



**TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI *Corydalis* DC. TÜRLERİ ÜZERİNDE
FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR**

Mehtap KILIÇ PORSNOK

**DOKTORA TEZİ
FARMAKOGNOZİ ANA BİLİM DALI**

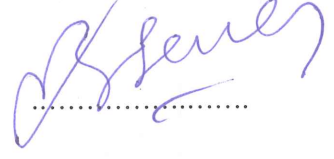
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2020

Mehtap KILIÇ PORSNOK tarafından hazırlanan “Türkiye’de Yetişen Bazı *Corydalis* DC. Türleri Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Bilge ŞENER

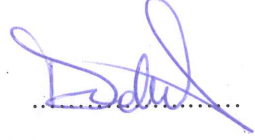
Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi



Başkan: Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

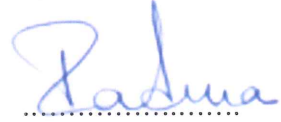
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Prof. Dr. Fatma TOSUN

Farmakognozi Anabilim Dalı, İstanbul Medipol Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Prof. Dr. Ayşe UZ

Farmakognozi Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

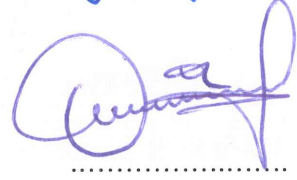
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Prof. Dr. Betül SEVER YILMAZ

Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

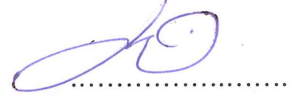
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye: Doç. Dr. Fatma Sezer ŞENOL DENİZ

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 09/06/2020

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Mehtap KILIÇ PORSNOK

09/06/2020

TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI *Corydalis* DC. TÜRLERİ ÜZERİNDE
FARMAKOĞNOZİK ARAŞTIRMALAR

(Doktora Tezi)

MEHTAP KILIÇ PORSNOK

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2020

ÖZET

Bu çalışmada, Türkiye’de yetişen Papaveraceae familyasına ait *Corydalis* DC. türlerinin *in vitro* kolinesteraz inhibitörü aktivitelerinin tayin edilmesi ve yüksek aktivite gösteren tür/türlerden aktiviteden sorumlu bileşik/bileşiklerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Dünyada takriben 470 kadar tür, ülkemizde 8’i endemik 17 tür ile temsil edilen *Corydalis* DC. cinsinin 22 taksonu bulunmaktadır. Bazı *Corydalis* türleri halk ilacı olarak Avrupa ve Çin’de hafıza güçlendirici amaçla kullanılmıştır. 54 farklı popülasyondan toplanan yumrular asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri açısından *in vitro* olarak modifiye edilmiş spektrofotometrik yöntem ile test edilmiştir. En yüksek aktivite gösteren bileşik/bileşikler aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama ile belirlenmiş ve kromatografik (LC-QTOF/MS) ve ileri spektroskopik teknikler ile tayin edilmiştir. Diğer taraftan yumruların antioksidan kapasiteleri ile canlı ve tümör (MCF-7) hücre hatlarındaki sitotoksik etkileri de belirlenmiştir. Kanadin, berberin ve dehidrokoridalin isimli protoberberin grubu alkaloidler her iki enzime karşı kuvvetli inhibitör etkiye sahip bileşikler olarak saptanmıştır. Referans olarak kullanılan galantamine benzer aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Yumruların etanollü ekstrelerinin sağlıklı hücrelere karşı sitotoksik aktivite göstermediği ancak bazı türlerin MCF-7 tümör hücrelerine karşı sitotoksik olduğu tespit edilmiştir. Bu araştırma, Türkiye’de yetişen *Corydalis* türlerinin antikolinesteraz aktiviteye sahip bileşiklerinin belirlendiği ve türlerin alkaloid içeriklerinin karşılaştırmalı olarak incelendiği ilk çalışmadır.

Bilim Kodu : 1017
Anahtar Kelimeler : Kolinesteraz inhibitörü, *Corydalis*, Protoberberin alkaloidleri,
Sayfa Adedi : 196
Danışman : Prof. Dr. Bilge ŞENER

PHARMACOGNOSIC RESEARCHES ON SOME *Corydalis* DC. SPECIES GROWING
IN TURKEY

(Ph.D. Thesis)

MEHTAP KILIÇ PORSNOK

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

June 2020

ABSTRACT

The aim of the present study was to determine the *in vitro* cholinesterase inhibitory effects of the tubers of *Corydalis* DC. species growing in Turkey belonged to Papaveraceae family. This genus comprises of approximately 470 species distributed in the world and 17 species, 8 of them endemic with 22 taxons in the flora of Turkey. Some *Corydalis* species are used as folk medicine for the memory enhancement in Europe and China. Acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BChE) inhibitory activities of the tubers collected from 54 populations were screened by the slightly modified spectrophotometric method. The highest anticholinesterase compound/compounds were determined by assay-guided fractionation and their structures were elucidated through chromatographic (LC-QTOF/MS) and extensive spectroscopic techniques. The tubers were also evaluated for their antioxidant capacities along with their cytotoxic activities were examined by using MTT assay against 3T3 and MCF-7 cell lines. According to the results, canadine, berberine and dehydrocorydaline from protoberberine-type isoquinoline alkaloids were exerted the most potent inhibitory effect against two enzymes. The ethanolic extracts did not show any cytotoxicity against 3T3 cell line, however some of them was found to be active against MCF-7 cell line. This findings are also confirmed the traditional use of the tubers. This is the first study determining anticholinesterase compounds and the alkaloidal profile of *Corydalis* species growing in Turkey.

Science Code : 1017
Key Words : Cholinesterase inhibitory, *Corydalis*, Protoberberine alkaloids
Page Number : 196
Supervisor : Prof.Dr. Bilge ŞENER

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında desteğini ve sabrını esirgemeyen, her konuda her zaman büyük bir fedakarlıkla yanımda olan, tecrübe ve bilgisinden yararlandığım, hem hayat hem de akademik anlamda çok şey öğrendiğim ve örnek aldığım, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bilge ŞENER'e tüm emekleri için teşekkürü borç bilirim. Tez çalışmalarım sırasında destek ve tecrübelerini benimle paylaşan ve desteğini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Prof.Dr. İlkey ERDOĞAN ORHAN ve Doç.Dr. Sezer ŞENOL DENİZ'e çok teşekkür ederim. Tez çalışmalarım sırasında değerli yorum ve önerileri ile katkıda bulunan doktora tez izleme komitesi üyesi Prof. Dr. Fatma TOSUN ve Prof.Dr. Ayşe KURUÜZÜM UZ hocalarıma çok teşekkür ederim. NMR spektrumlarının çekilmesinde desteklerinden ötürü Prof.Dr. M.Iqbal CHOUDHARY ve Prof.Dr.Ali Hakan GÖKER'e, LC-Q-TOF-MS spektrumlarının çekilmesinde de yardımlarından ötürü Öğretim Görevlisi İbrahim Ayhan AYSAL'a çok teşekkür ederim. Tez bitkimin *ex-situ* olarak gerek çiçekli gerekse uyku döneminde titizlikle bakımlarını yapan Uzman Ziraat Mühendisi Erdal KAYA'ya teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Doç.Dr. İPEK SÜNTAR'a çok teşekkür ederim.

Sağladığı imkanlar ve verdikleri destek için Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Maddi ve manevi her konuda beni destekleyip, umut ve güç veren, fedakarlıklarıyla bu günlere gelmemi sağlayan sevgili babam Haydar KILIÇ, annem Nilüfer KILIÇ, kardeşim Deniz KILIÇ'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Tez çalışmalarım sırasında sevgi, ilgi, sabır ve anlayışını esirgemeyen, hayatta yol arkadaşım, yol göstericim ve en büyük destekcim olan eşim Eczacı Mustafa PORSNOK'a çok teşekkür ederim.

Destek ve yardımlarından ötürü Arş.Gör. Dr. Hasya Nazlı EKİN, Arş.Gör. Kevser TABAN ve Arş.Gör. Dr. Mert İLHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

TÜBİTAK-KAMAG-110G107 Proje bursiyeri olarak, tez çalışmalarımı gerçekleştirmemde sağladığı imkanlardan ötürü TÜBİTAK'a, araştırmacı olarak yer aldığım proje (02/2017-13) nedeniyle Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne ve Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı'na (ÖYP) teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xiii
RESİMLERİN LİSTESİ	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Botanik Bilgiler.....	4
2.1.1. Papaveraceae familyası.....	4
2.1.2. <i>Corydalis</i> DC. cinsi	4
2.1.3. <i>Corydalis caucasica</i> DC.	8
2.1.4. <i>Corydalis integra</i> Barbey & Fors.-Major	8
2.1.5. <i>Corydalis haussknechtii</i> Lidén.....	9
2.1.6. <i>Corydalis angustifolia</i> DC.	10
2.1.7. <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén.....	10
2.1.8. <i>Corydalis tauricola</i> (Cullen & Davis) Lidén (Sin. <i>C. solida</i> subsp. <i>tauricola</i> Cullen & P.H. Davis).....	11
2.1.9. <i>Corydalis paschei</i> Lidén	11
2.1.10. <i>Corydalis solida</i> (L.) Clairv. (Sin. <i>C. bulbosa</i> (L.) DC.) subsp. <i>incisa</i> Lidén.....	11
2.1.11. <i>Corydalis triternata</i> Zucc. (Sin. <i>C. solida</i> (L.) Swartz. subsp. <i>brachycarpa</i> (Boiss.) Cullen & P.H. Davis).....	12
2.1.12. <i>Corydalis henrikii</i> Lidén.....	12

Sayfa

2.1.13. <i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Körte (Sin. <i>C. bulbosa</i> (L.) DC., <i>C. marschalliana</i> (Pall.) Pers.)	13
2.1.14. <i>Corydalis erdelii</i> Zucc.	13
2.1.15. <i>Corydalis oppositifolia</i> DC. subsp. <i>oppositifolia</i> Lidén & Zetterlund (Sin: <i>Corydalis rutifolia</i> subsp. <i>erdelii</i> (Zucc.) Cullen & P.H. Davis	13
2.1.16. <i>Corydalis lydica</i> Lidén.....	14
2.1.17. <i>Corydalis nariniana</i> Fed.....	14
2.1.18. <i>Corydalis conorhiza</i> Ledeb.....	14
2.1.19. <i>Corydalis alpestris</i> C. A. Meyer (Sin. <i>C. nivalis</i> Boiss. & Huet).....	15
2.2. Fitokimyasal Bölüm.....	15
2.2.1. <i>Corydalis</i> DC. türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar	15
2.2.2. Türkiye’de Yetişen <i>Corydalis</i> DC. türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar	49
2.3. Kullanım Amaçları.....	60
2.3.1. <i>Corydalis</i> DC. türlerinin geleneksel kullanımı	60
2.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	61
2.4.1. <i>Corydalis</i> türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları	61
3. GEREÇ VE YÖNTEM	89
3.1. Gereç	89
3.2. Yöntem.....	93
3.2.1. Ekstrelerin hazırlanması	93
3.2.2. Aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama işlemi (AYF) için alkaloit ekstraktlarının hazırlanması	94
3.2.3. İnce tabaka kromatografisi (İTK) ile tanı	94
3.2.4. Kolon kromatografisi ile fraksiyonlama	94
3.2.5. Preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırma	95
3.2.6. Sıvı kromatografisi-kuadropol uçuş zamanlı kütle spektrometresi (LC-QTOF-MS) ile analiz.....	95

	Sayfa
3.2.7. Alkaloidlerin teşhisi.....	97
3.2.8. <i>Corydalis</i> türlerinde kolinesteraz enzim inhibisyonu tayini	98
3.2.9. <i>Corydalis</i> türlerinde antioksidan kapasite tayini	99
3.2.10. <i>Corydalis</i> türlerinde sitotoksik aktivite tayini	101
4. BULGULAR.....	103
4.1. Ekstre Verimine Ait Bulgular	103
4.1.1. Ön taramada kullanılan <i>Corydalis</i> türlerinin ekstre verimlerine ait bulgular	103
4.2. <i>Corydalis</i> Türlerinde Kolinesteraz Enzim İnhibisyonlarına Ait Bulgular	105
4.2.1. Ön taramada kullanılan <i>Corydalis</i> türlerine ait antikolinesteraz aktivite bulguları	105
4.3. <i>Corydalis</i> Türlerinde Bulunan Alkaloidlerin Analizi	109
4.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile çiçekli dönemde toplanan türlerde alkaloidlerin analizi.....	109
4.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile uyku döneminde toplanan türlerde alkaloidlerin analizi.....	112
4.3.3. Sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (LC-MS) ile alkaloidlerin analizi	115
4.4. <i>Corydalis</i> Türlerinde Aktivite Yönlendirmeli Fraksiyonlama ile Yapılan Analizler.....	118
4.4.1. Aktiviteden sorumlu alkaloidlerin izolasyonu ve saflaştırılması.....	118
4.4.2. CD8-CD16 no'lu aktif fraksiyonlarda yapılan izolasyon ve saflaştırma işlemleri	120
4.4.3. CT kodlu aktif alt fraksiyonlarda bulunan alkaloidlerin saflaştırılması	121
4.4.4. İzole edilen alkaloidlere ait enzim inhibisyonu bulguları.....	124
4.5. Yapı Tayini Bulguları	126
4.5.1. AChE enzim inhibisyonu en yüksek olan alkaloidlerin (CS-7, CS-9 ve CS-10) teşhisi	126
4.5.2. AChE enzim inhibisyonu % 75'in üzerinde olan alkaloidlerin (CS-4 ve CS-6) teşhisi	147

Sayfa

4.5.3. BChE enzim inhibisyonu % 80'nin üzerinde olan alkaloidlerin (CS-2 ve CS-3) teşhisi	159
4.5.4. AChE ve BChE enzim inhibisyonları % 60'ın üzerinde olan CS-5 alkaloidinin teşhisi.....	162
4.5.5. AChE ve BChE enzim inhibisyonları % 50'nin altında olan CS-1 ve CS-8 alkaloidlerinin teşhisi	163
4.6. <i>Corydalis</i> Türlerinde Antioksidan Kapasite Tayinine Ait Bulgular	165
4.7. <i>Corydalis</i> Türlerinde Sitotoksik Aktiviteye Ait Bulgular.....	166
5. TARTIŞMA	169
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	173
KAYNAKLAR	177
ÖZGEÇMİŞ	193

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan izokinolin alkaloitleri.....	19
Çizelge 2.2. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan protopin alkaloitler	21
Çizelge 2.3. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan protoberberin alkaloitleri	24
Çizelge 2.4. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan spirobenzilizokinolin alkaloitleri.....	34
Çizelge 2.5. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan aporfin alkaloitleri	36
Çizelge 2.6. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan benzilizokinolin alkaloitleri.....	38
Çizelge 2.7. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan benzofenantridin alkaloitleri.....	40
Çizelge 2.8. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan ftalilizokinolin alkaloitleri	42
Çizelge 2.9. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan benzodiazepin alkaloitleri.....	43
Çizelge 2.10. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan promorfinan alkaloitleri.....	44
Çizelge 2.11. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan kularin alkaloitleri	45
Çizelge 2.12. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan antrakınonlar	47
Çizelge 2.13. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan steroidler	47
Çizelge 2.14. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan triterpenoid	47
Çizelge 2.15. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan kumarinler.....	48
Çizelge 2.16. <i>Corydalis</i> türlerinde bulunan diğer bileşikler	48
Çizelge 2.17. <i>Corydalis cava</i> L. türünden izole edilen bileşikler.....	50
Çizelge 2.18. <i>Corydalis solida</i> L. türünden izole edilen bileşikler.....	52
Çizelge 2.19. <i>Corydalis caucasica</i> DC. türünden izole edilen bileşikler	53
Çizelge 2.20. <i>Corydalis rutifolia</i> DC. türünden izole edilen bileşikler	54
Çizelge 2.21. Türkiye’de yetişen <i>Corydalis</i> türlerinden izole edilen bileşikler	57
Çizelge 3.1. <i>Corydalis</i> DC. taksonlarının popülasyon numaraları, toplandıkları yerler ve örnek kodları.....	91
Çizelge 4.1. Çiçekli dönemde toplanan <i>Corydalis</i> örneklerinin etanol ekstratlarının % verimleri.....	103

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.2. Uyku döneminde toplanan <i>Corydalis</i> örneklerinin etanol ve alkaloitekstrelerinin % verimleri.....	105
Çizelge 4.3. Çiçekli dönemde toplanan <i>Corydalis</i> örneklerine ait etanol ekstrelerinin antikolinesteraz aktiviteleri	106
Çizelge 4.4. Uyku döneminde toplanan <i>Corydalis</i> örneklerine ait etanol ekstrelerinin antikolinesteraz aktiviteleri	108
Çizelge 4.5. Uyku döneminde toplanan <i>Corydalis</i> örneklerine ait alkaloit ekstrelerinin antikolinesteraz aktiviteleri	108
Çizelge 4.6. Alkaloit ekstresinden kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonların (CD 1-CD 19) AChE ve BChE inhibitör etkileri (% İnhibisyon $\pm$ S.S. ^a).....	119
Çizelge 4.7. Alkaloit ekstresinden kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonların (CD1-CD 19) AChE ve BChE inhibitör etkileri (IC ₅₀ μ g/mL)	120
Çizelge 4.8. CS1-CS10 kodlu alkaloitlerin AChE ve BChE inhibitör etkileri (% İnhibisyon $\pm$ S.S. ^a) ve IC ₅₀ değerleri ^b	124
Çizelge 4.9. İzole edilen bileşiklere ait AChE enzim inhibisyon sonuçları	125
Çizelge 4.10. İzole edilen bileşiklere ait BChE enzim inhibisyon sonuçları.....	125
Çizelge 4.11. <i>Corydalis</i> örneklerine ait etanollü ekstrelerinin DPPH serbest radikal süpürücü, metal şelasyon etki ve demir indirgeme kapasitesine ait bulgular (% Süpürücü etki $\pm$ S.S.*).....	166
Çizelge 4.12. <i>Corydalis</i> türlerinden hazırlanan etanollü ekstrelerin MCF-7 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri	167
Çizelge 4.13. <i>Corydalis</i> türlerinden hazırlanan etanollü ekstrelerin 3T3 fare fibroblast hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri.....	167

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. İzokinolin iskeleti	18
Şekil 2.2. Protopin.....	20
Şekil 2.3. Protoberberin	23
Şekil 2.4. Spirobenzilizokinolin alkaloidi ana iskeleti.....	33
Şekil 2.5. Aporfin alkaloidi.....	35
Şekil 2.6. Benzilizokinolin.....	37
Şekil 2.7. Benzofenantridin.....	39
Şekil 2.8. Ftalilizokinolin.....	41
Şekil 2.9. Benzodiazepin yapısı	43
Şekil 2.10. Promorfinan alkaloidi	44
Şekil 2.11. Kularin alkaloidi	44
Şekil 4.1. a) <i>C. wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i> (CO-10), b) <i>C. integra</i> (CO-15) c, d) <i>C. wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i> (CO-16, CO-17) toplam iyon kromatogramları.....	115
Şekil 4.2. a,d) <i>Corydalis tauricola</i> (CO-2), b) <i>C. integra</i> (CO-24), c) <i>C. solida</i> subsp. <i>incisa</i> (CO-26), toplam iyon kromatogramları	116
Şekil 4.3. a) <i>Corydalis henrikii</i> (CO-54), b) <i>C. wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i> (CO-5), c,d) <i>C. triternata</i> (CO-31, CO-33) toplam iyon kromatogramları.....	116
Şekil 4.4. a) <i>Corydalis tauricola</i> (CO-37), b) <i>C. solida</i> subsp. <i>solida</i> (CO-44), c) <i>C. haussknechtii</i> (CO-47), d) <i>C. pashei</i> (CO-49) toplam iyon kromatogramları.....	117
Şekil 4.5. <i>Corydalis</i> yumrularından hazırlanan alkaloit ekstresinin aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama (AYF) işlemine ait genel şema	123
Şekil 4.6. Kanadin kimyasal formülü	128
Şekil 4.7. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) EI kütle spektrumu	128
Şekil 4.8. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ¹ H-NMR spektrumu (CD ₃ OD, 500 MHz).....	129
Şekil 4.9a. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ¹ H-NMR spektrumu (CDCl ₃ , 600 MHz).....	129

Şekil	Sayfa
Şekil 4.9b. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ^1H -NMR spektrumu (5.9-6.9 ppm) (CDCl_3 , 600 MHz)	130
Şekil 4.9c. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ^1H -NMR spektrumu (2.7-4.3 ppm) (CDCl_3 , 600 MHz)	130
Şekil 4.10a. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3 , 150 MHz).....	131
Şekil 4.10b. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ^{13}C - NMRspektrumu (30-65 ppm) (CDCl_3 , 150 MHz).....	131
Şekil 4.10c. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ^{13}C -NMR spektrumu (105-150 ppm) (CDCl_3 , 150 MHz)	132
Şekil 4.10d. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ^{13}C -NMR- DEPT 135 spektrumu (CDCl_3 , 150 MHz)	132
Şekil 4.10e. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ^{13}C -NMR- DEPT 90 spektrumu (CDCl_3 , 150 MHz).....	133
Şekil 4.11a. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) HSQC spektrumu (CDCl_3 , 600 MHz, 150 MHz).....	133
Şekil 4.11b. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) HSQC spektrumu (5.9-6.8 ppm) (CDCl_3 , 600 MHz, 150 MHz)	134
Şekil 4.11c. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) HSQC spektrumu (3.8-3.9 ppm) (CDCl_3 , 600 MHz, 150 MHz)	134
Şekil 4.11d. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) HMBC spektrumu (CDCl_3 , 600 MHz, 150 MHz)	135
Şekil 4.11e. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) HMBC spektrumu (5.8-6.8 ppm) (CDCl_3 , 600 MHz, 150 MHz)	135
Şekil 4.11f. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) HMBC spektrumu (3.6-4.3 ppm) (CDCl_3 , 600 MHz, 150 MHz)	136
Şekil 4.12. Berberin kimyasal formülü	137
Şekil 4.13. CS-9 alkaloidinin (Berberin) EI kütle spektrumu.....	137
Şekil 4. 14a. CS-9 alkaloidinin (Berberin) ^1H -NMR spektrumu (CD_3OD , 400 MHz) ..	138
Şekil 4.15. Dehidrokoridalin kimyasal formülü	141
Şekil 4.16. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) EI kütle spektrumu	141
Şekil 4.17a. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^1H -NMR spektrumu (500 MHz, CD_3OD)	142

Şekil	Sayfa
Şekil 4.17b. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^1H -NMR spektrumu (7.1-8.2 ppm) (500 MHz, CD_3OD)	142
Şekil 4.17c. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^1H -NMR spektrumu (3.0-4.2 ppm) (500 MHz, CD_3OD)	143
Şekil 4.18. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^1H -NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3)	143
Şekil 4.19a. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^{13}C -NMR, spektrumu (100 MHz, CD_3OD)	144
Şekil 4.19b. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^{13}C -NMR, spektrumu (110-155 ppm) (100 MHz, CD_3OD)	144
Şekil 4.19c. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^{13}C -NMR, spektrumu (10-65 ppm) (100 MHz, CD_3OD)	145
Şekil 4.19d. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^{13}C -NMR-DEPT 135° spektrumu (100 MHz, CD_3OD)	145
Şekil 4.19e. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^{13}C -NMR-DEPT 90° spektrumu (100 MHz, CD_3OD)	146
Şekil 4. 20a. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) HSQC spektrumu (500 MHz, 125 MHz, CD_3OD)	146
Şekil 4.20b. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) HSQC spektrumu (2.9-4.9 ppm) (500 MHz, 125 MHz, CD_3OD)	147
Şekil 4.21. Bulbokapnin kimyasal formülü	148
Şekil 4. 22a. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^1H -NMR spektrumu (500 MHz, CD_3OD)	149
Şekil 4.22b. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^1H -NMR spektrumu (5.9-6.9 ppm) (500 MHz, CD_3OD)	150
Şekil 4.22c. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^1H -NMR spektrumu (5.9-6.9 ppm) (2.95-3.90 ppm) (500 MHz, CD_3OD)	150
Şekil 4.22d. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^1H -NMR spektrumu (2.50-3.25 ppm) (500 MHz, CD_3OD)	151
Şekil 4.23a. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CD_3OD)	151
Şekil 4.23b. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^{13}C -NMR spektrumu (25-65 ppm) (100 MHz, CD_3OD)	152

Şekil	Sayfa
Şekil 4.23c. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^{13}C -NMR spektrumu (100-150 ppm) (100 MHz, CD_3OD)	152
Şekil 4.23d. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^{13}C -NMR-DEPT 135°spektrumu (100 MHz, CD_3OD).....	153
Şekil 4.23e. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^{13}C -NMR-DEPT 90°spektrumu (100 MHz, CD_3OD).....	153
Şekil 4. 24a. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) HSQC spektrumu (500 MHz, 125 MHz, CD_3OD)	154
Şekil 4.24b. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) HSQC spektrumu (6.0-6.9 ppm) (500 MHz, 125 MHz, CD_3OD).....	154
Şekil 4.24c. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) HSQC spektrumu (2.5-3.9 ppm) (500 MHz, 125 MHz, CD_3OD).....	155
Şekil 4.25. Ofiokarpin kimyasal formülü	156
Şekil 4.26. CS-6 alkaloidinin (Ofiokarpin) EI kütle spektrumu	156
Şekil 4. 27a. CS-6 alkaloidinin (Ofiokarpin) ^1H -NMR spektrumu(400 MHz, CDCl_3)..	157
Şekil 4.27b. CS-6 alkaloidinin (Ofiokarpin) ^1H -NMR spektrumu (5.6-7.4 ppm) (400 MHz, CDCl_3)	157
Şekil 4.27c. CS-6 alkaloidinin (Ofiokarpin) ^1H -NMR spektrumu (1.5-7.4 ppm) (400 MHz, CDCl_3)	158
Şekil 4.27d. CS-6 alkaloidinin (Ofiokarpin) ^1H -NMR spektrumu (1.0-5.0 ppm) (400 MHz, CDCl_3)	158
Şekil 4.28. CS-2 alkaloidinin (Oksosarkokapnidin) EI kütle spektrumu.....	160
Şekil 4.29a. CS-2 alkaloidinin (Oksosarkokapnidin) ^1H -NMRspektrumu (400 MHz, CDCl_3).....	160
Şekil 4.29b. CS-2 alkaloidinin (Oksosarkokapnidin) ^1H -NMR spektrumu (3.8-9.0 ppm, integral) (400 MHz, CDCl_3).....	161
Şekil 4.29c. CS-2 alkaloidinin (Oksosarkokapnidin) ^1H -NMR spektrumu (3.8-9.2 ppm) (400 MHz, CDCl_3).....	161
Şekil 4.30. CS-5 alkaloidinin (Protopin) EI kütle spektrumu	163
Şekil 4.31. CS-1 alkaloidinin (Koridaldin) Kütle spektrumu	164
Şekil 4.32. CS-8 kodlu alkaloidin EI kütle spektrumu	165

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>Corydalis triternata</i> Zucc.	4
Resim 2.2. <i>Corydalis triternata</i> Zucc. yumruları	4
Resim 2.3. <i>Corydalis</i> DC. cinsi	5
Resim 2.4. <i>Corydalis rutifolia</i> subsp. <i>erdellii</i> (Zucc.) Cullen & P.H. Davis	7
Resim 2.5. <i>Corydalis alpestris</i> C.A. Meyer	7
Resim 2.6. <i>Corydalis integra</i> Barbey & Fors.-Major	9
Resim 2.7. <i>Corydalis haussknechtii</i> Lidén	9
Resim 2.8. <i>Corydalis wendelboi</i> L. subsp. <i>L. congesta</i> Lidén & Zetterlund	10
Resim 2.9. <i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	10
Resim 2.10. <i>Corydalis paschei</i> Lidén	11
Resim 2.11. <i>Corydalis tauricola</i> (Cullen&Davis)L.....	11
Resim 2.12. <i>Corydalis solida</i> (L.) Clairv. DC. subsp. <i>incisa</i> Lidén	12
Resim 2.13. <i>Corydalis nariniana</i> Fed.....	14
Resim 2.14. <i>Corydalis erdellii</i> Zucc.	14
Resim 3.1. <i>Corydalis</i> DC. cinsine ait yumrular	89
Resim 3.2. <i>Corydalis</i> DC.'ye ait saksılar	89
Resim 3.3. Yalova Atatürk Bahçe Kùltürleri muhafaza Merkez Araştırma Enstitüsü ...	89
Resim 3.4. Ex-situ olarak edilen <i>Corydalis</i> DC. türleri	89
Resim 3.5. <i>Corydalis solida</i> (L.) Clairv. subsp. <i>incisa</i> Lidén.....	90
Resim 3.6. <i>Corydalis solida</i> (L.) Clairv. subsp. <i>incisa</i> L. yumruları.....	90
Resim 3.7. Uyku döneminde toplanan <i>Corydalis</i> DC. yumruları.....	90
Resim 3.8. Kurutulan <i>Corydalis</i> DC. yumruları	90
Resim 3.9. Doğranan <i>Corydalis</i> DC.	90
Resim 3.10. <i>Corydalis</i> DC. cinsine ait yumruları saksılar.....	90

Resim	Sayfa
Resim 4.1. <i>Corydalis tauricola</i> yumrularından hazırlanan etanol ekstrelerinin (a) UV ₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları	109
Resim 4.2. <i>Corydalis tauricola</i> (Cullen&Davis) L.....	110
Resim 4.3. <i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i> yumrularından hazırlanan etanol ekstrelerinin (a) UV ₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları.....	110
Resim 4.4. <i>Corydalis erdelii</i> (C-25, C-50, C-53), <i>C. paschei</i> (C-48,C-49), <i>C. oppositifolia</i> (C-52), <i>C. caucasica</i> subsp. <i>caucasica</i> (C-13, C-14, C-27, C-51), <i>C. caucasica</i> subsp. <i>abantensis</i> (C-19), <i>C. cava</i> subsp. <i>cava</i> (C-45) yumrularından hazırlanan etanol ekstrelerinin (a) UV ₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları.....	111
Resim 4.5. <i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i> (C-32, C-36, C-6), <i>C. integra</i> (C-15, C-24), <i>Corydalis triternata</i> (C-30), <i>C. paschei</i> (C-7), <i>Corydalis henrikii</i> (C-54) yumrularından hazırlanan etanol ekstrelerinin (a) UV ₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları	111
Resim 4.6. <i>Corydalis lydica</i> (C-40, C-41, C-42,), <i>C. haussknechtii</i> (C-47), <i>C. nariniana</i> (C-4, C-28), <i>C. triernata</i> (C-30, C-31, C-33), <i>C. solida</i> subsp. <i>incisa</i> (C-26), <i>C. solida</i> (L.) subsp. <i>solida</i> (C-44), <i>C. conorhiza</i> (C-29) yumrularından hazırlanan etanol ekstrelerinin (a) UV ₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları.....	112
Resim 4.7. <i>Corydalis tauricola</i> (C-2, CO-2), <i>C. wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i> (CO-5, CO-17) <i>C. wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i> (CO-10), <i>C. integra</i> (CO-15, CO-24), <i>C. solida</i> subsp. <i>incisa</i> (CO-26) ve <i>C. triternata</i> (CO-31) yumrularından hazırlanan etanol ekstrelerinin (a) UV ₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları.....	113
Resim 4.8. <i>Corydalis triternata</i> (CO-31,CO-33, C-33), <i>C. henrikii</i> (CO-54), <i>C.wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i> (CO-36), <i>C. tauricola</i> (CO-37), <i>C. solida</i> subsp. <i>solida</i> (CO-44), <i>C. haussknechtii</i> (CO-47) ve <i>C. paschei</i> (CO-49) ve yumrularından hazırlanan etanol ekstrelerinin (a) UV ₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları.....	113
Resim 4.9. <i>Corydalis triternata</i> Zucc.	114
Resim 4.10. <i>Corydalis triternata</i> Zucc. yumruları.....	114
Resim 4.11. <i>Corydalis tauricola</i> (CO-2, CO-35,CO-37), <i>C.wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i> (CO-5, CO-16, CO-17) <i>C.wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i> (CO-10, C-32, CO-36), <i>C. haussknechtii</i> (CO-47), <i>C. henrikii</i> (CO-54), <i>C. integra</i> (CO-15, CO-24), <i>C. paschei</i> (CO-49), <i>C. solida</i> subsp. <i>incisa</i> (CO-26), <i>C. solida</i> subsp. <i>solida</i> (CO-44) ve <i>C. triternata</i> (CO-31,CO-33) yumrularından hazırlanan alkaloid ekstrelerinin Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları	114

Resim	Sayfa
Resim 4.12. Kolon kromatografisi ile elde edilen CD fraksiyonlarına ait İTK kromatogramı (Solvan sistemi: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$; 70:29:1, Belirteç: Dragendorff reaktifi)	118
Resim 4.13. Kolon kromatografisi ile elde edilen CT-alt fraksiyonlarına ait İTK kromatogramı (Solvan sistemi: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$; 85:14:1, Belirteç: Dragendorff reaktifi).	121
Resim 4.14. (a,b) Kristallendirme işlemi sonucunda elde edilen sarı renkliğnecikler (CS-10).....	122



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
-----------------	--------------------

%	Yüzde
°C	Santigrad derece
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
µM	Mikromolar
cm	Santimetre
cm ²	Santimetrekaire
dk	Dakika
g	Gram
kg	Kilogram
L	Litre
log	Logaritma
m	Metre
M	Molar
mg	Miligram
mL	Mililitre
mM	Milimolar
ng	Nanogram
nm	Nanometre
nM	Nanomolar
sn	Saniye
v	Volt

Kısaltmalar	Açıklamalar
--------------------	--------------------

[35S] GTP _γ S	35S-Güanozin trifosfat
2-DE	2 boyutlu jel elektroforezi

Kısaltmalar**Açıklamalar**

3T3	Fare fibroblast hücreleri
5-HT	5-hidroksitriptamin
A549	Küçük hücreli akciğer kanseri hücreleri
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABTS	2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit)
ACh	Asetilkolin
AChE	Asetilkolinesteraz
AChEI	Asetilkolinesteraz inhibitörü
AGS	İnsan mide kanseri hücreleri
AH	Alzheimer Hastalığı
ALT	Alanin aminotransferaz
ANOVA	Tek yönlü varyans analizi
AP-1	Aktivatör protein-1
ASK1	Apoptosis sinyal düzenleyici kinaz-1
ATP	Adenozin trifosfat
BACE1	β -sit amiloid öncüsü protein parçalama enzimi 1
Bax	Bcl-2-İlgili X proteini
BBB	Kan beyin bariyeri
BCh	Bütirilkolin
BChC	Bütiriltiyokolinklorür
BChE	Bütirilkolinesteraz
Ber	Berberin
BZ555	Farmakolojik suş
C2C12	Fare miyoblast hücre çizgisi
Ca	Kalsiyum
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CASP6	Kaspaz 6
cccDNA	Kovalent olarak kapalı dairesel deoksiribonükleik asit
CCl₄	Karbon tetraklorür
CD40	Farklılaşma kümesi 40

Kısaltmalar**Açıklamalar**

CD86	Farklılaşma kümesi 86
Cdc42	Hücre bölünme döngüsü 42
CDI	Modifiye ilaç etkileşimi katsayısı
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CH₂Cl₂	Diklorometan
CHCl₃	Kloroform
CDCl₃	Dötörokloroform
CD₃OD	Dötörometanol
CM-H₂DCF-DA	General oksidatif stres indikatörü
¹³C-NMR	Karbon-13-nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
CO₂	Karbondioksit
ConA-	Konkanavalin A-
COX	Siklooksijenaz
CPE	Sitopatojenik etkiler
CPP	Koşullu yer tercihi
CT26 CM	CT26 kolon karsinom kültürü
CUMS	Kronik öngörülemez hafif stres
CYP	Sitokrom P450
CYP1A2	Sitokrom P450 1A2
CYP2C19	Sitokrom P450 2C19
CYP2C9	Sitokrom P450 2C9
CYP2D6	Sitokrom P450 2D6
CYP2E1	Sitokrom P450 2E1
CYP3A1	Sitokrom P450 3A1
CYP3A4	Sitokrom P450 3A4
d	Dublet
D1,2,3,4,5	Dopamin 1,2,3,4,5
DA	Dopamin
DD	Duble dublet
DEPT	Polarizasyon transferi ile bozulmayan geliştirme
DHC	Dehidrokoridalin
DHCB	Dehidrokoribulbin

Kısaltmalar**Açıklamalar**

DHCH	Dehidroçeliantifolin
DMSO	Dimetil sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
DNase	Deoksiribonükleaz
DPPH	2,2, 1-difenil-pikrilhidrazil
DTNB	5'-Ditiyo-bis(2-nitrobenzoik)asit
EC₅₀	%50 Etki sağlayan konsantrasyon
EDTA	Etilen diamin tetra asetik asit
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EI-MS	Electron impact kütle spektrometresi
ELISA	Enzim bağlı immünsorbent deney
Em	Emisyon
Endo	Endokardiyum
Epi	Epikardiyum
ERK 1/2	Ekstrasellüler sinyal-düzenleyici protein kinaz 1
ESI-TOF-MS	Elektrosprey iyonizasyon- time of flight mass spektrometresi
Ex	Uyarı
FasL	Fas ligant
FLIPR	Florometrik görüntüleme laka okuyucusu
FRAP	Demir-indirgeme antioksidan gücü
Fura-2/AM	Fura-2-asetoksimetil ester
FXR	Farnesoid X reseptörü
GABA_A	γ -aminobütirik asit
GH_Z	Gigahertz
GSH	Glutasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
H9C2	Miyokard hücre dizisi
HaCaT	İnsan keratinosit hücre hasarı
hAChE	İnsan asetilkolinesterazı

Kısaltmalar**Açıklamalar**

hBChE	İnsan bütirilkolinesterazı
HBeAg	Hepatit B viral proteini
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBV	Hepatit B virüsü
HCC	Hepatoselüler karsinoma
HCl	Hidroklorik asit
HepG 2.2.15	İnsan karaciğer kanseri hücre dizisi
HepG2	İnsan karaciğer kanseri hücre dizisi
HESPT	Yüksek frekanslı elektrik ısıtılarının ve nokta enjeksiyon terapisi
HL-7702	İnsan karaciğer hücreleri
¹H-NMR	Proton nükleer magnetik rezonans spektroskopisi
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HSV	<i>Herpes simplex</i> virüsü
HSQC	Heteronükleer tek kuantum uyumluluk
HT-1080	İnsan fibrosarkoma hücreleri
HT22	Hipokampal nöronal hücre dizisi 22
HT29	İnsan kolon kanseri hücre dizisi
Hz	Hertz
IC₅₀	% 50 inhibisyon sağlayan konsantrasyon
ICAM-1	Hücreler arası adezyon molekülü-1
IK	Yavaş gecikmeli doğrultucu potasyum akımı
IL-1	İnterlökin-1
IL-10	İnterlökin-10
IL-1β	İnterlökin-1 β
IL-6	İnterlökin-6
IMER	BACE1-Immobilize enzim reaktörü
IR	Infrared spektroskopisi
iNOS	Nitrik oksit sentaz
İTK	İnce tabaka kromatografisi
J774	Makrofaj hücre dizisi
JNK	C-Jun N-Terminal kinaz

Kısaltmalar**Açıklamalar****KOA**

Diz osteoartriti

LAD

Sol ön inen

LC-ESI-MS/MSSıvı kromatografisi-Elektronsprey iyonizasyon-
Kütle-kütle spektrometresi**LC-MS**

Sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi

LC-QTOF-MSSıvı kromatografisi- Quadropol/time of flight-mass-
spektrometresi**LDH**

Laktat dehidrogenaz

l*-ICPlevo*-isokoripalmin**LPS**

Lipopolisakkarit

l*-THPlevo*-tetrahidropalmin**Mc**

Miyokardiyum

M1

Mikroglia fenotipi-1

M2

Mikroglia fenotipi

m

Multiplet

MAFbx

Kas F-box proteini

MALDI-TOF-MS/MSMatris destekli lazer desorpsiyonu/iyonizasyonu
time of flight-mass-mass spektrometresi**MAP**

Mitojen aktive edilmiş kinaz

MAPK

p38 mitojenle aktive edilen protein kinaz

MCF-7

İnsan meme kanseri hücresi

MDA-MB-231

İnsan göğüs kanseri hücreleri

MeOH

Metanol

MGC 803

Gastrik kanser hücre dizisi

MHC

Majör histokompatibilite kompleksi

MMP

Matriks metalloproteinaz

MMP-1

Matris metalloproteinaz-1

MPP

Mass Profiler Professional

mRNA

Mesajcı Ribonükleik asit

Kısaltmalar**Açıklamalar**

MTT	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
MuRF1	Kas ring-parmak proteini
MyoD	Miyoblast proteini
NA	Nöroaminidaz
NCI-H460	Küçük olmayan akciğer kanseri hücre dizisi
NF-κB	Nükleer transkripsiyon faktörü nükleer faktör- κ B
NF-κB	Nükleer faktör kappaB
NH₄OH	Amonyumhidroksit
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
NMR	Nükleer magnetik rezonans
NO	Nitrik oksit
NR1	N-Metil-D-Aspartat reseptörü-1
OPT	Orto-fitalaldehit
OW13	Transgenik suş
P2Y12	Purinerjik kemoreseptör
p38 MAPK	Protein 38 mitojenle aktiveleştirilen protein kinaz
p38	Protein 38
PAMPA	Paralel suni geçirgenlik deneyi
PCA	Temel bileşen analizi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PGE2	Prostaglandin E2
pgRNA	Pre-genomik ribonükleik asit
pH	Hidrojen potansiyeli
PI-3	Parainfluenza
PI3K	Fosfoinozotid-3-kinaz
pNR1	N-Metil-D-Aspartat alt reseptörü-1
Ppm	Milyonda bir birim
PRT	Plazma yeniden hesaplama süresini
q	kuartet
RAW 264.7	Fare makrofaj hücresi
Rf	Rezolüsyon faktörü

Kısaltmalar**Açıklamalar**

ROS	Reaktif oksijen türleri
RP	Ters faz
Spca-2	Kalsiyum salınımı yolağı
SRB	Sülfürodamin B
s	Singlet
SS	Standart sapma
t	Triplet
T24	İnsan mesane kanseri hücre dizisi
TAOCSB	<i>Corydalis saxicola</i> bitkisinin toplam alkaloidleri
TDR	Transmural ventriküler duvarında repolarizasyon
THC	Tetrahidrokoptisin
THP	Tetrahidropalmitin
TI	Terapötik indeks
TIC	Toplam iyon kromatogramı
TNF-α	Tümör nekrozis faktör- α
TRAF6	TNF reseptör ilgili faktör
UDP-glukuroniltransferaz	Uridin difosfat- glukuroniltransferaz
UGT1A9	UDP-glukuroniltransferaz 1A9 geni
UVB	Ultraviyole B
Vav-1	Vav guanin nükleotid değişim faktörü-1
XIAP	X'e bağlı apoptozis proteini
XTT	Trifenil tetrazolyum klorür

1. GİRİŞ

Eski devirlerden günümüze kadar halk arasında değişik amaçlarla kullanılan bitkilerin saptanması ve bugünkü bilgilerin ve teknolojinin ışığı altında insan sağlığı açısından değerlendirilmesi Farmakognozik araştırmaların temelini oluşturmaktadır. Günümüzde tedavide kullanılan morfin, kodein, kinin, digoksin, atropin, vinkristin, galantamin ve taksol gibi pek çok ilaç etken maddesinin de bitkisel kaynaklı olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan dünyada bitkisel ilaçlarla tedaviye olan ilginin artmasından dolayı, Farmakognozik araştırmaların bir bölümü de bitkisel kaynaklı ilaçlar konusuna yoğunlaşmıştır.

Alzheimer hastalığı (AH) klinik olarak ilerleyen hafıza açıkları ve bozulmuş bilişsel işlev ile karakterizedir (Mattson, 2008). Demans vakalarının % 50 ile 60'ının, 65 yaşın üzerindeki kişilerde görülen Alzheimer hastalığına ait olduğu tahmin edilmektedir ve Birleşmiş Milletler verilerine göre, yaşa bağlı görülen nörodejenerasyon hastalıklarının sayısı 2000 yılında 25,5 milyon iken 2050 yılında 114 milyona çıkacağı rapor edilmektedir (Wimo, Winblad, Aguero-Torres ve von Strauss, 2020). Alzheimer hastalığı, giderek artan hasta sayısı, ekonomik maliyetlere harcanan kaynaklar nedeniyle gelişmiş ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (Houghton ve Howes, 2020). Alzheimer hastalarının beyinlerinde, nörotransmitterlerden birisi olan asetilkolin (ACh) seviyelerinde görülen azalma hastalığın mekanizmaları arasında yer almıştır. Bu nedenle asetilkolini hidroliz eden asetilkolinesteraz (AChE) enziminin inhibisyonu AH için semptomatik tedavi seçenekleri arasındadır (Şenol, Orhan, Yılmaz, Çiçek, Şener, 2010).

Amaryllidaceae familyası bitkilerinden izole edilen azotlu bileşiklerden birisi olan Galantamin ACh parçalayan AChE'a bağlanarak bu enzimi inhibe etmekte ve ACh katabolizmasının yavaşlamasına sebep olmaktadır (Eckert, 2010). Bunun sonucu olarak sinaptik aralıktaki ACh konsantrasyonunda artış gözlenmektedir (Thomsen, Zende, Fischer ve Kewitz, 1945). Bugüne kadar, doğal kaynaklardan elde edilen bazı ikincil metabolitlerin asetilkolinesteraz inhibitör (AChEI) aktivite gösterdiği tespit edilmiş ve bu metabolitlerin gelecekte potansiyel ilaç adayları olabileceği düşünülmektedir (Adewusi, Moodley ve Steenkamp, 2010).

Corydalis DC. cinsi Papaveraceae familyasına ait kuzey yarımkürenin ılıman iklim bölgelerinde yetişen ve dünyada 470 civarı kadar tür ile temsil edilen bir genustur. Türkiye florası kayıtlarına göre, ülkemizde *Corydalis* DC. cinsinin 17 türü ve 8'i endemik olmak üzere 22 taksonu mevcuttur (Güner, Aslan, Ekim, Vural, Babac, 2012:660,662). Bu türlerden bazıları içerdikleri izokinolin türevi alkaloidler yönünden fitokimyasal olarak çalışılmıştır. Ancak, ülkemizde yetişen *Corydalis* DC. türleri biyolojik aktiviteleri açısından incelenmemiştir.

Corydalis türlerinin hem ülkemizde hem de dünyada çeşitli hastalıkların tedavisinde geleneksel olarak kullanımı mevcuttur. Özellikle geleneksel Çin tıbbında *Corydalis yanhusuo* bitkisinin mide ve duodenum ülseri, karın ve menstrüel ağrılar, hepatit, romatizma, kardiyak aritmi gibi hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir (Iranshahy, Quinn ve Iranshahi, 2014). Anadolu'da *Corydalis solida* yumruları kurt düşürücü, veremde kuvvetlendirici olarak kullanılmıştır (Şener ve Temizer, 1988). *Corydalis cava* yumrularının ise analjezik, antiseptik, antispazmodik, yatıştırıcı olarak ve *Corydalis erdelii* bitkisinin de halk arasında sedatif amaçlı kullanıldığına dair kayıtlar bulunmaktadır (Altundag ve Ozturk, 2011).

Corydalis cava, *Corydalis yanhusuo* türlerinin geleneksel ve yaygın olarak hafıza güçlendirici amaçla kullanıldığı kayıtlıdır. Bu bilgiler, *Corydalis* türlerinin nörodejeneratif hastalıklardan birisi olan AH yönünden değerlendirilmesinin önemli olacağını ortaya koymaktadır. Ayrıca, bugün AH tedavisinde kullanılan ilaçların önemli bir kısmının etki mekanizmasının kolinesteraz inhibitörü olması da türlerin bu açıdan araştırılmasının önemli olacağına işaret etmektedir.

Tez çalışmamız kapsamında ülkemizin farklı bölgelerinden topladığımız *Corydalis* türlerinin *in vitro* kolinesteraz inhibitörü aktivitelerinin tayin edilmesi ve yüksek aktivite gösteren tür/türlerden aktiviteden sorumlu bileşik/bileşiklerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Diğer taraftan hücrelerin oksidatif dejenerasyonunun önlenmesinde antioksidanların etkili olduğu da bilindiğinden, türler antioksidan kapasiteleri açısından da test edilmiştir. Türlerin sağlıklı ve MCF-7 tümör hücre hatlarındaki etkileri de incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Genel bilgiler; botanik bilgiler, fitokimyasal bölüm ve biyolojik aktivite bölümü olmak üzere üç ana kısımdan oluşmaktadır.

Botanik bilgiler kısmında; Papaveraceae familyasına, *Corydalis* DC. cinsine ve *Corydalis caucasica* DC., *Corydalis integra* Barbey & Fors.-Major, *Corydalis haussknechtii* L., *Corydalis angustifolia* DC., *Corydalis wendelboi* L., *Corydalis tauricola* (Cullen & Davis) Lidén, *Corydalis paschei* L., *Corydalis solida* (L.) Clairv., *Corydalis triternata* Zucc., *Corydalis henrikii* L., *Corydalis cava* (L.) Schweigg. & Körte, *Corydalis erdelii* Zucc., *Corydalis oppositifolia* DC., *Corydalis lydica* L., *Corydalis nariniana* Fed., *Corydalis conorhiza* Ledeb. ve *Corydalis alpestris* C. A. Meyer türlerine ait morfolojik özellikler sunulmuştur.

Fitokimyasal bölümde; *Corydalis* türlerinin yumrularında yapılan fitokimyasal çalışmalara yer verilmiş ve türde bulunan bileşikler kimyasal gruplarına göre sınıflandırılarak (izokinolin, promorfinan alkaloidleri, antrakınonlar, steroidler, triterpenoidler, kumarinler vb.) özetlenmiştir. Tez çalışmamız kapsamında çalıştığımız 54 popülasyon arasından *Corydalis solida* L., *Corydalis cava* L., *Corydalis caucasica* DC. ve *Corydalis rutifolia* DC. türleri üzerinde daha önce yapılmış olan fitokimyasal çalışmalara dair bilgiler ayrı bir başlıkta sunulmuş olup, Türkiye’de yetişen *Corydalis* türlerinde yapılan çalışmalar da ayrıca özetlenerek verilmiştir.

Kullanım amaçları bölümünde; *Corydalis* türlerinin tıbbi amaçlı geleneksel kullanımlarına yer verilmiştir.

Biyolojik aktivite bölümünde; *Corydalis* türlerinde daha önce yapılmış olan antikolinesteraz, antioksidan çalışmaları ve antikanser aktiviteleri dahil olmak üzere, analjezik, anksiyolitik, antibakteriyel, antidepresan, antienflamatuar, antiepileptik, antifungal, antimalaryal, antikoagülan aktivite yanında Parkinson, hepatit B gibi hastalıkların tedavisinde kullanımına dair çeşitli biyoaktivite çalışmalarına yer verilmiştir. Ayrıca tez kapsamında ayrıntılı olarak araştırılan *Corydalis cava* L., *Corydalis solida* (L.)

Swartz subsp. *solida* tür ve alt türleri üzerinde bugüne kadar yapılmış aktivite çalışmaları da özetlenmiştir.

2.1. Botanik Bilgiler

2.1.1. Papaveraceae familyası

Corydalis DC. cinsi Türkiye florasında Papaveraceae familyasına ait bir genustur. Papaveraceae familyasındaki bitkiler genellikle tek veya çok yıllık olup otsu bitkilerdir. Yapraklar genellikle alternan nadiren karşılıklı dizilişli ve çok parçalıdır. Çiçekler hermafrodit, aktinomorf, zigomorf ve salkım durumundadır. Kaliks iki sepalden, korolla serbest veya tabanda birleşmiş dört petalden oluşur. Petallerden üstteki mahmuzlu, alttaki spatül şeklinde diğer ikisi ise anterlerin üzerinde gaga şeklinde birleşmiştir. Stamenler 4-6 tane; ovaryum üst durumlu, sinkarp ve iki karpellidir. Meyve nuks veya iki valv ile açılan bir kapsüldür. Bir veya çok sayıda tohum taşır. (Davis, Coode ve Cullen, 1965:238,242).

Papaveraceae familyası Türkiye’de 7 cins ile temsil edilmektedir (Davis ve diğerleri, 1965).



Resim 2.1. *Corydalis triternata* Zucc.



Resim 2.2. *Corydalis triternata* Zucc. yumruları

2.1.2. *Corydalis* DC. cinsi

Corydalis DC., çeşitli morfolojik ve taksonomik çeşitlilikle beraber 465 türe sahip, Papaveraceae familyasındaki en büyük cinstir. Kuzey yarıkürenin ılıman iklim bölgelerinde, kayalık yamaçlar, çalılıklar, köknar ve kayın ormanları gibi farklı coğrafi yerlerde yetişen, toprakaltında yumrusu bulunan bitkilerdir. Dünya’da tür sayısı (tüm

türlerin % 80'i) ve endemizm (% 56 endemik tür) açısından Çin ilk sırada yer almaktadır (Jiang ve diğerleri, 2018).

Corydalis cinsi, genellikle gösterişli mahmuzları ile karakterize edilir ve bu nedenle süs bitkisi olarak değerlendirilmektedir. Mahmuzundan dolayı ülkemizde “kaz gagası” olarak adlandırılır. Çok yıllık, tüysüz, yumru ihtiva eden bitkilerdir. Yaprakların çok parçalı, alternan dizilişli olması; çiçeklerin zigomorf ve üst petalin tabanda mahmuzlu; stamenlerin diadelf, tripartit olması familyada bulunan cinslerden *Fumaria* L. ve *Corydalis* DC. türleri için karakteristiktir. *Corydalis* DC. türleri bitkilerin çok yıllık, yumrulu, yapraklarının ternat ve meyvenin çok tohumlu, iki kapak ile açılan kapsül tipinde olması ile *Fumaria* L. (tek yıllık, yumrusuz, yapraklar pinnatisekt, meyve tek tohumlu nuks) türlerinden ayrılır (Davis ve diğerleri, 1965).

Türkiye Florası'nda kayıtlı olan *Corydalis* DC. cinsi 17 tür ve 22 takson ile temsil edilmektedir. Türlerden 8'i endemik ve tamamı geofittir (Güner ve diğerleri, 2012).

Bu türlerin ayrımı aşağıda verilen tayin anahtarına göre yapılmaktadır (Güner, Özhatay, Ekim, Başer, 2000: 22,28).



Resim 2.3. *Corydalis* DC. cinsi

1. Yapraklar karşılıklı değil, genellikle sapsız

2. Gövde taban yaprağı taşımaz

11. cava

2. Gövde en az bir gözeçarpan taban yaprağı taşır

3. Gövdede bir taban yaprağı ve 2 yaprak vardır; pediseller dik değil; yumru yuvarlak ve bütün halinde

4. Nektar mahmuz uzunluğunun 1/3-1/5'i kadar, mahmuz 15 mm'den uzun

5. Çiçekler salkım durumunda, alt petal 6-8 mm genişliğinde; tohumlar gagasız

9. triternata

5. Çiçekler horizontal, alt petal 4-6 mm genişliğinde; tohumlar kısa gagalı

10. henrikii

4. Nektar mahmuz uzunluğunun yarısı kadar, mahmuz 15 mm'den kısa

6. Brakteler pedisellerden kısa, yuvarlak; resemoz çiçek durumu seyrek çiçekli; meyve lanseolat

7. paschei

6. Brakteler hemen hemen pedisellere eşit veya daha uzun

7. Brakteler düz veya nadiren en altta girintiler halinde bölünmüş

8. İç petaller sadece iç kısmındaki uçları mor renkli

1. caucasica

8. İç petallerin dış kısmındaki uçları koyu mor renkli

9. Yapraklar mat yeşil, lateral stigma; tohumda hilum etrafında kalın bir tabaka bulunmaz

2. integra

9. Yapraklar koyu yeşil; lateral stigma; tohumda hilum çevresinde kalın tabaka

3. haussknechtii

7. Brakteler bölünmüş veya en üstteki düz

10. Brakteler 3 parçalı veya üstteki düz; meyve linear ve birbiri ile uyumlu

4. angustifolia

10. Braktelerin hepsi bölünmüş, genellikle 3'den fazla; meyve ovat-lanseolat veya linear, birbiri ile uyumsuz

11. Pediseller 2-7 mm uzunluğunda, braketlerden kısa; alt petal ya çentiksiz ya da hafif çentikli; meyve lanseolat

5. wendelboi

11. Pedisel 7-15 (20) mm uzunluğunda, braketlere eşit veya daha uzun; alt petalin tepesi çentikli

12. Rasemoz çiçek durumu sapsız veya kısa sapsız; braktenin orta lobu genellikle geniş; meyve linear-lanseolat; tohumdaki etli kısım spiral şeklinde bükülmüş; lateral stigma tek

12. Rasemoz çiçek durumu sapsız; braktenin loplari hemen hemen

eşit uzunlukta; meyve lanseolat; tohumdaki etli kısım

bükülmemiş; lateral stigma çift

8. *solida*

3. Gövdede 2-3 taban yaprağı ve 2-4 yaprak vardır; meyvede dik pediseller geriye doğru bükülmüş; yumru oblong, bölünmüş

13.Ortadaki yaprak saplı; loplar akut; sepaller geniş, saçaklı

16. *conorhiza*

13.Ortadaki yaprak sapsız; loplar obtus; sepaller genellikle küçük

17. *alpestris*

1. Yapraklar 2 tane karşılıklı dizilişli, genellikle sapsız (6 vertisillat yaprağa benzer)

14. Dış petaller dar, kenarı düz değil, mahmuz 9-12 mm

12. *erdellii*

14. Dış petaller geniş, tepesi düz veya kanatlı, mahmuz 11-20 mm

15. Mahmuz genellikle kavisli ve uca doğru sivri;

lateral stigma küçük

13. *oppositifolia*

15. Mahmuz düz, uca doğru hafifçe sivrilmiş; lateral stigma belirgin

16. Korolla genellikle kremi beyaz, koyu kanatçıklar yok, mahmuz 11-14 mm

14. *lydica*

16. Korolla beyaz, önünde koyu kanatçıklı, mahmuz kırmızımsı-mor (nadiren beyaz), dış petallerin üstü çıkıntılı

15. *narini*



Resim 2.4. *Corydalis rutifolia* subsp. *erdellii*
(Zucc.) Cullen & P.H. Davis



Resim 2.5. *Corydalis alpestris*
C.A. Meyer

2.1.3. *Corydalis caucasica* DC.

1. Alt petaller çentikli; rasemoz gevşek, 2-8 çiçekli

subsp. *caucasica*

1. Alt petaller küt; rasemoz sık, 5-15 çiçekli

subsp. *abantensis*

subsp. *caucasica* (Sin. *C. tenella* Ledeb)

Yumru basit, oval, 9-14 x 8-12 mm büyüklüğündedir. Gövde dik yükselen, tabanda dallanmış ve bir sarı renkli zarımsı bir taban yaprağı taşır. Yapraklar ternat, folioller ovat, palmatifittir. Çiçek durumu rasemoz, seyrek, 4-9 çiçekli, brakteler düz, eliptik, meyve pedisellerinden uzun, petal sayısı 5-15 arasında, sepaller belirsiz, alt petaller küt şekillidir. Çiçekler pembe-beyaz, kapsül eliptik, 6-11x1-2 mm dir. 900-1050 m yüksekliklerde yetişmektedir. Tip örneği: Kafkasya (Davis ve diğerleri, 1965).

subsp. *abantensis* Lidén & Zetterlung

Rasemoz sık, 5-15 çiçeklidir. Sepaller belirsiz, alt petal geniş, ucu küttür. Meyve yassı, tohumlar 2 mm çapındadır. 1000-1500 m yüksekliklerde yetişmektedir. Tip örneği: Bolu. Endemik (Güner ve diğerleri, 2000).

2.1.4. *Corydalis integra* Barbey & Fors.-Major

Yumruları küremsi, 15-26 mm boyutlarında olup bölünmemiştir. Gövde, dik, 8-20 cm uzunluğunda, sarımsı bir taban yaprağı taşır. Yapraklar mat yeşil, biternat, palmatifit, folioller ovat. Çiçek durumu sık, 8-20 çiçekli. pembe renkli, brakteler düz, eliptik. Kapsül linear, 16-19 x 2 mm. 900-1050 m yüksekliklerde yetişmektedir. Tip örneği: Sisam adası (Davis ve diğerleri, 1965).



Resim 2.6. *Corydalis integra* Barbey & Fors.-Major

2.1.5. *Corydalis haussknechtii* Lidén

Gövde 10-22 cm uzunluğunda ve dik değildir. Yapraklar koyu yeşil, biternat, folioller geniş obovat-lanseolattır. Rasemoz uzun, seyrek, 6-22 çiçeklidir. Brakteler obovat-lanseolat, düz, 6-15 mm uzunluğundadır. Pedisel 8-15 (23) mm, meyvede geriye kıvrıktır. Korolla kremi beyaz veya soluk leylak, iç petallerin tepeleri kontrast oluşturacak şekilde siyah renktedir. Dış petaller geniş çentikli, üst petal (10) 13-17 mm uzunluğunda mahmuzludur. Alt petaller 12-15 mm, iç petaller 10-11 mm uzunluğundadır. Meyve lanseolat, 4-10 tohum taşır. Tohumda hilumun etrafı, 2x1.7 mm kalınlığında bir çıkıntılı tabaka ile sarılmıştır. 1000-2800 m yüksekliklerde yetişmektedir. Tip örneği: Güneydoğu Anadolu (Güner ve diğerleri, 2000).



Resim 2.7. *Corydalis haussknechtii* Lidén

2.1.6. *Corydalis angustifolia* DC.

Yumrular küremsi, gövde dik, dallanmamış, 9-14 cm uzunluğunda olup, dip kısımda geniş sarımsı bir taban yaprağı taşır. Yapraklar alternan, iki kez bölünmüş ternat, folioller linear, dar eliptiktir. Çiçek durumu gevşek, 7-12 çiçekli, brakteler 3 parçalı. Çiçekler sarımsı-beyaz, kapsül linear olup, 18 x 1.5 mm, stilus düz veya hafif kavislidir. Kars civarından 1938 yılında toplandığına ait kayıt bulunmaktadır (Davis ve diğerleri, 1965).

2.1.7. *Corydalis wendelboi* Lidén

- | | |
|--|--------------------------------|
| 1. Rasemoz sık, alt petal 4-6 mm genişliğinde | subsp. <i>congesta</i> |
| 1. Rasemoz orta derece sıklıkta, gevşek; alt petal 2-4 mm genişliğinde | subsp. <i>wendelboi</i> |

subsp. *wendelboi* (Sin. *C. solida* var. *tenuisecta* Boiss., *C. brevipedicellata* Lidén)

Korolla pembe, kırmızı, beyaz, kestane, mor bazen iki renklidir. Alt petal oblong, ucu 2-4 mm genişliğindedir. Kapsüller dar mızrak şeklinde ve 15-24 mm uzunluğundadır. 900-2000 m’de yetişmektedir. Tip örneği: Muğla. Endemik (Güner ve diğerleri, 2000).

subsp. *congesta* Lidén & Zetterlund

Rasemoz çok sık, çiçekler koyu mor, grimsi leylaktır. Alt petal spatulat ve 4-6 mm genişliğindedir. Kapsül 10-18 mm uzunluğundadır. 700-1700 m yüksekliklerde yetişmektedir. Tip örneği: Bursa. Endemik (Güner ve diğerleri, 2000).



Resim 2.8. *Corydalis wendelboi* L. subsp. *congesta* Lidén & Zetterlund



Resim 2.9. *Corydalis wendelboi* L. subsp. *wendelboi*

2.1.8. *Corydalis tauricola* (Cullen & Davis) Lidén (Sin. *C. solida* subsp. *tauricola* Cullen & P.H. Davis)

Yumrular yuvarlak, gövde, dik, 7-18 cm uzunluğunda, tabanda dallanmış ve sarı renkli zarımsı bir taban yaprağı taşır. Yapraklar alternan dizilişli, biternat, folioller oblong, brakteler (3)-4-8 loblu ve sık dişlidir. Korolla pembe renklidir. Kapsüller linear, oblong-lanseolat, 15-22 x 1-2.5 mm boyutlarındadır. Pediseller meyvede düzdür. 550-1800 m yüksekliklerde yetişir. Tip örneği: İçel. Endemik (Davis ve diğerleri, 1965).

2.1.9. *Corydalis paschei* Lidén

Gövde 10-15 cm uzunluğunda, yapraklar ve folioller uzun saplı, iki veya daha fazla ternat, loblar obovattır. Rasemoz gevşek, 4-12 (-19) çiçeklidir. Brakteler küçük ve yuvarlak olup 10-20 mm uzunluğundaki pedisellerden çok daha kısadır. Korolla pembe renkli ve dış petaller çentiklidir. Üst petalin mahmuzu uçta kıvrık ve 14-15 mm uzunluğundadır. Alt petal düz ve 11-12 mm uzunluğunda, iç petaller ise 10-11 mm uzunluğundadır. Meyve lanseolat, 4-6 tohumlu, 12-15 x 3-4 mm boyutlarındadır. Tohumlar 2.5 mm ve düzdür. 900-1400 m yüksekliklerde yetişir. Tip örneği: Antalya. Endemik (Güner ve diğerleri, 2000).



Resim 2.10. *Corydalis paschei* Lidén Resim 2.11. *Corydalis tauricola* (Cullen&Davis)L.

2.1.10. *Corydalis solida* (L.) Clairv. (Sin. *C. bulbosa* (L.) DC.) subsp. *incisa* Lidén

Gövde dik, sarımsı taban yaprağı taşır. Yapraklar 2-3 ternat, düz veya derin yarıklar şeklinde küçük yaprakçıklara ayrılmıştır. Rasemoz saplı, sık, 8-25 çiçeklidir. Braktelerin loplari hemen hemen eşit uzunluktadır. Pediseller silindirik, 5-15 (-20) mm, meyvede geriye kıvrıktır. Dış petaller geniş kanatlı ve çoğu zaman tepesinde çentik bulunur. Mahmuz 11-14 mm uzunluğundadır. İç petaller soluk renkli olup sadece tepe noktaları

koyu mor renklidir. Stilus uzun, tabanda genikulattır. Kapsül geniş lanseolat- eliptiktir. (200-) 1000-2000 m yüksekliklerde yetişir. Tip örneği: Yunanistan (Güner ve diğerleri, 2000).



Resim 2.12. *Corydalis solida* (L.) Clairv. DC. subsp. *incisa* Lidén

subsp. *solida* Lidén (Sin. *C. densiflora* Presl.)

Yumrular yuvarlak, gövde dik, 7-18 cm uzunluğunda, tabanda dallanmış ve sarı renkli zarımsı bir taban yaprağı taşır. Yapraklar alternan dizilişli, biternat, folioller oblong, brakteler (3)-4-8 loblu ve sık dişlidir. Korolla pembe renklidir. Çiçekler 17-21 mm, rasemoz sıktır. Kapsüller geniş 10-13 x 2.4-3 mm boyutlarındadır. Pediseller meyvede geriye kıvrıktır. 1000-2100 m yüksekliklerde yetişir. Tip örneği: Tanımlamamıştır (Davis ve diğerleri, 1965).

2.1.11. *Corydalis triternata* Zucc. (Sin. *C. solida* (L.) Swartz. subsp. *brachycarpa* (Boiss.) Cullen & P.H. Davis)

Yumrular küremsi, gövde dik 7-18 cm uzunluğunda ve sarı renkli, zarımsı bir taban yaprağı taşır. Yapraklar alternan dizilişli, biternat olup folioller oblongtur. Brakteler basit olarak yarılmış ve dişsizdir. Korolla uzunluğu 20-27 mm olup, pembe renklidir. Kapsül oblong-lanseolat, elipik-lanseolat şeklinde ya da az çok lineardır. 1000 m yüksekliklerde yetişir. Tip örneği: Lübnan (Güner ve diğerleri, 2000).

2.1.12. *Corydalis henrikii* Lidén

Gövde 15-18 cm yüksekliğinde ve taban yaprağı taşır. Yapraklar uzun saplı, 3-4 ternat, loplar oblongtur. Rasemoz 7-15 çiçeklidir. Brakteler sapsız veya çoğunlukla saplı ve

yelpaze şeklinde 5 segmente bölünmüştür. Pediseller ince ve 5-15 mm uzunluğundadır. Korolla beyazımsı veya genellikle soluk morumsu pembe olup iç petallerin uçları koyu renklidir. Mahmuz 15-22 mm olup, ucu ince ve sivridir. Alt petalin ucu küt veya hafif çentikli, 4-6 mm genişliğindedir. İç petaller 10 mm uzunluğundadır. Kapsül lanseolat, 15-22 x 4 mm boyutlarında ve 6-10 tohumlu, tohumlar 2 mm ve kısa gagalıdır. 1000-1100 m yüksekliklerde yetişir. Tip örneği: Türkiye. Endemik (Güner ve diğerleri, 2000).

2.1.13. *Corydalis cava* (L.) Schweigg. & Körte (Sin. *C. bulbosa* (L.) DC., *C. marschalliana* (Pall.) Pers.)

Gövde dik ve 10-30 cm uzunluğundadır. Yapraklar biternat, folioller obovattır. Rasemoz, 6-16 çiçeklidir. Brakteler düz, ovat, 10-20 mm, pediseller 3-10 mm uzunluğundadır. Dış petaller geniş kanatlı ve çentiklidir. Mahmuz 10-14 mm, iç petaller soluk renklidir. Meyve oblong-elipsoit, 20 mm kadar ve 5-10 tohumludur. 1000-1500 m yüksekliklerde yetişir. Tip örneği: Kuzeydoğu Anadolu (Güner ve diğerleri, 2000).

2.1.14. *Corydalis erdelii* Zucc.

Yumruları uzundur. Gövde dik ve 5-12 cm uzunluğunda olup taban yaprağı taşımaz. Yapraklar opozit dizilişli, sapsız ve biternat, loplar dar eliptiktir. Çiçek durumu sık, 1-7 çiçekli ve yaprakları aşar. Braktelerin tamamı obovattır. Çiçekler (18-)20-25 mm, pembe, bordo veya morumsudur. Dış petaller dar, kenarı düz değil, mahmuz 9-12 mm dir. Kapsül ovat, pedisele doğru kıvrıktır. 1300-2000 m yüksekliklerde yetişir. Tip örneği: Lübnan (Davis ve diğerleri, 1965).

2.1.15. *Corydalis oppositifolia* DC. subsp. *oppositifolia* Lidén & Zetterlund (Sin: *Corydalis rutifolia* subsp. *erdelii* (Zucc.) Cullen & P.H. Davis

Yumruları uzundur. Gövde dik ve 5-12 cm uzunluğunda olup taban yaprağı taşımaz. Yapraklar opozit dizilişli, sapsız ve biternat, loplar dar eliptiktir. Çiçek durumu sık, 1-7 çiçekli ve yaprakları aşar. Braktelerin tamamı obovattır. Çiçekler (18-)20-25 mm, pembe, bordo veya morumsudur. Dış petaller geniş, tepesi düz veya kanatlı, mahmuz 11-20 mm, kavisli, uca doğru sivridir. Kapsül ovat, pedisele doğru kıvrıktır. 1300-2800 m yüksekliklerde yetişir. Tip örneği: Lübnan. Endemik (Davis ve diğerleri, 1965).

2.1.16. *Corydalis lydica* Lidén

Gövde dik ve 5-10 cm uzunluğundadır. Yapraklar ternat, ortadaki foliol tekrar ternat, yanlardaki folioller düz veya derin girintiler halinde 2-3 geniş eliptik loplara ayrılmıştır, yaprak sapı kısadır. Rasemoz 8-10 çiçekli, sıktır. Pediseller 10-35 mm uzunluğunda, brakteye eşit veya daha uzundur. Çiçekler beyaz kremi, nadiren pembemsi mor, oldukça geniş kanatlıdır. Mahmuz 11-13 mm, iç petaller 10 mm uzunluğundadır. Pediseller uzun ve geriye kıvrıktır. Kapsüller oval, 15-20 x 5-7 mm boyutlarında ve 6-10 tohumlu, tohumlar 2.5 mm'dir. 1400-1800 m yüksekliklerde yetişir. Tip örneği: Manisa. Endemik (Davis ve diğerleri, 1965; Güner ve diğerleri, 2000).

2.1.17. *Corydalis nariniana* Fed.

Yapraklar biternat ve folioller genellikle eşit olmayan eliptik loplara bölünmüştür. Korolla belirgin kırmızı veya mor mahmuz ile iki renklidir. Dış petallerin tepesi siyahımsı-mor renkte olup iç petaller ise beyaz renktedir. Mahmuz 12-18 mm uzunluğunda olup, yuvarlakçadır. İç petaller (9-)10-12 mm uzunluğunda olup kapsül ise 11-15 x 5-6 mm, tohumlar (2-) 2.5 mm'dir. 3000 m yüksekliklerde yetişir. Tip örneği: Kafkasya (Davis ve diğerleri, 1965).



Resim 2.13. *Corydalis nariniana* Fed.



Resim 2.14. *Corydalis erdelii* Zucc.

2.1.18. *Corydalis conorhiza* Ledeb.

Yumru 2-3 parçaya ayrılmıştır. Gövde dik, dallanmamış, 6-15 cm uzunluğunda, dibe yakın kısımda taban yaprakları taşır. Gövde yaprakları alternan dizilişli, 1-2 ternat, folioller ovat ve palmatifit yaprak sapını sarar. Çiçek durumu 3-8 çiçekli, çiçekler kırmızı-mor renkli, brakteler düz, eliptik, meyve pedisellerine eşit veya daha uzundur. Kapsül obovat, 11-15

x 3-4 mm boyutlarındadır. 2280-2850 m yüksekliklerde yetişir. Tip örneği: Kafkasya (Davis ve diğerleri, 1965).

2.1.19. *Corydalis alpestris* C. A. Meyer (Sin. *C. nivalis* Boiss. & Huet)

Yumru birkaç parçaya ayrılmıştır. Gövde dik, dallanmamış, 10-20 cm uzunluğunda dibe yakın kısımda taban yaprakları taşır. Yapraklar alternan dizilişli, biternat; folioller ovat, palmatifit, petioller uzun ve gövdeyi sarar. Çiçek durumu sık, 5-8 çiçekli, çiçekler mavi renklidir. Brakteler düz, ovat ve meyve pediselinden uzundur. Kapsül obovat olup 10-12 x 3-4 mm boyutlarındadır. 2000-3300 m yüksekliklerde yetişir. Tip örneği: Batı Kafkasya (Davis ve diğerleri, 1965).

2.2. Fitokimyasal Bölüm

2.2.1. *Corydalis* DC. türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

Papaveraceae familyasına ait bitkilerle ilgili öncelikli olarak alkaloidler üzerinde yoğunlaşan fitokimyasal çalışmalar son 30 yıldır tüm hızıyla devam etmektedir (Benigni, Capra ve Cattorini, 1971; Shamma, 2012). Elde edilen sayısız alkaloid, bir yandan zengin bir potansiyel tıbbi bileşik kaynağını temsil ederken bir yandan da bilgi birikimimizi geliştirmektedir.

Papaveraceae alkaloidleri yapısal olarak çeşitli gruplara ayrılmaktadırlar (Preininger, 1986:3)

Bunlar;

- İzokinolin
- Benzilizokinolin
- Pavin
- İzopavin
- Kularin
- Proaporfin

- Aporfin
- Promorfinan
- Protoberberin
- Retroprotoberberin
- Sekoberberin
- Benzofenantridin
- Protopin
- Ftalilizokinolin
- Sekoftalilizokinolin
- İndenobenzazepin
- Spirobenzilizokinolin
- Roadin

Daha önce yapılan fitokimyasal çalışmalara göre, *Corydalis* izokinolin türevi alkaloidler bakımından zengin bir cinstir. İzokinolin grubu alkaloidler çeşitli alt gruplarda incelenmektedir: benzilizokinolin, spirobenzilizokinolin, kularin, aporfin, protoberberin, benzofenantridin, protopin, ftalilizokinolin, sekoftalilizokinolin. Listelenen bu alt gruplar arasında izokinolin alkaloidlerinin %25'ini oluşturan protoberberinler en büyük grubu oluşturmaktadır (Kukula-Koch ve Widelski, 2017).

Corydalis türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalarda 200'den fazla bileşik elde edilmiştir. Bunlar alkaloidler, antrakınonlar, steroidal bileşikler, triterpenoidler ve kumarin türevi bileşiklerdir.

Bu bölümde; *Corydalis* türlerinde yapılmış olan fitokimyasal çalışmalarda bulunan bileşikler kimyasal gruplarına göre sınıflandırılmışlardır:

✓ Alkaloidler

➤ İzokinolin alkaloidleri

- Protopin
- Protoberberin
- Spirobenzilizokinolin
- Aporfin

- Benzilizokinolin
- Benzofenantridin
- Ftalilizokinolin
- Benzodiazepin
- Kularin
- Promorfinan alkaloidleri
- ✓ Antrakınonlar
- ✓ Steroidler
- ✓ Triterpenoitler
- ✓ Kumarinler
- ✓ Diğer bileşikler

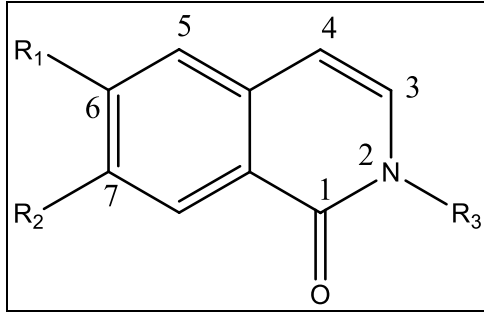
İzokinolinler

İzokinolin alkaloidleri fitokimyasal olarak geniş bir ailedir. Ağırlıklı olarak Papaveraceae, Berberidaceae ve Ranunculaceae familyasına ait bitkilerde bulunurlar. Aynı zamanda dikkate değer biyolojik aktivitelere sahiptirler (Khan ve Kumar, 2015).

Temel olarak fenilalanin ve tirozinden türemişlerdir. Tirozin öncü madde olan 3,4-dihidroksitiramine (dopamin) dönüşmekte, dopamin üzerinden gerçekleşen deaminasyon ve sonrasında oluşan oksidatif kondensasyon reaksiyonları sonucunda ise benzilizokinolin yapısı oluşmaktadır (Manske, 1954).

Corydalis türleri izokinolin alkaloidleri bakımından oldukça zengindir. Bugüne kadar *Corydalis* türleri üzerinde yapılmış çalışmalar sonucunda izole edilmiş olan izokinolin alkaloidleri ve bu alkaloidlere ait olan alt gruplar Çizelge 2.1-2.11'de verilmektedir.

Alkaloidlere ait genel yapılarda fonksiyonel gruplar (R) ile belirtilmiştir.



Şekil 2.1. İzokinolin iskeleti

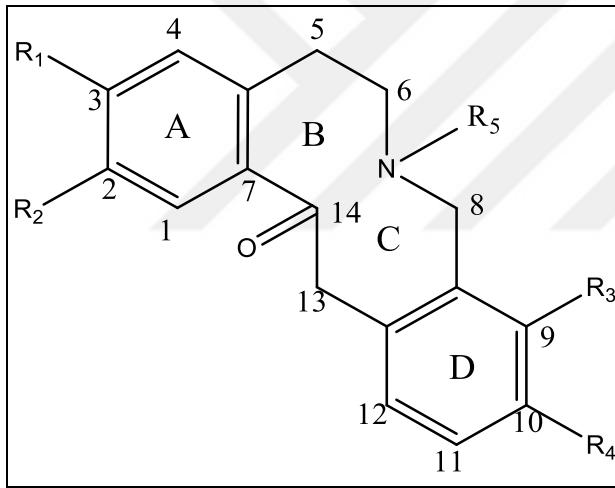
Çizelge 2.1. *Corydalis* türlerinde bulunan izokinolin alkaloidleri

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
6,7-metilenedioksi-1(2 <i>H</i>)-izokinolinon	<i>Corydalis hendersonii</i> Hemsl. (CH)	Herba	Tibet, Çin	(Sturm, Seger, Godejohann, Spraul ve Stuppner, 2007a)
1,2,3,4-tetraidro-1-[(3-hidroksi-4-metoksifenil)metil]-6,7-dimetoksi-2,2-dimetil-izokinolinum asetat	<i>Corydalis solida</i> L.	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007a)
1,1-dimetil-6-metoksi-7-hidroksil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin	<i>Corydalis humosa</i> Migo	Yumru	Çin	(Zheng ve diğerleri, 2013)
(1 <i>R</i>)-(4-hidroksibenzil)-7-hidroksil-8- <i>O</i> - β -d-glukopiranozil-1,2,3,4-tetrahidroizokinolin	<i>Corydalis humosa</i> Migo	Yumru	Çin	(Zheng ve diğerleri, 2013)
Oksihidrastin	<i>Corydalis hendersonii</i> Hemsl. (CH)	Herba	Çin	(Yin ve diğerleri, 2018)
N-metillaudanidin	<i>Corydalis intermedia</i> (L.)Mérat	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007a)
Rupestrin A-D	<i>Corydalis rupestris</i> Kotschy ex. Boiss.	Yumru	İran	(Naseri ve diğerleri, 2018)
Tetrahidroprotopapaverin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei, Shen, Wang, Meng ve Liu, 2016)
Ofthaliktrikavin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Guo, Cai, Su ve Li, 2014)
Koridekumbin	<i>Corydalis dubia</i> Prain	Herba	Çin	(Wangchuk, Keller, Pyne, Willis ve Kamchonwongpaisan, 2012)
($\pm$)- α -hidrastin, ($\pm$)- β -hidrastin	<i>Corydalis longipes</i> DC.	Kök	Nepal	(Jha, Pandey, Singh, Singh ve Singh, 2009)
Hendersin	<i>Corydalis tomentella</i> Franch	Herba	Çin	(Y. Wang ve diğerleri, 2018)
(9 <i>S</i> , 7' <i>S</i>) tomentelline A, (9 <i>S</i> , 7' <i>R</i>) tomentelline A, (9 <i>R</i> , 7' <i>S</i>), tomentelline B-D	<i>Corydalis tomentella</i> Franch	Herba	Çin	(Wang ve diğerleri, 2018)

Protopin

Protopin alkaloidleri, tersiyer azot atomu ve 14 numaralı karbon atomunda ketonik grup taşıyan 10 üyeli bir halkanın varlığı ile karakterize edilirler. Biyogenetik olarak tetrahidroprotoberberin öncüllerinden türediği için, izokinolin alkaloidleri arasında yer alırlar. Protopin grubu alkaloidlerin, kolinesteraz inhibitör aktivite potansiyellerinin taşıdıkları tersiyer azot atomu ve metilendioksi grubu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Joselia ve Lidilhone, 2019: 61,313).

Protopin alkaloidlerinin depüratif (Benigni ve diğerleri, 1971), koroner arter vazodilatörü ve spazmolitik etkilerinin olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Pandey, Dasgupta, Bhattacharya, Lal ve Das, 1971).



Şekil 2.2. Protopin

Çizelge 2.2. *Corydalis* türlerinde bulunan protopin alkaloitler (*bilgi mevcut değil)

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Allokriptopin	<i>Corydalis solida</i> L.	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007a)
	<i>Corydalis cava</i> L.	Yumru	.*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2015)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Shi, Zhang, Ma, Zhang ve Sun, 2010)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun, Liu, Lin, Miao ve Lin, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Hong ve diğerleri, 2012b)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Yumru	Çin	(Mao ve diğerleri, 2017b)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Toprak üstü	.*	(Fu ve diğerleri, 2016)
Protopin	<i>Corydalis solida</i> L.	Yumru	Avusturya	(Sturm, Seger ve Stuppner, 2007b)
	<i>Corydalis bracteata</i> (Steph. ex Willd) Pers	Yumru	Rusya	(Khodorova ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Yumru	Çin	(Wang ve diğerleri, 2012)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Toprak üstü	Çin	(Dong ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis cava</i> L.	Toprak üstü	.*	(Meyer ve Imming, 2011)
	<i>Corydalis speciosa</i> Maxim.	Toprak üstü	Kore	(Kim ve diğerleri, 2004)
	<i>Corydalis impatiens</i> (Pall.) Fisch	-	Çin	(Niu, Li, Xu, Liu ve Qi, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Hong ve diğerleri, 2012b)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Guo ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Xiao ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(He ve Gao, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Du ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun, Li, Zhang, Gong ve Qin, 2015)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Limao Wu, Ling, Li, Jiang ve He, 2007)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Yan ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Hung ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis crispa</i> Prain	Toprak üstü	Himalaya	(Wangchuk, Giacomini, Pearson, Smout ve Loukas, 2016)
	<i>Corydalis dubia</i> Prain	Toprak üstü	Himalaya	(Wangchuk ve diğerleri, 2012)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Yumru	Çin	(Mao ve diğerleri, 2017b)
İzmirine	<i>Corydalis humosa</i> Migo	Yumru	Çin	(Zheng ve diğerleri, 2013)
Muramine	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers.	Yumru	Çin	(Huang ve diğerleri, 2017)

Protoberberin

Bitkilerde yaygın olarak bulunan protoberberin alkaloidi, birçok izokinolin tipi alkaloidin sentez başlangıç maddesini oluşturmaktadır. Protoberberinler kimyasal olarak 7 gruba ayrılmaktadırlar (Şener ve Temizer, 1990).

1. Tetrahidroprotoberberinler

1.1. C-2, 3, 10 ve C-2, 3, 10, 11 süstitüe türevler

1.2. C-13 metil süstitüe türevler

1.3. C-13 hidroksi süstitüe türevler

2. Dihidroprotoberberinler

3. Kuarternier protoberberinler

4. Dehidroprotoberberinler

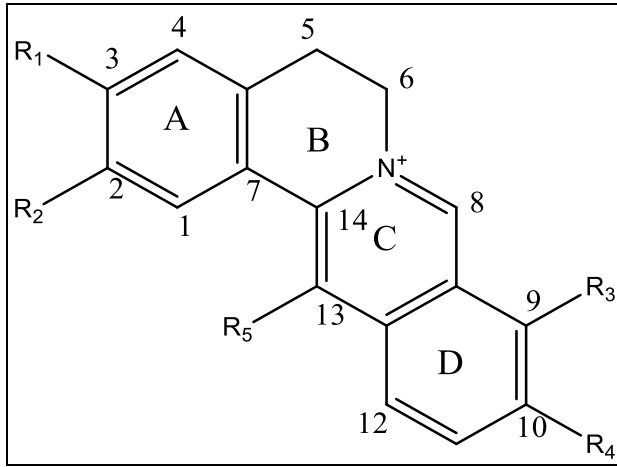
5. Homotetrahidroprotoberberinler

6. Sekoberberinler

7. Azaberberinler

Protoberberin alkaloidleri 2 molekül tirozinden meydana gelmekte olup, 1 molekül tirozin dopamini, diğer tirozin ise pirüvikasidi oluşturmaktadır. Meydana gelen pirüvik asidin dekarboksilasyonu ile oluşan homoaldehit dopamin ile kondanase olarak norlaudanozolini meydana getirmektedir. Norlaudanozolin ise protoberberin türevi alkaloidlerin prekürsörü olan retikulini oluşturmaktadır (Şener ve Temizer, 1990). Protoberberin alkaloidleri, protopin, spirobenzilizokinolin, benzofenantridin, ftalilizokinolin ve roadin grubu alkaloidlerin sentez başlangıç maddesini oluşturmaktadır.

Protoberberin türevi alkaloidlerden özellikle gastrointestinal hastalıkların tedavisinde yararlanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda protoberberin alkaloidlerinin tansiyon düşürücü, antimikrobiyal ve antineoplastik özellikler gösterdikleri belirlenmiştir (Şener ve Temizer, 1988).



Şekil 2.3. Protoberberin

Çizelge 2.3. *Corydalis* türlerinde bulunan protoberberin alkaloitleri

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Tetrahidropalmatin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Cao ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2008)
L- Tetrahidropalmatin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Bei, Guo, Wu ve Cao, 2012)
Tetrahidrokoptisin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun, Zhang, Lee, Gong ve Qin, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Jun-min ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Hong ve diğerleri, 2012a)
	<i>Corydalis impatiens</i> (Pall.) Fisch	-	Çin	(Niu ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Kim, Ryu, Lee ve Kim, 2014)
	<i>Corydalis impatiens</i> (Pall.) Fisch	Toprak üstü	Çin	(Li ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Du ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis bulbosa</i> (L.) DC.	Yumru	Japonya	(Miyazawa, Yoshio, Ishikawa ve Kameoka, 1998)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Toprak üstü	Çin	(Hung ve Wu, 2016)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2014)
Koptisin	<i>Corydalis solida</i> L.	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007a)
	<i>Corydalis bracteata</i> (Steph. ex Willd)Pers	Yumru	Rusya	(Khodorova ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Li ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2009)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2015)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Jun-min ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Tong, Yan ve Lou, 2005)
	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger, Thakur ve Šantav, 1976)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Xiao ve diğerleri, 2011)

Çizelge 2.3. (devam) *Corydalis* türlerinde bulunan protoberberin alkaloidleri

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Koptisin	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Hung ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Lee, Lee, Bae, Baek ve Ryu, 2017)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T. Wang	Yumru	Çin	(Xiao ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis Turcz</i>	Toprak üstü	Çin	(Dong ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T. Wang	Yumru	Çin	(Du ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Yumru	Almanya	(Halbsguth, Meißner ve Häberlein, 2003)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T. Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T. Wang	Toprak üstü	Çin	(Hung ve Wu, 2016)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Lee ve diğerleri, 2017)
8-oksokoptisin	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger ve diğerleri, 1976)
	<i>Corydalis pallida</i> (Thunb.) Pers.	Toprak üstü	Kore	(Han ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T. Wang	Yumru	Çin	(Wang ve diğerleri, 2017)
Palmatin	<i>Corydalis bracteata</i> (Steph. ex Willd) Pers.	Yumru	Rusya	(Khodorova ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Li ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers.	Yumru	Çin	(Liao, Chang, Yin, Wang ve Meng, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2009)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Yu ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2015)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Jun-min ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Tong ve diğerleri, 2005)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Hong ve diğerleri, 2012b)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Yumru	Çin	(Mao ve diğerleri, 2017a)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Shi ve diğerleri, 2010)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Xiao ve diğerleri, 2011)

Çizelge 2.3. (devam) *Corydalis* türlerinde bulunan protoberberin alkaloitleri

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Palmatin	<i>Corydalis speciosa</i> Maxim.	Toprak üstü	Kore	(Kim ve diğerleri, 2004)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(He ve Gao, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Xiao ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Lehao Wu ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Yumru	Çin	(Mao ve diğerleri, 2017a)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Toprak üstü	Çin	(Dong ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Du ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Yumru	Almanya	(Halbsguth ve diğerleri, 2003)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Lee ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Toprak üstü	Çin	(Hung ve Wu, 2016)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Limao Wu ve diğerleri, 2007)
Govaniadin	<i>Corydalis govaniana</i> Wall.	Yumru	Pakistan	(Muhammad ve diğerleri, 2015)
	<i>Corydalis govaniana</i> Wall	Kök	Pakistan	(Sivakumaran ve diğerleri, 2018)
Dehidrokoriibulbin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Li ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2014)
Dehidrokoriidalin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Yin ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis bracteata</i> (Steph. ex Willd) Pers.	Yumru	Rusya	(Khodorova ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Li ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2009)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Yu ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2015)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Jun-min ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Tong ve diğerleri, 2005)

Çizelge 2.3. (devam) *Corydalis* türlerinde bulunan protoberberin alkaloidleri

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Dehidrokoridalin	<i>Corydalis pallida</i> (Thunb.) Pers.	Toprak üstü	Kore	(Han ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wang ve diğerleri, 2012)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Shi ve diğerleri, 2010)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Xiao ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Yin ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(He ve Gao, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Du ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Xu ve diğerleri, 2012)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Hung ve Wu, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Guan ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Yan ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Hung ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Lee ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Yoo ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Lee ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg.&Koerte	Yumru	Almanya	(Halbsguth ve diğerleri, 2003)
	<i>Corydalis bulbosa</i> (L.) DC.	Yumru	Japonya	(Miyazawa ve diğerleri, 1998)
Stilopin	<i>Corydalis hendersonii</i> Hemsl. (CH)	Toprak üstü	Çin	(Yin ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis bracteata</i> (Steph. ex Willd) Pers	Yumru	Rusya	(Khodorova ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis rupestris</i> Kotschy	Yumru	İran	(Naseri ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg.&Koerte	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger ve diğerleri, 1976)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg.&Koerte	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imming, 2011)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess	Yumru	İran	(Hung ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess	Yumru	Kore	(Lee ve diğerleri, 2017)

*Bilgi mevcut değil

Çizelge 2.3. (devam) *Corydalis* türlerinde bulunan protoberberin alkaloidleri

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Sinaktin	<i>Corydalis hendersonii</i> Hemsl. (CH)	Toprak üstü	Çin	(Yin ve diğerleri, 2018)
Korikavidin	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007b)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Toprak süti	.*	(Meyer ve Imming, 2011)
Koridaldin	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Yumru	.*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis hendersonii</i> Hemsl. (CH)	Toprak üstü	Çin	(Yin ve diğerleri, 2018)
Koridalin	<i>Corydalis solida</i> L.	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007a)
	<i>Corydalis bracteata</i> (Steph. ex Willd) Pers	Yumru	Rusya	(Khodorova ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2015)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Tong, Yu, Li ve Yan, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Jun-min ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Guo ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Hong ve diğerleri, 2012b)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Shi ve diğerleri, 2010)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Xiao ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Du ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Lee ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Yan ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Ji ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Toprak üstü	.*	(Meyer ve Imming, 2011)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Yumru	Almanya	(Halbsguth ve diğerleri, 2003)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess	Yumru	Kore	(Lee ve diğerleri, 2017)
(+)-Koridalin	<i>Corydalis bulbosa</i> (L.) DC.	Yumru	Japonya	(Miyazawa ve diğerleri, 1998)

*Bilgi mevcut değil

Çizelge 2.3. (devam) *Corydalis* türlerinde bulunan protoberberin alkaloidleri

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Koripalmin	<i>Corydalis chaerophylla</i> DC.	Yaprak	Nepal	(Jha ve diğerleri, 2009)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers.	Yumru	Çin	(Mao ve diğerleri, 2017b)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Immig, 2011)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers.	Yumru	Çin	(Mao ve diğerleri, 2017a)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Yumru	Almanya	(Halbsguth ve diğerleri, 2003)
(+)-koripalmin	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
l-isokoripalmin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Xu ve diğerleri, 2013)
Kanadin	<i>Corydalis bracteata</i> (Steph. ex Willd) Pers	Yumru	Rusya	(Khodorova ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Guo ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Hong ve diğerleri, 2012b)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Immig, 2011)
(+) - kanadin	<i>Corydalis turtchaninovii</i> Bess	Yumru	Kore	(Lee ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	-*	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2019)
Taliktrivasin	<i>Corydalis solida</i> L.	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007b)
Skoulerin	<i>Corydalis bracteata</i> (Steph. ex Willd) Pers	Yumru	Rusya	(Khodorova ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Immig, 2011)
	<i>Corydalis dubia</i> Prain	Toprak üstü	-*	(Wangchuk ve diğerleri, 2012)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Yumru	Almanya	(Halbsguth ve diğerleri, 2003)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wang ve diğerleri, 2017)
(-) - skoulerin	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Koerte	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)

*Bilgi mevcut değil

Çizelge 2.3. (devam) *Corydalis* türlerinde bulunan protoberberin alkaloitleri

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Heliantifolin	<i>Corydalis bracteata</i> (Steph. ex Willd) Pers	Yumru	Rusya	(Khodorova ve Boitel-Conti, 2013)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Toprak üstü	.*	(Gao ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis dubia</i> Prain	Toprak üstü	.*	(Wangchuk ve diğerleri, 2012)
	<i>Corydalis saxicola</i> Bunting	.*	.*	(Zeng ve diğerleri, 2013)
Tetrahidrokolumbamin	<i>Corydalis bracteata</i> (Steph. ex Willd) Pers	Yumru	Rusya	(Khodorova ve Boitel-Conti, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Jun-min ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Hong ve diğerleri, 2012b)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Shi ve diğerleri, 2010)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Du ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Hung ve Wu, 2016)
Kolumbamin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wang ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Li ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Tong ve diğerleri, 2005)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Du ve diğerleri, 2018)
Dehidrokoridalmin	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Toprak üstü	Çin	(Dong ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Li ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Cheng, Shi, Zheng, Jin ve Sun, 2008)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2018)
Koridalmin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis chaerophylla</i> DC.	Yaprak	Nepal	(Jha ve diğerleri, 2009)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wang ve diğerleri, 2017)

*Bilgi mevcut değil

Çizelge 2.3. (devam) *Corydalis* türlerinde bulunan protoberberin alkaloidleri

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
13-metilpalmatrubin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Li ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Cheng ve diğerleri, 2008)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Jingxian Chen ve diğerleri, 2016)
Berberin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Li ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Yumru	Çin	(Liao ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2015)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Jun-min ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis chaerophylla</i> DC.	Yaprak	Nepal	(Jha ve diğerleri, 2009)
	<i>Corydalis longipes</i> DC.	Kök	Nepal	(Jha ve diğerleri, 2009)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Hong ve diğerleri, 2012b)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis impatiens</i> (Pall.) Fisch	.*	Çin	(Niu ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis ternata</i> Nakai	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2017)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Xiao ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis speciosa</i> Maxim.	Toprak üstü	Kore	(Kim ve diğerleri, 2004)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess	Yumru	Kore	(Hung ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(He ve Gao, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Xiao ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.)Pers.	Yumru	Çin	(Liao ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz	Toprak üstü	Çin	(Dong ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Du ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Lee ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Hung ve Wu, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Yan ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis bulbosa</i> (L.) DC.	Yumru	Japonya	(Miyazawa ve diğerleri, 1998)

*Bilgi mevcut değil

Çizelge 2.3. (devam) *Corydalis* türlerinde bulunan protoberberin alkaloidleri

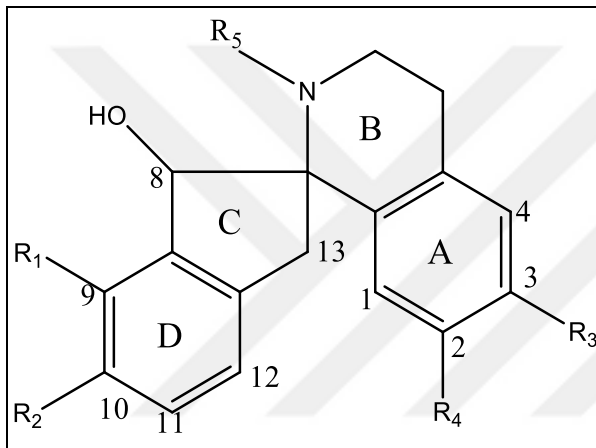
Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Jatrorzin	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Yumru	Çin	(Liao ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Jun-min ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Yumru	Çin	(Mao ve diğerleri, 2017b)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Xiao ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis turtchaninovii</i> Bess	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Xiao ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Du ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wang ve diğerleri, 2017)
Kavidin	<i>Corydalis saxicola</i> Bunting	Yumru	Çin	(Deng, Xiao, Li ve Ruan, 2009)
	<i>Corydalis tomentella</i> Franch.	Toprak üstü	Çin	(Jia, 2018)
	<i>Corydalis impatiens</i> (Pall.) Fisch	.*	Çin	(Niu ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg.&Koerte	Yumru	Almanya	(Halbsguth ve diğerleri, 2003)
5,6-dihidro-3,9 dihidroksi-2,10-dimetoksi-13-metil-dibenzo[a,g] kinolizinium alkaloidi	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhou, Deng ve Qin, 2012)
5,6 -dihidro-12-hidroksi-2,3,9-trimetoksi-13 metil-dibenzo[a,g] kinolizinium alkaloidi	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhou ve diğerleri, 2012)
Talifaurin	<i>Corydalis humosa</i> Migo	Yumru	Çin	(Zheng ve diğerleri, 2013)
Jatrorubin	<i>Corydalis humosa</i> Migo	Yumru	Çin	(Zheng ve diğerleri, 2013)
Korisamin	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger, Thakur ve Šantav, 1976)
	<i>Corydalis impatiens</i> (Pall.) Fisch	.*	Çin	(Niu ve diğerleri, 2013)
(-)-koridalidzin	<i>Corydalis pallida</i> (Thunb.) Pers.	Toprak üstü	Kore	(Han ve diğerleri, 2018)
(-)-yuanhunin	<i>Corydalis pallida</i> (Thunb.) Pers.	Toprak üstü	Kore	(Han ve diğerleri, 2018)
(-)-ofiokarpin	<i>Corydalis pallida</i> (Thunb.) Pers.	Toprak üstü	Kore	(Han ve diğerleri, 2018)
Worenin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Toprak üstü	Çin	(Dong ve diğerleri, 2018)
Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Korinoksidin	<i>Corydalis speciosa</i> Maxim.	Toprak üstü	Kore	(Kim ve diğerleri, 2004)
Koridalilin	<i>Corydalis turtchaninovii</i> Bess	Yumru	Kore	(Hung ve diğerleri, 2011)
Koritenci	<i>Corydalis turtchaninovii</i> Bess	Yumru	Kore	(Hung ve diğerleri, 2011)
Berberrubin	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Toprak üstü	Çin	(Dong ve diğerleri, 2018)

*Bilgi mevcut değil

Spirobenzilizokinolin alkaloidleri

Spirobenzilizokinolin alkaloidleri, Papaveraceae familyasına ait bitkilerde bulunan ve protoberberinden hareketle sentezlenen izokinolin alkaloidleridir. C-9, 10 veya C-11, 12 konumlarında metilendioksi grubu taşıyan, tetrasiklik bir yapıya sahip alkaloidlerdir. C-2 ve C-3'de hidroksil, metoksil ya da metilendioksi grupları bulunabilir (Şener ve Temizer, 1989).

Spirobenzilizokinolin alkaloidlerinin farmakolojik olarak antikonvülzan, analjezik, hipnotik ve spazmolitik etkileri vardır (Şener ve Temizer, 1989).



Şekil 2.4. Spirobenzilizokinolin alkaloidi ana iskeleti

Çizelge 2.4. *Corydalis* türlerinde bulunan spirobenzilizokinolin alkaloitleri

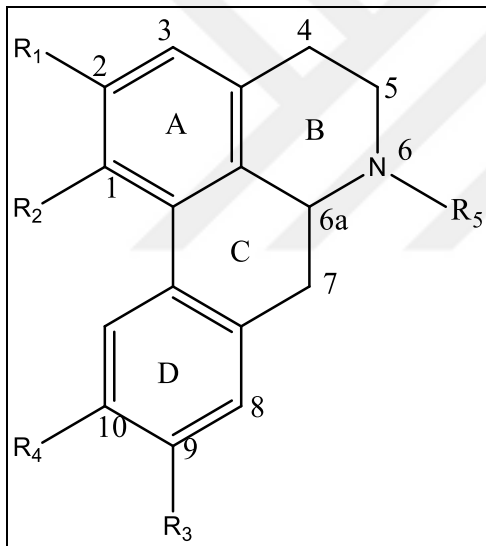
Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
13-epiyenhusomin	<i>Corydalis hendersonii</i> Hemsl. (CH)	Toprak üstü	Çin	(Yin ve diğerleri, 2018)
Okrobirin	<i>Corydalis hendersonii</i> Hemsl. (CH)	Toprak üstü	Çin	(Yin ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis crispa</i> Prain	Toprak üstü	Himalaya	(Wangchuk ve diğerleri, 2016)
Fumarisin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
(+)-Fumaritin, (-)-fumaritin, (+)-fumaritin diasetat	<i>Corydalis caucasica</i> DC.	Yumru	Türkiye	(Şener, 1989)
(+)-fumarilin	<i>Corydalis caucasica</i> DC.	Yumru	Türkiye	(Şener, 1989)
(-)-dihidrofumarilin	<i>Corydalis caucasica</i> DC.	Yumru	Türkiye	(Şener, 1989)
(-)-dihidroparfumin diasetat	<i>Corydalis caucasica</i> DC.	Yumru	Türkiye	(Şener, 1989)
Okotensimin	<i>Corydalis caucasica</i> DC.	Yumru	Türkiye	(Şener, 1989)
	<i>Corydalis impatiens</i> (Pall.) Fisch	- *	Çin	(Niu ve diğerleri, 2013)
(-)-korpain, (-)-dihidrokorpain	<i>Corydalis caucasica</i> DC.	Yumru	Türkiye	(Şener, 1989)
(±)-sibirisin, (±)-dihidrosibirisin	<i>Corydalis caucasica</i> DC.	Yumru	Türkiye	(Şener, 1989)
Çaerofillin	<i>Corydalis chaerophylla</i> DC.	Yaprak	Nepal	(Jha ve diğerleri, 2009)

*Bilgi mevcut değil

Aporfin alkaloitleri

Aporfin alkaloitleri izokinolin alkaloitler arasında geniş bir grubu oluşturmaktadır. Benzilizokinolin alkaloitlerinin oksidasyonu sonucu meydana gelmişlerdir. Aporfin alkaloitlerindeki azot genellikle metil grubu taşımakta olup tersiyerdir. Eğer azot sekonder ise noraporfin, iki metil grubu bağlanmışsa da kuarterner aporfin tuzu adını alır (Kametani ve Honda, 1985).

Farmakolojik olarak adrenerjik reseptörlerin bloke edilmesi, aporfinin en yaygın ve en önemli biyolojik aktivitelerinden biridir. Aporfin alkaloitleri, antiserotonerjik, antioksidan, antiplatelet etkinin yanında immunosupresor, antiviral ve antifungal aktiviteye sahip olan alkaloitlerdir (Jianxin Chen ve diğerleri, 2013).



Şekil 2.5. Aporfin alkaloidi

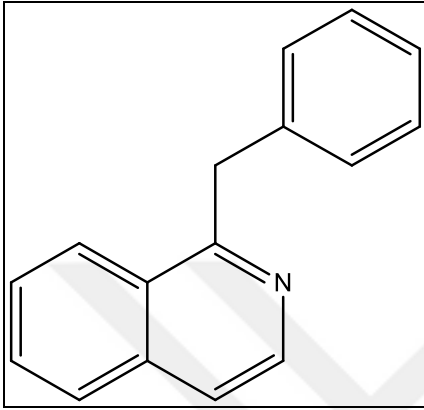
Çizelge 2.5. *Corydalis* türlerinde bulunan aporfin alkaloitleri

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Glausin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Lei ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2015)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wei ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Tong ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger ve diğerleri, 1976)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Guo ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Hong ve diğerleri, 2012b)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Sun ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Shi ve diğerleri, 2010)
	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imminger, 2011)
	<i>Corydalis turtchaninovii</i> Bess	Yumru	Kore	(Hung ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis turtchaninovii</i> Bess	Yumru	Kore	(Kim ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Du ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis turtchaninovii</i> Bess	Yumru	Kore	(Kang, Jang, Pak ve Shim, 2015)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Hung ve Wu, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Yan ve diğerleri, 2014)
Koridin	<i>Corydalis humosa</i> Migo	Yumru	Çin	(Zheng ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imminger, 2011)
	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
Bulbokapnin	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007b)
	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imminger, 2011)
	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wang ve diğerleri, 2017)
(+) -izoboldin	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger ve diğerleri, 1976)
	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T. Wang	Yumru	Çin	(Wang ve diğerleri, 2017)
Korituberin	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imminger, 2011)
Nantenin	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imminger, 2011)
(+) -N-metillaurotetanin	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
Magnoflorin	<i>Corydalis turtchaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Hung ve diğerleri, 2011)

*Bilgi mevcut değil

Benzilizokinolin alkaloitleri

Tirozinden hareketle meydana gelen benzilizokinolin alkaloitleri, protoberberin, ftalilizokinolin, aporfin başta olmak üzere pek çok izokinolin türevi alkaloidin sentez başlangıç maddesini oluşturmaktadır (Shamma, 2012).



Şekil 2.6. Benzilizokinolin

Çizelge 2.6. *Corydalis* türlerinde bulunan benzilizokinolin alkaloitleri

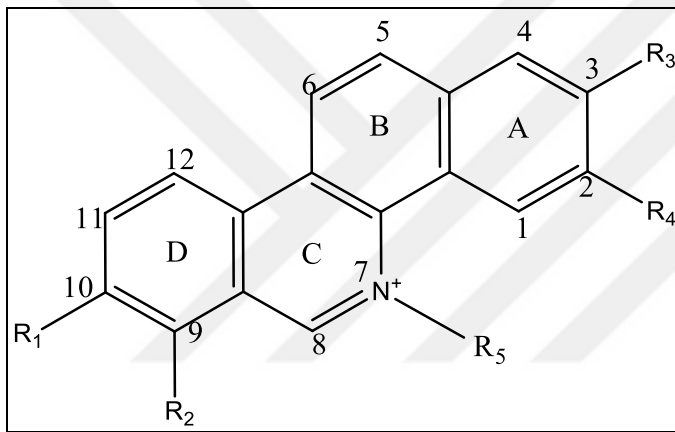
Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Retikulin	<i>Corydalis bracteata</i> (Steph. ex Willd) Pers	Yumru	Rusya	(Khodorova ve Boitel-Conti, 2013)
Çaerofillin	<i>Corydalis chaerophylla</i> DC.	Yaprak	Nepal	(Jha ve diğerleri, 2009)
(±)- α -hidrastin, (±)- β -hidrastin, N-metilhidrastin	<i>Corydalis longipes</i> DC.	Kök	Nepal	(Jha ve diğerleri, 2009)
Hidroksilaktam	<i>Corydalis longipes</i> DC.	Kök	Nepal	(Jha ve diğerleri, 2009)
Kanadalin	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imming, 2011)
	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
Kapnoidin	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imming, 2011)
	<i>Corydalis impatiens</i> (Pall.) Fisch	-*	Çin	(Niu ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis dubia</i> Prain.	Toprak üstü	-*	(Wangchuk ve diğerleri, 2012)
Korikavamin	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imming, 2011)
	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
Korikavidin	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
Koridedin	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers.	Yumru	Çin	(Huang ve diğerleri, 2017)
Magnokurarın	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Wang ve diğerleri, 2017)

*Bilgi mevcut değil

Benzofenantridin alkaloitleri

Protoberberinlerden hareketle sentezlenen benzofenantridin yapıları, C halkasının aromatik (sanguinarin), hidrojenlenmiş (dihydrosanguinarin) ya da oksitlenmiş (oksisanguinarin) olmasına göre 3 grup altında incelenirler (Šimánek, 1985).

Sanguinarin alkaloitlerinin prostat kanseri üzerinde etkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Wiart, 2012). Benzofenantridin alkaloitlerinin farmakolojik olarak antibakteriyel, antifungal, analjezik, antienflamatuar ve antikanser aktiviteleri bulunmaktadır (N. Han, Yang, Liu, Liu ve Yin, 2016).



Şekil 2.7. Benzofenantridin

Çizelge 2.7. *Corydalis* türlerinde bulunan benzofenantridin alkaloidleri

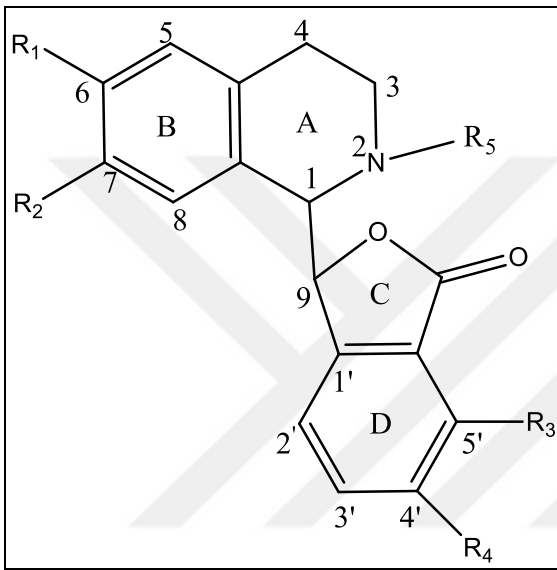
Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Ambiguanin A-G	<i>Corydalis ambigua</i> var. amurensis	Yumru	Çin	(Yang ve diğerleri, 2014b)
(-)-6-Asetilambinin	<i>Corydalis ambigua</i> var. amurensis	Yumru	Çin	(Yang ve diğerleri, 2014b)
Ambidalmin A-E	<i>Corydalis ambigua</i> var. amurensis	Yumru	Çin	(Yang ve diğerleri, 2014b)
Ambidimerin	<i>Corydalis ambigua</i> var. amurensis	Yumru	Çin	(Yang ve diğerleri, 2014b)
Sanguinarin	<i>Corydalis humosa</i> Migo	Yumru	Çin	(Zheng ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis pallida</i> (Thunb.) Pers.	Toprak üstü	Kore	(Han ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Yumru	Çin	(Niu ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Toprak üstü	Çin	(Dong ve diğerleri, 2018)
Pankorin	<i>Corydalis humosa</i> Migo	Yumru	Çin	(Zheng ve diğerleri, 2013)
Keleritrin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Jun-min ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis saxicola</i> Bunting	Toprak üstü	Çin	(Liu ve diğerleri, 2018)
Korinoloksin	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Yumru	Çin	(Wang ve diğerleri, 2012)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Yumru	Çin	(Niu ve diğerleri, 2011)
Korinolin	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Yumru	Çin	(Yang ve diğerleri, 2014a)
	<i>Corydalis bugeana</i> Turcz.	Yumru	Çin	(Mao, Peng ve Zheng, 2015)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Yumru	Çin	(Wang ve diğerleri, 2012)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Yumru	Çin	(Niu ve diğerleri, 2011)
	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis incisa</i> (Thunb.)	Toprak üstü	Kore	(Kim, 2002)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Toprak üstü	-*	(Gao ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Herba	Çin	(Dong ve diğerleri, 2015)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Herba	-*	(Yang ve diğerleri, 2016)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Herba	Çin	(He, Chen, Peng ve Jin, 2014)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Herba	Çin	(Dong ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Yumru	Çin	(Yang ve diğerleri, 2014a)
Asetilkorinolin	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Toprak üstü	-*	(Gao ve diğerleri, 2018)
	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Herba	Çin	(Fu ve diğerleri, 2013)
Korikalın	<i>Corydalis bungeana</i> Turcz.	Toprak üstü	-*	(Gao ve diğerleri, 2018)

*Bilgi mevcut değil

Ftalilizokinolin alkaloitleri

Ftalilizokinolin alkaloitleri, tetrahidroprotoberberinlerin oksidasyonu sonucunda meydana gelmiş, tetrasiklik yapıya sahip, γ - lakton halkası taşıyan bileşiklerdir (MacLean, 1985).

Ftalilizokinolin alkaloitlerinin antitussif etki gösterdiği ((MacLean, 1985) ve GABA antagonisti olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Hill, Simmonds ve Straughan, 1971).



Şekil 2.8. Ftalilizokinolin

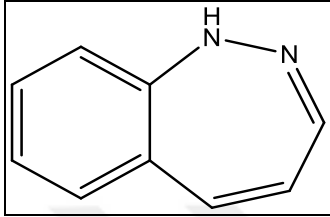
Çizelge 2.8. *Corydalis* türlerinde bulunan ftalilizokinolin alkaloitleri

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Bikukulin	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Yumru	Çin	(Liao ve diğerleri, 2014)
	<i>Corydalis chaerophylla</i> DC.	Yaprak	Nepal	(Jha ve diğerleri, 2009)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Yumru	Çin	(Mao ve diğerleri, 2017a)
	<i>Corydalis impatiens</i> (Pall.) Fisch	-*	Çin	(Niu ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis dubia</i> Prain	Toprak üstü	Himalaya	(Wangchuk ve diğerleri, 2012)
Egenin	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers	Yumru	Çin	(Wu ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers.	Yumru	Çin	(Huang ve diğerleri, 2017)
Kapnoidin	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger ve diğerleri, 1976)
	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imming, 2011)
	<i>Corydalis impatiens</i> (Pall.) Fisch	-*	Çin	(Niu ve diğerleri, 2013)
	<i>Corydalis dubia</i> Prain	Toprak üstü	Himalaya	(Wangchuk ve diğerleri, 2012)

*Bilgi mevcut değil

Benzodiazepin alkaloidleri

Benzodiazepin alkaloidleri, sekonder metabolitler arasında antranilik asitten türetilen küçük bir gruptur. Yedi üyeli bir benzodiazepin halkası ile bir antranilik asidin karboksil ve amino grubunu ve başka bir amino asidin α -amino ve α -karboksil grubunu içeren bir siklik dipeptid yapısından meydana gelmişlerdir (Brossi, 1990: 63,67).



Şekil 2.9. Benzodiazepin yapısı

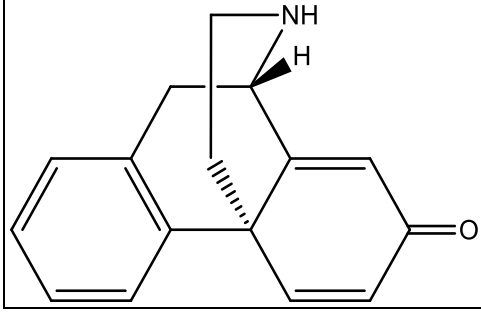
Çizelge 2.9. *Corydalis* türlerinde bulunan benzodiazepin alkaloidleri

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Koridemin	<i>Corydalis decumbens</i> (Thunb.) Pers.	Yumru	Çin	(Huang ve diğerleri, 2017)

Promorfinan alkaloidleri

Morfinan ve promorfinan alkaloidleri, Papaveraceae, Berberidaceae, Menispermaceae familyalarına ait bazı cinsler tarafından üretilir ve bir narkotik analjezik olan morfin, kodein gibi önemli farmasötik içeriklere sahiptir. Haşhaş samanından ticari ölçekte elde edilen thebain; oksikodon, oksimorfon, etorfin gibi yarısentetik opiatların üretimi için başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır (Hagel ve Facchini, 2013).

Promorfinan alkaloidi olan salutaridin ve bir morfinan alkaloidi olan morfinin biyosentezinde, *S,R* şeklinde farklı yapısal iskelet konfigürasyonlarına sahip (*R*)-retikulin bileşiği kilit rol oynamaktadır. (*R*)-retikulin oksidasyon sonucunda salutaridine dönüşürken, salutaridin redüktaz enzimiyle morfinan alkaloidi olan morfine dönüşmektedir (Ziegler ve diğerleri, 2009).



Şekil 2.10. Promorfinan alkaloidi

Çizelge 2.10. *Corydalis* türlerinde bulunan promorfinan alkaloidleri

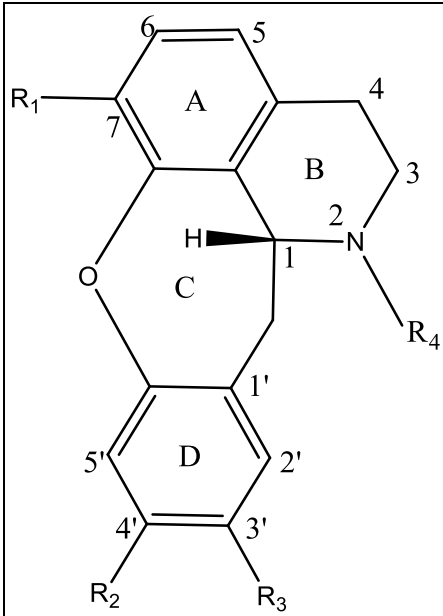
Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Pallidin	<i>C. humosa</i> Migo	Yumru	Çin	(Zheng ve diğerleri, 2013)
Sinoakutin	<i>Corydalis cava</i> (L.)	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)

*Bilgi mevcut değil

Kularin alkaloidleri

Kularin alkaloidleri, tetrahydrobenzilizokinolin alkaloidlerinin oksidasyonu sonucunda meydana gelmiş dihidrookzepin içeren tetrasiklik bileşiklerdir (Blaschke ve Scriba, 1985).

Farmakolojik olarak düz kaslarda stimulan ve kalp damarlarında vazokonstriktör özelliklere sahip olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Şener ve Temizer, 1988).



Şekil 2.11. Kularin alkaloidi

Çizelge 2.11. *Corydalis* türlerinde bulunan kularin alkaloidleri

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
(+)-kularin (+)-kularimin (+)-kularidin (+)-kularisin Kulakorin Norkularisin Oksokularin	<i>Corydalis claviculata</i> (L.) DC.	Yumru	-*	(Allais ve Guinaudeau, 1983)
Noyain	<i>Corydalis claviculata</i> (L.) DC.	Yumru	-*	(Boente, Castedo, Dominguez ve De Lera, 1986)

*Bilgi mevcut değil

Antrakinonlar

Corydalis türlerinden izole edilmiş antrakinonlar çizelge 2.12'de verilmiştir.

Steroidler

Corydalis türlerinden izole edilen steroid yapıları çizelge 2.13'te yer almaktadır.

Triterpenoidler

Corydalis türlerinden izole edilmiş olan triterpenoid yapıları çizelge 2.14'te verilmiştir.

Kumarinler

Corydalis türlerinden izole edilen kumarin türevleri çizelge 2.15'te verilmiştir.

Diğer bileşikler

Corydalis türlerinden izole edilmiş olan diğer bileşikler çizelge 2.16'da yer almaktadır.

Çizelge 2.12. *Corydalis* türlerinde bulunan antrakinonlar

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Emodin, Fiskiyon	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Jun-min ve diğerleri, 2011)

Çizelge 2.13. *Corydalis* türlerinde bulunan steroidler

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Kolin	<i>Corydalis humosa</i> Migo	Yumru	Çin	(Zheng ve diğerleri, 2013)
Stigmasterol, β -sitosterol Daukosterol	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Jun-min ve diğerleri, 2011)

Çizelge 2.14. *Corydalis* türlerinde bulunan triterpenoid

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
3- β -Hidroksi-olea-11,13(18)-dien-28-oik-asit	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Jun-min ve diğerleri, 2011)

Çizelge 2.15. *Corydalis* türlerinde bulunan kumarinler

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
İmperatorin	<i>Corydalis yanhusuo</i> W.T Wang	Yumru	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2015)
Kolumbianetin	<i>Corydalis heterocarpa</i> Siebold & Zuccarini	Toprak üstü	Kore	(Kang, Kong, Seo, Kim ve Kim, 2009)
	<i>Corydalis heterocarpa</i> Siebold & Zuccarini	Toprak üstü	Kore	(Jeong ve diğerleri, 2009)
	<i>Corydalis heterocarpa</i> Siebold & Zuccarini	Toprak üstü	Kore	(Kim, Kong, Yea ve Seo, 2010b)
	<i>Corydalis heterocarpa</i> Siebold & Zuccarini	Toprak üstü	Kore	(Ahn, Kim, Kong, Seo ve Kim, 2012)
Libanoridin	<i>Corydalis heterocarpa</i> Siebold & Zuccarini	Toprak üstü	Kore	(Kang ve diğerleri, 2009)
	<i>Corydalis heterocarpa</i> Siebold & Zuccarini	Toprak üstü	Kore	(Kim ve diğerleri, 2010b)
	<i>Corydalis heterocarpa</i> Siebold & Zuccarini	Toprak üstü	Kore	(Ahn ve diğerleri, 2012)
Libanlibanoridin	<i>Corydalis heterocarpa</i> Siebold & Zuccarini	Toprak üstü	Kore	(Kim ve diğerleri, 2010a)
Knidimol	<i>Corydalis heterocarpa</i> Siebold & Zuccarini	Toprak üstü	Kore	(Kim ve diğerleri, 2010b)
İzopimpinellin Heterokarpin, Hunganol	<i>Corydalis heterocarpa</i> Siebold & Zuccarini	Toprak üstü	Kore	(Kong ve diğerleri, 2016)
Glukopiranozit	<i>Corydalis heterocarpa</i> Siebold & Zuccarini	Toprak üstü	Kore	(Kim ve diğerleri, 2010b)

Çizelge 2.16. *Corydalis* türlerinde bulunan diğer bileşikler

Elde edilen bileşikler	Tür adı	Çalışılan kısım	Toplandığı yer	Referans
Eritralin, Kristamidin, Eritrinin, Erisovin, Eritratidinon, (Erithrina alkaloitleri)	<i>Corydalis govaniana</i> Wall.	Herba	Nepal	(Callejon ve diğerleri, 2014)
Adlumidisein	<i>Corydalis cava</i> L.	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger ve diğerleri, 1976)
Ksilopinin	<i>Corydalis turtschaninovii</i> Bess.	Yumru	Kore	(Hung ve diğerleri, 2011)
Koridalisin	<i>Corydalis saxicola</i> Bunting.	Toprak üstü	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2016)
Lignanamitler	<i>Corydalis saxicola</i> Bunting	Topraküstü	Çin	(Zhang ve diğerleri, 2016)

2.2.2. Türkiye’de Yetişen *Corydalis* DC. türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar

Türkiye’de yetişen türler arasında *Corydalis solida* L., *Corydalis cava* L., *Corydalis caucasica* DC. ve *Corydalis rutifolia* DC. üzerinde fitokimyasal çalışmalar literatürde kayıtlıdır. Bu bilgiler Çizelge 2.17, 2.18, 2.19 ve 2.20’de verilmiştir.

Bu çalışmalarda protopin, protoberberin, spirobenzilizokinolin, benzilizokinolin, aporfin, benzofenantridin, ftalilizokinolin, promorfinan grubu alkaloitlerin elde edildikleri tespit edilmiştir (Chlebek ve diğerleri, 2016)



Çizelge 2.17. *Corydalis cava* L. türünden izole edilen bileşikler

Bileşik türü	Elde edilen bileşikler	Çalışılan kısım	Yetiştigi yer	Referans
Protopin	Allokriptopin	Yumru	.*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
	Protopin	Toprak üstü	.*	(Meyer ve Imminger, 2011)
Protoberberin	Koptisin	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger ve diğerleri, 1976)
		Yumru	Almanya	(Halbsguth ve diğerleri, 2003)
	8-oksokoptisin	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger ve diğerleri, 1976)
	Palmatin	Yumru	Almanya	(Halbsguth ve diğerleri, 2003)
	Dehidrokoridalin	Yumru	Almanya	(Halbsguth ve diğerleri, 2003)
	(+)-koripalmin	Yumru	.*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
	Kanadin	Toprak üstü	.*	(Meyer ve Imminger, 2011)
	(+)-kanadin	Yumru	.*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
		.*	.*	(Chlebek ve diğerleri, 2019)
	Skoulerin	Toprak üstü	.*	(Meyer ve Imminger, 2011)
		Yumru	Almanya	(Halbsguth ve diğerleri, 2003)
	(-)-skoulerin	Yumru	.*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
	Kavidin	Yumru	Almanya	(Halbsguth ve diğerleri, 2003)
	Korisamin	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger ve diğerleri, 1976)
	Stilopin	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger ve diğerleri, 1976)
		Toprak üstü	.*	(Meyer ve Imminger, 2011)
	Korikavidin	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007b)
		Toprak sütü	.*	(Meyer ve Imminger, 2011)
		Yumru	.*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
	Koridalin	Toprak üstü	.*	(Meyer ve Imminger, 2011)
		Yumru	Almanya	(Halbsguth ve diğerleri, 2003)
	Koripalmin	Toprak üstü	.*	(Meyer ve Imminger, 2011)
		Yumru	Almanya	(Halbsguth ve diğerleri, 2003)
Aporfin	Glausin	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger ve diğerleri, 1976)
		Toprak üstü	.*	(Meyer ve Imminger, 2011)
	Koridin	Toprak üstü	.*	(Meyer ve Imminger, 2011)
		Yumru	.*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
	Bulbokapnin	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007b)
		Toprak üstü	.*	(Meyer ve Imminger, 2011)
		Yumru	.*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
	(+)-izoboldin	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger ve diğerleri, 1976)
	Korituberin	Toprak üstü	.*	(Meyer ve Imminger, 2011)
	Nantenin	Toprak üstü	.*	(Meyer ve Imminger, 2011)
	(+)-N-metillaurotetanin	Yumru	.*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)

*Bilgi mevcut değil

Çizelge 2.17. (devam) *Corydalis cava* L. türünden izole edilen bileşikler

Bileşik türü	Elde edilen bileşikler	Çalışılan kısım	Yetiştigi yer	Referans
Benzilizokinolin	Kanadalin	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imming, 2011)
		Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
	Kapnoidin	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imming, 2011)
	Korikavamin	Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imming, 2011)
		Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
	Korikavidin	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
Benzofenantridin	Korinolin	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)
Ftalilizokinolin	Kapnoidin	Toprak üstü	Çekoslovakya	(Preininger ve diğerleri, 1976)
		Toprak üstü	-*	(Meyer ve Imming, 2011)
Promorfinan	Sinoakutin	Yumru	-*	(Chlebek ve diğerleri, 2016)

*Bilgi mevcut değil

Çizelge 2.18. *Corydalis solida* L. türünden izole edilen bileşikler

Bileşik türü	Elde edilen bileşikler	Çalışılan kısım	Yetiştigi yer	Referans
İzokinolin	1,2,3,4-tetraidro-1-[(3-hidroksi-4-metoksifenil)metil]-6,7-dimetoksi-2,2-dimetil-izokinolinum asetat	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007a)
Protopin	Allokriptopin	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007a)
		Toprak üstü	Türkiye	(Şener, Koyuncu ve Temizer, 1988)
	Protopin	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007b)
		Toprak üstü	Türkiye	(Şener, Koyuncu ve Temizer, 1988)
		Yumru	Türkiye	(Şener ve Temizer, 1988)
Protoberberin	Koptisin	Yumru	Avusturya	(Sturm ve diğerleri, 2007a)
	Koridalin	Yumru	Avusturya	
	Taliktrivasin	Yumru	Avusturya	
	(-)-ophiokarpin	Yumru	Türkiye	(Şener ve Temizer, 1991)
	13-metilkolumbamin			
	(±)-koridalidzin			
	(-)-koribrakilobin			
	d-koridalin	Toprak üstü	Türkiye	(Şener, Koyuncu ve Temizer, 1988)
	(-)-koridalmin	Yumru	Türkiye	(Şener ve Temizer, 1988)
	(+)-skoulerin			
	Berberin			
	Dehidrokoridalin			
(+)-fumarofisin				
Spirobenzilizokinolin	(-)-korpain	Yumru	Türkiye	(Şener ve Temizer, 1991)
	(+)-fumaritin			
	(-)-afrikanin			
	(+)-fumarilin			(Şener ve Temizer, 1988)
	(+)-parfumin			
	(±)-sibirisin			

Çizelge 2.18.(devam) *Corydalis solida* L. türünden izole edilen bileşikler

Bileşik türü	Elde edilen bileşikler	Çalışılan kısım	Yetiştigi yer	Referans
Ftalilizokinolin	Korisolidalin	Yumru	Türkiye	(Tanker ve Şener, 1981)
	(+)-bikukullin			(Şener ve Temizer, 1988)
	(+)- α -hidrastin			
Aporfin	<i>d</i> -bulbokapnin	Toprak üstü	Türkiye	(Şener, Koyuncu ve Temizer, 1988)
	(+)-bulbokapnin	Yumru	Türkiye	(Şener ve Temizer, 1988)
	(+)-isoboldin			
Kularin	Oksosarkokapnidin			
	Oksokularin			
Benzofenantridin	($\pm$)-kelidimerin			
	Norsanguinarin			
Benzilizokinolin	(-)-norjuzifin			

Çizelge 2.19. *Corydalis caucasica* DC. türünden izole edilen bileşikler

Bileşik türü	Elde edilen bileşikler	Çalışılan kısım	Yetiştigi yer	Referans
Spirobenzilizinokinolin	(+)-fumaritin, (-)-fumaritin, (+)-fumaritin diasetat	Yumru	Türkiye	(Şener, 1989)
	(+)-fumarilin			
	(-)-dihidrofumarilin			
	(-)-dihidroparfumin diasetat			
	(+)-okotensimin			
	(-)-korpain, (-)-dihidrokorpain			
	($\pm$)sibirisin, ($\pm$)-dihidrosibirisin			

Çizelge 2.20. *Corydalis rutifolia* DC. türünden izole edilen bileşikler

Tür adı	Yetiştirildiği yer	Çalışılan kısım	Elde edilen bileşikler	Bileşik grubu	Referans
<i>C. rutifolia</i> DC. subsp. <i>erdellii</i> (Zucc.)	Adana	Yumru	Oksosarkokapnidin Oksokularin	Kularin	(Şener, Temizer ve Koyuncu, 1992b)
<i>C.rutifolia</i> DC. subsp. <i>erdellii</i> (Zucc.)	Adana	Yumru	Sanguinarin (±)-kelidimerin	Benzofenantridin	(Şener, Temizer ve Koyuncu, 1992a)
<i>C. rutifolia</i> DC. subsp. <i>kurdica</i>	Bitlis	Yumru	(-)-fumaritin	Spirobenzilizokinolin	(Şener, 1988)
			(+)-parfumin		
			(±)-sibirisin		
			(-)-korpain		
			(+)-skoulerin	Protoberberin	
			(-)-sinaktin		
			(-)-koridalmin		
			Palmatin		
			Kriptopin	Protopin	
			(+)-bikukulin	Ftalilizokinolin	
			(+)-bulbokapnin	Aporfin	
			(+)-retikulin	Benzilizokinolin	
<i>C.rutifolia</i> DC. subsp. <i>erdellii</i> (Zucc.)	Adana	Yumru	(-)-fumaritin	Spirobenzilizokinolin	(Şener, Koyuncu ve Temizer, 1991)
			(-)-afrikanin		
			(-)-fumarofisin		
			(±)-sibirisin		
			Protopin	Protopin	
			Kriptopin		
			β-alloktopin		
			(+)-skulerin	Protoberberin	
			(±)-sinaktin		
			(-)-stilopin		
			(-)-kanadin		
			(-)-koridalmin		
			(+)-koridalin		
			(-)-palmatin		
			Dehidrokavidin		

Çizelge 2.20. (devam) *Corydalis rutifolia* DC. türünden izole edilen bileşikler

Tür adı	Yetiştığı yer	Çalışılan kısım	Elde edilen bileşikler	Bileşik grubu	Referans
<i>C.rutifolia</i> DC. subsp. <i>erdellii</i> (Zucc.)	Adana	Yumru	(+)-bikukulin	Ftalilizokinolin	(Şener, Koyuncu ve Temizer, 1991)
			(+)- <i>α</i> -hidrastin		
			Sanguinarin	Benzofenantridin	
			(±)-kelidimerin		
			Oksokularin	Kularin	
			Oksosarkokapnidin		
			(+)-bulbokapnin	Aporfin	
			(+)-izoboldin		
			(+)-retikulin	Benzilizokinolin	
<i>C. rutifolia</i> DC. subsp. <i>kurdica</i>	Bitlis	Yumru	Dihidrosanguinarin	Benzofenantridin	(Şener, 1986)
			Protopin	Protopin	
			<i>β</i> -allokriptopin		
			Koridalin	Protoberberin	
			Koptisin		
			Hidrastin	Ftalilizokinolin	
			Korirutin		

Türkiye’de yetişen *Corydalis* türlerinde protopin, protoberberin, aporfin, benzilizokinolin, benzofenantridin, ftalilizokinolin, spirobenzilizokinolin ve kularin alkaloidlerine rastlanmıştır (Şener, 1986, 1988, 1989; Şener ve Temizer, 1981, 1988, 1991; Şener ve Tanker, 1981; Şener, Temizer ve Koyuncu, 1991, 1992a, 1992b).

Bu kapsamda *Corydalis* türleri üzerinde ülkemizde daha önce yapılmış olan fitokimyasal çalışmalar özetlenerek Çizelge 2.21’de verilmiştir.



Çizelge 2.21. Türkiye’de yetişen *Corydalis* türlerinden izole edilen bileşikler

Tür adı	Yetiştigi yer	Çalışılan kısım	Elde edilen bileşikler	Bileşik grubu	Referans
<i>C. caucasica</i> DC.	Bolu	Yumru	(+)-fumaritin (+)-fumarilin (+)-okotensimin (-)-korpain (±)sibirisin	Spirobenzilzokinolin	(Şener, 1989)
<i>C. solida</i> (L.) Swartz. subsp. <i>brachycarpa</i>	Mersin	Yumru	(+)-fumarofisin (-)-korpain (+)-fumaritin (-)-afrikanin (-)-opiokarpin 13-metilkolumbamin (±)-koridalidzin (-)-koribrakilobin	Spirobenzilzokinolin Protoberberin	(Şener ve Temizer, 1991)
<i>C. solida</i> (L.) Swartz. subsp. <i>solida</i>	Ankara	Yumru	Korisolidalin	Ftalilizokinolin	(Tanker ve Şener, 1981)
<i>C. solida</i> (L.) Swartz. subsp. <i>solida</i>	Ankara	Toprak üstü	Protopin β -allokriptopin d-bulbokapnin d-koridalin	Protopin Aporfin Protoberberin	(Şener, Koyuncu ve Temizer, 1988)
<i>C. solida</i> (L.) Swartz. subsp. <i>brachycarpa</i>	Mersin	Yumru	(+)-fumarilin (+)-parfumin (±)-sibirisin Oksosarkokapnidin Oksokularin (±)-kelidimerin Norsanguinarin (-)-norjuzifin Koridaldin (-)-koridalmın (+)-skoulerin Berberin Dehidrokoridalin (+)-bikukullin (+)- α -hidrastin (+)-bulbokapnin (+)-isoboldin Protopin	Spirobenzilzokinolin Kularin Benzofenantridin Benzilizokinolin Protoberberin Ftalilizokinolin Aporfin Protopin	(Şener ve Temizer, 1988)

Çizelge 2.21. (devam) Türkiye’de yetişen *Corydalis* türlerinden izole edilen bileşikler

Tür adı	Yetiştığı yer	Çalışılan kısım	Elde edilen bileşikler	Bileşik grubu	Referans
<i>C. rutifolia</i> DC. subsp. <i>erdelii</i> (Zucc.)	Adana	Yumru	Oksosarkokapnidin	Kularin	(Şener ve diğerleri, 1992b)
			Oksokularin		
<i>C.rutifolia</i> DC. subsp. <i>erdelii</i> (Zucc.)	Adana	Yumru	Sanguinarin	Benzofenantridin	(Şener ve diğerleri, 1992a)
			(±)-kelidimerin		
<i>C. rutifolia</i> DC. subsp. <i>kurdica</i>	Bitlis	Yumru	(-)-fumaritin	Spirobenzilizokinolin	(Şener, 1988)
			(+)-parfumin		
			(±)-sibirisin		
			(-)-korpain		
			(+)-skoulerin	Protoberberin	
			(-)-sinaktin		
			(-)-koridalmin		
			Palmatin		
			Kriptopin	Protopin	
			(+)-bikukulin	Ftalilizokinolin	
			(+)-bulbokapnin	Aporfin	
			(+)-retikulin	Benzilizokinolin	
<i>C.rutifolia</i> DC. subsp. <i>erdelii</i> (Zucc.)	Adana	Yumru	(-)-fumaritin	Spirobenzilizokinolin	(Şener, Koyuncu ve Temizer, 1991)
			(-)-afrikanin		
			(-)-fumarofisin		
			(±)-sibirisin		
			Protopin	Protopin	
			Kriptopin		
			β-allokriptopin		
			(+)-skulerin	Protoberberin	
			(±)-sinaktin		
			(-)-stilopin		
			(-)-kanadin		
			(-)-koridalmin		
			(+)-koridalin		
			(-)-palmatin		
			Dehidrokavidin		

Çizelge 2.21. (devam) Türkiye’de yetişen *Corydalis* türlerinden izole edilen bileşikler

Tür adı	Yetiştigi yer	Çalışılan kısım	Elde edilen bileşikler	Bileşik grubu	Referans
<i>C.rutifolia</i> DC. subsp. <i>erdelii</i> (Zucc.)	Adana	Yumru	(+)-bikukulin	Ftalilizokinolin	(Şener, Koyuncu ve Temzer, 1991)
			(+)- α -hidrastin		
			Sanguinarin	Benzofenantridin	
			($\pm$)-kelidimerin		
			Oksokölarin	Kularin	
			Oksosarkokapnidin		
			(+)-bulbokapnin	Aporfin	
			(+)-izoboldin		
(+)-retikulin	Benzilizokinolin				
<i>C. rutifolia</i> DC. subsp. <i>kurdica</i>	Bitlis	Yumru	Dihidrosanguinarin	Benzofenantridin	(Şener, 1986)
			Protopin	Protopin	
			β -allokriptopin		
			Koridalin	Protoberberin	
			Koptisin		
			Hidrastin	Ftalilizokinolin	
			Korirutin		

2.3. Kullanım Amaçları

2.3.1. *Corydalis* DC. türlerinin geleneksel kullanımı

Corydalis türlerinin ülkemizde ve dünyada çeşitli hastalıkların tedavisinde geleneksel olarak kullanıldığına ait bilgiler bulunmaktadır. Anadolu’da *Corydalis solida* (L.) Swartz yumruları kurt düşürücü, veremde kuvvetlendirici olarak kullanılmıştır. *Corydalis cava* L. yumrularının ise analjezik, antiseptik, antispazmodik ve yatıştırıcı olarak kullanıldığı bildirilmiştir. Bunların dışında *Corydalis erdelii* Zucc. türünün halk arasında sedatif amaçlı kullanıldığı kayıtlıdır (Altundag ve Ozturk, 2011). Bazı *Corydalis* türlerinin Çin, Kore, Japonya ve diğer Doğu Asya ülkelerindeki farklı hastalıkların tedavisi için uzun süredir kullanıldığı bildirilmiştir. Örneğin, geleneksel Çin tıbbında, *Corydalis yanhusuo* W.T Wang bitkisinin mide ve duodenum ülseri, dismenore, romatizma ve kardiyak aritmi hastalığının tedavisinde kullanıldığı ve analjezik etki gösterdiği belirtilmiştir (Iranshahy, Quinn ve Iranshahi, 2014). Bunların yanında *Corydalis yanhusuo* W.T Wang türünün ilaç bağımlılığında en çok kullanılan 10 bitkiden biri olarak opiat bağımlılığında da etkili olduğu bildirilmiştir (Min ve diğerleri, 2007). Geleneksel bir halk ilacı olan *Corydalis saxicola* Bunting bitkisinin hepatik hastalıkları tedavi etmek için uzun süre kullanıldığı kayıtlıdır. Hepatit, siroz ve hepatomaya karşı belirgin klinik etkisi bulunduğu ait veriler mevcuttur (Cheng, Wang, Jiang ve Yang, 2008). Güney Asya’da *Corydalis turtscaninovii* Besser. türünün, halk ilacı olarak ağrı kesici olarak, abdominal ağrılar, menoralji, anoreksiya, dispepsi, konvülsan hastalıklar, menstruel hastalıklar, doğum sonrası kanamalar ve romatizma hastalıklarının tedavisi amacıyla kullanıldığı bildirilmiştir (Han, 1996).

Danimarka halk tıbbında, *Corydalis cava* L. türünün bellek kuvvetlendirici olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Adersen, Kjolbye, Dall ve Jäger, 2007).

Chelidonium majus ve *Corydalis cava* L. yumrularının, geleneksel Çin tıbbında mantar, bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, ateş, travma, kolik, karın ve menstrüel ağrılar ve hatta kanser gibi birçok hastalığı tedavi etmek için kullanıldığı bildirilmiştir (Nawrot, Zauber ve Schulze, 2014).

Hindistan'ın batı Himalaya'sındaki Kullu ilçesinde bulunan Parvati vadisinin sakinleri tarafından *Corydalis govaniana* Wall. köklerinin tonik ve diüretik olarak kullanılabildiği bildirilmiştir (Sharma, Chauhan ve Lal, 2004).

Corydalis dubia Prain Bütan geleneksel tıbbında antipiretik olarak kullanılır. Kanda, karaciğerde, safrada bulunan malaryal ve mikrobiyal enfeksiyonların belirtileri ve semptomları ile ilişkili enfeksiyonları tedavi etmek için kullanımına ait veriler mevcuttur (Wangchuk, Keller, Pyne, Willis ve Kamchonwongpaisan, 2012).

Özbekistan geleneksel tıbbında, *Corydalis sevwezwii* Regel köklerinin diüretik amaçla kullanıldığı bildirilmiştir (Egamberdieva, Mamadalieva, Khodjimatoev ve Tiezzi, 2013).

Corydalis ambigua Cham. et Schltdl. türünün geleneksel Çin tıbbında analjezik, antiromatizmal ve emenagog olarak kullanıldığına ait kayıtlar bulunmaktadır (Hiraoka, Bhatt, Sakurai ve Chang, 2004).

Japon geleneksel tıbbında, *Corydalis solida* (L.) Swartz. yumrularının antihelmintik, emanagog ve antitüberküloz amaçlı kullanıldığına ait veriler mevcuttur (Perrot, Paris ve Pâris, 1971).

2.4. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

2.4.1. *Corydalis* türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

Bu bölümde bugüne kadar *Corydalis* türlerinden hazırlanan ekstre ve/veya türlerden elde edilen bileşiklerin analjezik ve antinosiseptif, antienflamatuvar, antikolinesteraz, anksiyolitik, antibakteriyel, antidepresan, antiepileptik, antifungal, antikanser, antitümör, antimalaryal, antikoagülan aktiviteler yanında Alzheimer, Parkinson, hepatit B gibi hastalıkların tedavisinde kullanımına ait çalışmalara yer verilmiştir.

Ağrı kesici, analjezik ve antinosiseptif aktivite

Yapılan çalışmalarda κ -opioid reseptörü agonistlerinin, güçlü analjezik etkiler gösterdiği ve diğer opioid agonistlerinden daha az yan etki ortaya çıkardığı bilinmektedir. Dolayısıyla

Zhang ve arkadaşlarının 2014 yılında *Corydalis yanhusuo* yumruları üzerinde yaptığı bu çalışmada, hedef olarak κ -opioid reseptörleri seçilmiştir. κ -opioid reseptörü, insan embriyonik böbrek-293 T hücrelerinde eksprese edilmiştir. κ -opioid reseptörü aktif hale geldiğinde oluşan Ca^{+2} yanıtının belirlenmesinde fluorometrik görüntüleme plaka okuyucusu (FLIPR) kullanılmıştır. Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu, 4 dk boyunca 488 nm uyarma dalga boyu ile 520 nm'de izlenmiştir. Pozitif kontrol olarak kullanılan dinaphin EC_{50} değerine ($\text{EC}_{50}=48 \pm 5$ nM) karşılık N-metiltetrahidrokolumbamin ve N-metiltetrahidrokoptisin sırasıyla EC_{50} değerleri $(2.2 \pm 0.79)10^{-4}$ M and $(1.7 \pm 0.48) 10^{-4}$ M olarak saptanmıştır. Sonuç olarak *Corydalis yanhusuo* yumrularından izole edilen N-metiltetrahidrokolumbamin ve N-metiltetrahidrokoptisin bileşiklerinin κ -opioid reseptörü agonist aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir (Zhang ve diğerleri, 2014a).

2009 yılında *Corydalis yanhusuo* türü ile yapılan bir çalışmada, bitkinin yumrularından elde edilen THP bileşiğinin sıçanlar üzerindeki analjezik aktivitesini değerlendirmek amacıyla deneyler yapılmıştır. Sedasyon üzerinde etkili olduğu düşünülen ve α -2 reseptör agonisti referans madde deksmedetomidine karşılık tetrahidropalmatinin (THP) α -2 reseptör agonist aktivitesi değerlendirilmiştir. 5 gruba ayrılmış 50 adet erkek Pargue-Dawley sıçanına *ip* enjeksiyon uygulanmıştır. Birinci gruba %5'lik dimetilsülfoksit (DMSO) çözeltisi, ikinci gruba deksmedetomidin, üçüncü gruba THP, dördüncü gruba THP ve yohimbin, beşinci gruba THP ve deksmedetomidin enjekte edilmiştir. 5, 10, 30 ve 60. dk sonra gerçekleştirilen sıcak plaka gecikmesinin ölçüm sonuçları neticesinde Anova ile yapılan ölçümlerde gruplar arasında belirgin farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. THP'nin DMSO ile kıyaslandığında sıcak plaka üzerinde reaksiyon zamanını önemli derecede uzattığı tespit edilmiştir (Bruce, Fonder, Compton ve Garrett, 2009).

2015 yılında yapılan bir çalışmada, *Corydalis govani* bitkisinden izole edilen govaniadin bileşiğinin analjezik aktivitesi sıcak plaka testleri ile değerlendirilmiştir. Govaniadin bileşiğinin 24 saatlik değerlendirme çalışması sırasında 20 mg/kg'a kadar olan sıçanlarda toksik etki göstermediği belirlenmiştir. Sıcak plaka testinde govaniadin, sıçanlara 2.5 ve 5 mg/kg dozda intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. 30, 60, 90 ve 120. dk sonunda yapılan ölçümlerde govaniadin bileşiğinin analjezik aktivite gösterdiği aynı zamanda moleküler yerleştirme çalışmaları sonucunda bileşiğin siklooksijenaz-2 enzimine bağlandığı saptanmıştır. Sonuç olarak govaniadin bileşiğinin merkezi ve periferik analjezik

etkilerinin kısmen COX-2 aktivitesinin katılımı ve opioid sistemi ile etkileşimi sonucunda olabileceği düşünülmektedir (Muhammad ve diğerleri, 2015).

Zhang ve arkadaşları tarafından 2013 yılında *Corydalis yanhusuo* bitkisinden izole edilen dehidrokoribulbin (DHCB) bileşiğinin analjezik aktivitesini değerlendirmek amacıyla fareler üzerinde çeşitli testler yapılmıştır. Çalışma sonucunda DHCB bileşiğinin analjezik aktivitesinin dopamin 2 reseptörleri ile etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir (Zhang ve diğerleri, 2014b).

Zhi-Yu Yin ve arkadaşları 2016 yılında *Corydalis yanhusuo* yumrularından izole ettikleri dehidrokoridalin (DHC) bileşiğinin antinosiseptif etkisini *in-vivo* olarak değerlendirmişlerdir. Asetik asit kaynaklı kıvrınma testi ve formalin pençe testi olmak üzere iki farklı antienflamatuar ağrı modeli kullanılarak sıçanlarda DHC bileşiğinin antinosiseptif etkisi ve olası mekanizmaları değerlendirilmiştir. Sıçanlara 3.6, 6 veya 10 mg/kg dozlarda DHC bileşiğinin intraperitoneal olarak verilmesi, farelerde asetik asit kaynaklı kıvrınma testinde doza bağlı bir antinosiseptif etki oluşturmuş ve formalin kaynaklı ağrı tepkilerini önemli ölçüde hafifletmiştir. Ayrıca naloksan kullanımı DHC bileşiğinin opioid reseptörler üzerindeki etkisinden dolayı antinosiseptif etki gösterdiğini doğrulamıştır. Aynı zamanda DHC bileşiği formalin kaynaklı pençe ödemi önemli derecede azaltarak antienflamatuar etki oluşturacağını göstermiştir. Formalin testinde DHC, omuriliğin kaspaz 6 (CASP6), TNF- α , IL-1 ve IL-6 proteinlerinin ekspresyonunu azaltmıştır. Bu bulgular DHC'nin sıçanlarda antinosiseptif etkilerinin olduğunu doğrulamıştır (Yin ve diğerleri, 2016).

2012 yılında yapılan başka bir çalışmada *Corydalis yanhusuo* yumru ekstresinin antinosiseptif etkisi kronik bir daralma yaralanmasına bağlı nöropatik ağrı sıçan modeli kullanılarak incelenmiştir. Siyatik sinirin ligasyonundan sonra, mekanik allodini ve termal hiperaljezi gibi nöropatik ağrı davranışı hızlı bir şekilde indüklenmiş ve 1 ay boyunca sürdürülmüştür. Ekstre oral olarak günde iki kez 10 veya 30 mg/kg olacak şekilde sıçanlara verilmiştir. İndüksiyon ve bakım periyotlarında ekstrenin 30 mg/kg dozlarında tedavisi, sinir hasarı kaynaklı mekanik allodiniyi önemli ölçüde azaltmıştır. Ek olarak, 10 veya 30 mg/kg'lık dozlarda ekstre, termal ısı hiperaljezisini hafifletmiştir. Son olarak, 30 mg/kg dozda verilen *Corydalis yanhusuo* ekstresi, spinal dorsal kornadaki NMDA reseptörü NR1 alt ünitesinin (pNR1) sinir hasarına bağlı fosforilasyonunu belirgin şekilde azaltmıştır.

Sonuç olarak *Corydalis yanhusuo* ekstresinin nöropatik ağrının hafifletilmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (Choi ve diğerleri, 2012).

Kemik kanseri ağrısı, mekanizmaları anlaşılamadığından dolayı birincil veya metastatik kemik kanseri olan hastalarda önemli bir zorluk olmaya devam etmektedir. Önceki çalışmalar sinir yaralanmasının neden olduğu nöropatik ağrıda, omurilikte mikroglia'nın (klasik olarak aktive edilmiş M1 ve alternatif olarak aktive edilmiş M2) iki farklı fonksiyonel polarizasyon durumunu ortaya koymuştur. Bununla birlikte, omurilikteki mikroglianın M1 ve M2 fenotiplerine polarize olup olmadığı ve kemik kanseri ağrısının gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı henüz açık değildir. Bu amaçla 2018 yılında yapılan bir çalışmada, kemik kanseri ağrısının gelişmesi sırasında omurilikteki mikroglia'nın M1/M2 polarizasyonunu karakterize etmek için kemik kanserli bir fare modeli kullanılmış ve *Corydalis* yumrusundan izole edilen bir alkaloidal bileşen olan dehidrokoridalinin kemik üzerinde antinosiseptif etkileri araştırılmıştır. Sonuçlar, omurilikteki mikroglianın M1 polarizasyonunu arttırdığını ve M2 polarizasyonunu azalttığını gösterirken, IL-1b'nin aşırı üretimi ve IL-10'un inhibe edilmiş ekspresyonunun kemik kanseri ağrı oluşumu sırasında tespit edildiğini göstermiştir. Dehidrokoridale (10 mg/kg) *ip* olarak tatbik edilmiş olup, omurilikte bastırılmış M1 fenotipi ve yükseltilmiş M2 fenotipinin eşlik ettiği, osteosarkom hücre implantasyonundan sonra 14. günde belirgin antinosiseptif etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, mikroglia'nın omurilikteki M1 fenotipine karşı dengesiz kutuplaşmasının kemik kanseri ağrısının gelişmesine katkıda bulunabileceğini, dehidrokoridalinin, omurilikteki M2 fenotipine doğru mikrogliyal polarizasyon ile kemik kanseri ağrısının hafifletilmesine yardımcı olabileceğini göstermiştir (Huo ve diğerleri, 2018).

Antienflamatuvar aktivite

2018 yılında Chang Gao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, *Corydalis bungeana* Turcz. bitkisinden hazırlanan etanol ekstresinden, antienflamatuvar etkili bileşiklerin belirlenmesi amacıyla beş yeni heksahidrobenzofenantridin alkaloitleri, korikalin A-E (1-5) ve bilinen dört alkaloit, korinolin, asetilkorinolin, 14-*epi* asetilkorinolin ve heliantifolin bileşikleri izole edilmiştir. Dokuz bileşiğin RAW 264.7 sıçan makrofaj hücrelerindeki nitrik oksit (NO) üretimini indükleyen lipopolisakkarit üzerindeki inhibitör aktivitesi belirlenmiştir. Korikalin B ve asetilkorinolin bileşikleri

dışındaki bileşikler 1.00-2.79 μM aralığındaki IC_{50} değerleriyle, referans minosiklinle kıyaslandığında ($\text{IC}_{50}=31.28 \pm 2.67 \mu\text{M}$) önemli inhibitör etkiler göstermişlerdir (Gao ve diğerleri, 2018).

2013 yılında Weifeng Li ve arkadaşları *Corydalis impatiens* bitkisinden izole edilen bir protoberberin yapısında olan tetrahidrokoptisin (THC) bileşiğinin akut ve kronik hayvan modellerinde antienflamatuvar etki gösterdiğini saptamışlardır. THC bileşiğinin sıçanlarda meydana gelen pençe ödemi inhiye ettiği tespit edilmiştir. Lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı sistemik iltihaplanma modelinde, THC farelerdeki serum tümör nekrozis faktörünü ($\text{TNF-}\alpha$) inhiye etmiştir. Bu çalışmada antienflamatuvar etki mekanizmalarını belirlemek için, THC'nin LPS ile indüklenen cevaplarda intraperitoneal makrofajlar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Yapılan deneyler sonucunda THC bileşiğinin LPS kaynaklı $\text{TNF-}\alpha$, interlökin-6 (IL-6) ve nitrikoksit (NO) üretimini önemli derecede inhiye ettiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda THC bileşiği proteinkinazı (p38MAPK) aktive eden p38 fosforilasyonu ile hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinaz $\frac{1}{2}$ (ERK $\frac{1}{2}$) fosforilasyonu ve nükleer faktör κB (NF- κB) ekspresyonunu azaltmıştır. Bütün bu sonuçlar ışığında THC bileşiğinin $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 ve NO üretimini inhiye etmesi aktif bir antienflamatuvar olduğunu kanıtlar niteliktedir (Zheng ve diğerleri, 2013).

2009 yılında yapılan bir çalışmada *Corydalis heterocarpa* bitkisinden izole edilen iki kumarin bileşiğinin, kolumbianetin (A) ve libanoridin (B), LPS kaynaklı HT-29 insan kolon kanser hücrelerindeki antienflamatuvar etkisi araştırılmıştır. Libanoridin bileşiği, LPS kaynaklı HT-29 hücrelerinde, nitrik oksit sentaz (iNOS), COX-2, $\text{TNF-}\alpha$ ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi enflamatuvar mediyatörlerin protein ekspresyon seviyelerini inhiye ederken kolumbianetin bileşiği inhiye edememiştir. Aynı zamanda bileşik B, LPS'nin indüklenmiş NF- κB transkripsiyon aktivitesini inhiye etmiştir. Sonuç olarak libanoridin bileşiği potansiyel bir antienflamatuvar ajandır (K.-H. Kang, Kong, Seo, Kim ve Kim, 2009). Aktive edilmiş makrofajlar, IL-1 β ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinler üreterek birçok hastalığın patogenezinde kritik bir rol oynamaktadır. 2011 yılında Kazuhiro ve arkadaşları tarafından LPS uyardığı makrofajların aktivasyonunu azaltacak bir ajan bulmak amacıyla bitkiler üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmış ve *Corydalis yanhusuo* bitkisinden elde edilen dehidrokoridalin bileşiğinin RAW264.7 hücrelerindeki makrofaj aktivitesi ile LPS kaynaklı primer makrofaj aktivitesini azalttığı tespit edilmiştir. Dehidrokoridalin, LPS ile uyarılmış makrofajlarda mitokondriyal membran potansiyelini ve indüklenen ATP

tüketiminin artmasını engellemiştir. Aynı zamanda dehidrokoridalin, IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonunun da artmasını engellemiştir. Bu çalışmada dehidrokoridalin bileşiğinin yüksek mitokondriyal membran potansiyelinin spesifik olarak canlılığını azaltması ve LPS ile uyarılmış makrofajlarda sitokin üretimini baskılaması antienflamatuar aktivite açısından yeni bir hedef olabileceğini göstermektedir (Ishiguro, Ando, Maeda, Watanabe ve Goto, 2011).

2015 yılında Zi-Bo Dong ve arkadaşları tarafından *Corydalis bungeana* bitkisinde bulunan antienflamatuar etki gösteren bileşikler taramak amacıyla bir çalışma tasarlanmıştır. Bu amaçla farede ksilen kaynaklı kulak ödemi ve sıçanlarda karajenan kaynaklı arka pençe ödemi hayvan modelleri kullanılmıştır. ELISA kitleri, RAW 264.7 makrofaj kültür ortamındaki IL-6, IL-10, TNF- α ve NO seviyelerini ölçmek için kullanılmıştır. *Corydalis bungeana* bitkisinden elde edilen alkaloit ekstresi, farede ksilen kaynaklı kulak ödemi ve sıçanlarda karagen kaynaklı arka pençe ödemi önleyebilmiştir. RAW 264.7 hücrelerine bağlanan iki bileşen, 12-hidroksikinolin ve korinolin olarak tanımlanmıştır. Biyoassaylar, bu iki bileşiğin, LPS kaynaklı IL-6, IL-10, TNF- α ve NO seviyelerini önemli ölçüde inhibe ettiğini göstermiştir. Sonuç olarak korinolin ve 12-hidroksikinolinin, *Corydalis bungeana* alkaloit ekstresinin antienflamatuar etkilerine katkıda bulunduğunu göstermiştir (Dong ve diğerleri, 2015). Dendritik hücreler immün sistemdeki ana modülatörlerdir. Bu amaçla 2013 yılında yapılan bir çalışmada farmakolojik olarak dendritik hücreler üzerinde etki gösterecek enflamatuar ve otoimmün hastalıkların tedavisi için yeni biyolojik kaynak arayışları hedeflenmiştir. *Corydalis bungeana* bitkisinden izole edilmiş asetilkorinolin bileşiğinin fare kemik iliği türevli dendritik hücrelerin LPS tarafından uyarılmış aktivasyonunu düzenleme yeteneği değerlendirilmiştir. Asetilkorinolin, TNF- α , IL-6 ve interlökin-12p70'in LPS uyarımlı dendritik hücreler tarafından salgılanmasını önemli ölçüde inhibe etmiştir. Dendritik hücreler üzerindeki LPS kaynaklı ana histo-uyumluluk kompleksi sınıf II, CD40 ve CD86'nın ekspresyonu, asetilkorinolin ile azalmıştır. Bütün bu sonuçlar göstermektedir ki, asetilkorinolin bileşiği güçlü bir immünosupresif bileşik olabilme potansiyeline sahiptir (R. Fu, Wang ve Liu, 2013). 2015 yılında yapılan bir çalışmada *Corydalis heterocarpa* bitkisinden izole edilen heterokarpin bileşiğinin LPS kaynaklı makrofaj hücrelerindeki NO üretimini inhibe ettiği, prostaglandin E2 (PGE2) üretimini ve iNOS, COX-2, TNF- α , ILF, IL-6 β gibi sitokinlerin ekspresyonunu bastırdığı tespit edilmiştir (Kim ve diğerleri, 2015).

Antikolinesteraz ve nöroprotektif aktivite

AH, hafıza bozukluğu, bilişsel işlev bozukluğu, davranış bozuklukları ve günlük yaşam aktivitelerindeki bozukluklarla karakterize kronik bir nörolojik hastalıktır (Jann, 1998). AH'nın beyin korteksinde bulunan nörotransmitter asetilkolinin miktarındaki belirgin bir azalma ile karakterize olduğu saptanmıştır (Bachman ve diğerleri, 1992). Asetilkolin, birincil olarak AChE ve ikincisi de AH'nın patolojisinde rol oynadığı düşünülen BChE tarafından inhibe edilen bir nörotransmitterdir (Hebert ve diğerleri, 1995). Her iki enzim de beyindeki nörotik plaklar arasında bulunmaktadır (Beard, Kokmen, O'brien ve Kurland, 1995). AH'nın bilinmeyen etiyolojisine rağmen, asetilkolin miktarının AChE enzimi inhibisyonu ile yükselmesi AH'ye karşı en etkili semptomatik tedavi stratejisi olarak kabul edilmiştir (Arnold ve Kumar, 1993). Bu nedenle, AChE ve BChE inhibitörleri, AH tedavisinde dikkat çekici alternatifler haline gelmiştir (Orhan, Şener, Choudhary ve Khalid, 2004). AH'ndaki bir diğer patolojik işaret ise hücre dışı senil plak ((SP) varlığıdır (Selkoe, 2001). SP'ler amiloid öncü proteini (APP) prosesinden kaynaklanan β -amiloid peptid ($A\beta$) artıklarıdır (Saido, 2000). APP'den $A\beta$ üretimi α -sekretaz, β -sekretaz (BACE1) ve γ -sekretaz enzimlerinin aktivitelerine bağlıdır. Amiloidojenik yolak içinde, proteolitik sıralı BACE1 ve γ -sekretazın etkisi APP'den nörotoksik $A\beta$ peptitlerinin üretimine yol açar (Park, 2010). Bu nedenle BACE1 ve γ -sekretaz inhibitörleri AH'nın tedavisinde terapötik bir rol oynar. 2011 yılında Çin doğal kaynaklarından AChE inhibitörlerini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada *Corydalis yanhusuo* yumrularının metanol ekstresinden 8 farklı izokinolin alkaloidi, koridalin, protopin, berberin, palmatin, jatrorrulin, koptisin ve dehidrokoridalin izole edilmiştir. Bileşiklerden palmatin, jatrorrulin, koptisin ve dehidrokoridalin isimli alkaloidlerin AChE aktivitesini doza bağlı bir şekilde inhibe etmiş ve IC_{50} değerleri referans takrin IC_{50} $0.16 \pm 0.01 \mu M$ değerine karşılık sırasıyla 0.47 ± 0.01 , 0.74 ± 0.06 , 2.08 ± 0.09 , 1.01 ± 0.03 ve $0.62 \pm 0.05 \mu M$ olarak hesaplanmıştır. Yapı-etki ilişkisi değerlendirildiğinde, halkadaki sübstitüsyon oranının ve aromatisasyonun protoberberin alkaloidlerinde AChE inhibitör aktiviteyi etkilediği tespit edilmiştir (Xiao ve diğerleri, 2011).

2002 yılında yapılan bir çalışmada AChE inhibitör aktivitesi için Kore doğal ürünlerinin taranması sırasında, *Corydalis incisa* bitkisinin toprak üstü kısımlarının metanol ekstresinin ($IC_{50} = 31 \mu M$) AChE üzerinde önemli inhibitör etkiler gösterdiği bulunmuştur. Bitkiden izole edilen korinolin bileşiğinin doza bağlı olarak ($IC_{50} = 30.6 \mu M$) referans

madde berberin ile kıyaslandığında ($IC_{50}=3.6 \mu M$) AChE aktivitesini inhibe ettiği tespit edilmiştir (D. K. Kim, 2002). 2004 yılında İlkay Orhan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *Corydalis solida* (L.) Swartz subsp. *solida* bitkisinin $CHCl_3:MeOH$ (1:1) ile hazırlanan ekstresinin AH tedavisinde etkili mekanizmalardan biri olan antikolinesteraz aktivitesi, AChE ve BChE enzimleri üzerinde Ellman metodu kullanılarak araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre *Corydalis solida* ekstresi 1mg/ml'de sırasıyla AChE ve BChE enzimlerini $\% 87.56 \pm 1.2$ ve $\% 93.18 \pm 0.89$ oranında inhibe ederek kayda değer bir inhibe edici aktivite göstermiştir (referans:galantamin: $\% 80.31 \pm 1.14$ ve 48.80 ± 0.31) (Orhan ve diğerleri, 2004).

2004 yılında yapılan bir başka çalışmada, *Corydalis speciosa* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinden korinoksidin, protopin, palmatin, berberin alkaloidleri izole edilerek AChE inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. Referans takrine kıyasla ($IC_{50}=0.2 \mu M$), sırasıyla IC_{50} değerleri; 89.0, 16.1, 5.8, $3.3 \mu M$ olarak hesaplanmıştır (Kim ve diğerleri, 2004).

2019 yılında *in vitro* ve *in silico* olarak yapılan bir çalışmada, *Corydalis cava* bitkisinden izole edilen (+)-taliktrikavin ve (+)-kanadin bileşiklerinin insan hAChE ve insan hBChE üzerindeki inhibitör aktiviteleri Ellman'ın spektrofotometrik yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. (+)-taliktrikavin ve (+)-kanadin'in kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliği, paralel suni geçirgenlik deneyi (PAMPA) ve logBB hesaplaması ile tahmin edilmiştir. (+)-taliktrikavin ve (+)-kanadin isimli alkaloidlerin IC_{50} değerleri sırasıyla $0.38 \pm 0.05 \mu M$ ve $0.70 \pm 0.07 \mu M$ olarak hesaplanmış (referans galantamin $IC_{50}=0.26 \pm 0.01$) ve hAChE karşı inhibitör etki gösterdikleri tespit edilirken hBChE karşı ($IC_{50} > 100 \mu M$) etkisiz oldukları kabul edilmiştir. Ayrıca *in silico* deneyler hAChE'nin aktif merkezinin doğrulanmasına olanak sağlamıştır. PAMPA ve logBB hesaplamasına göre, (+)-kanadin merkezi olarak etkin olmasına rağmen (+)-taliktrikavin kan-beyin bariyeri geçişi sınırlı bulunmuştur. Sonuç olarak, (+)-taliktrikavin ve (+)-kanadin AH'nın tedavisi için potansiyel öncü bileşikler olarak değerlendirilmiştir (Chlebek ve diğerleri, 2019). 2016 yılında yapılan bir çalışmada, *Corydalis cava* bitkisinden izole edilen 15 bileşiğin potansiyel olarak AH üzerinde etkili olduğu düşünülen multifonksiyonel aktiviteleri değerlendirilmiştir. β -sit amiolid öncüsü protein parçalama enzimi 1'in (BACE1) inhibisyonunun belirlenmesinde, BACE1-Immobilize Enzim Reaktörü (IMER) kullanılmış ve ölçüm çok kuyucuklu plak formatındaki Floresans Rezonans Enerji Transfer

yönteminin validasyonu ile gerçekleştirilmiştir. 15 alkaloid arasından (-)-korikavamin ve (+)-korinolin, BACE1 enzimi üzerinde yüksek inhibitör aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Kan-beyin bariyerindeki penetrasyonun ölçüsü olarak kullanılan PAMPA geçirgenlik testinde en aktif bileşikler (-)-korikavamin ve (+)-korinolin olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak (-)-korikavamin ve (+)-korinolin alkaloidlerin AH'na karşı çok işlevli bir aktiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir (Chlebek ve diğerleri, 2016).

2017 yılında yapılan bir çalışmada, *Corydalis ternata* bitkisinin yumrusundan izole edilen koptisin ve berberin bileşiklerinin AChE inhibitör aktivitesi ve demansın başlıca biyobelirteçleri olan amiloid agregasyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Koptisin ve berberin, AChE inhibitör aktivitesini doza bağlı bir şekilde inhibe etmiştir. (sırasıyla $IC_{50} = 0.74$ ve $0.48 \mu M$). *Corydalis ternata* ekstresi, 2,2'-azino-bis (3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit) (ABTS) 'nin radikal temizleme aktivitesini uyarmasına rağmen 2,2'-1-difenil-pikrilhidrazil (DPPH) üzerinde etkili bir antioksidan aktivite gösterememiştir. Ayrıca, *Corydalis ternata* ekstresinin, nöroprotektif etkisini gösteren, HT22 hipokampal hücrelerinin hidrojen peroksit kaynaklı ölümünü tersine çevirmiştir. Sonuçlar, *Corydalis ternata*'nın, AChE inhibitör aktivitesi ve nöronal hücre ölümünün inhibisyonu ile demansa karşı terapötik bir ajan olarak potansiyelini ortaya koymuştur (Kim ve diğerleri, 2017).

Anksiyolitik aktivite

2011 yılında yapılan bir çalışmada, *Corydalis yanhusuo* bitkisinden izole edilen THP bileşiğinin erkek Sprague-Dawley fare üzerindeki anksiyolitik etkilerinin ve bunun benzodiazepin bağlanma bölgesi ile γ -aminobütirik asit (GABA_A) reseptörü üzerindeki potansiyel etkileşiminin araştırılması hedeflenmiştir. 55 sıçan 5 gruba ayrılarak her gruba 11 sıçan yerleştirilmiştir. 1. gruba DMSO, 2. gruba THP, 3. gruba midazolam, 4. gruba midazolam ve THP, 5. gruba THP ve flumazenil enjekte edilmiştir. Çalışmada sıçanların anksiyete ve motor hareketlerinin davranış bileşenleri ölçülmüştür. Veriler hoc testinden sonra meydana gelen anlamlı derecedeki farklılıklar tespit edilerek analiz edilmiştir. Bulgular, ip enjeksiyonla verilen 25 mg/kg THP'nin belirgin anksiyolitik etki ile sonuçlandığını ve motor hareketlerinin azaldığını göstermiştir (Michael Franz, Daniel Williams ve Alat, 2011).

Antidepresan aktivite

2015 yılında yapılan bir çalışmada, *Corydalis yanhusuo* bitkisinin yumrularından hazırlanan alkaloit ekstresinin antidepresan aktivitesi kronik ve öngörülemeyen hafif stresli (CUMS) sıçan modelinde araştırılmıştır. Plazma metabolik profilleri analiz edilmiş ve CUMS sıçanlarındaki metabolik biyobelirteçleri keşfetmek için çok değişkenli veri analizi uygulanmıştır. CUMS modelinde depresyonu tanımlayan 13 biyobelirteç, mio-inositol, gliserol, glisin, kreatin, glutamin, glutamat, β -glukoz, α -glukoz, asetoasetat, 3-hidroksibutirat, lösin ve doymamış lipidler kullanılmıştır. Ayrıca, CUMS tarafından plazmada bozulan potansiyel biyobelirteçlerin metabolik bir ağı tespit edilmiştir. *Corydalis yanhusuo* ile yapılan tedaviden sonra model grup ile *Corydalis yanhusuo* bitkisi verilen grup arasında açık bir farklılık gözlemlenmiştir. Sonuçlar, *Corydalis yanhusuo* alkaloit ekstresinin depresyona karşı terapötik etkinliğini göstermiştir ve bitkisel terapötiklerin değerlendirilmesi için basit ve kolay bir araç sağlayabildiğini göstermiştir (Wu ve diğerleri, 2015).

Antiepileptik aktivite

2018 yılında Qilong Huang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, *Corydalis decumbens* bitkisinin yumrularından hazırlanan %95'lik etanol ekstresinden koridemin, dihidrokoridemin, koridedin, 8,13-diokso-14-hidroksitetrahidropalmatin, egenin- α -N-oksid, egenin- β -N-oksid, 7'-O-etilegenin- α -N-oksid, 7'-O-etilegenin- β -N-oksid, muramin, 1-tetrahidropalmatin, (+)-egenin olmak üzere 11 farklı alkaloit izole edilmiştir. İzole edilen bu bileşikler, kültüre alınmış neokortikal nöronlarda nöronal uyarılabilirliği modüle etme yetenekleri açısından test edilmiştir. Koridemin, dihidrokoridemin, muramin ve 1-tetrahidropalmatin bileşikleri nöronal uyarılabilirliği inhibe ederek (IC_{50} =3.6, 16.7, 13.5, 14 μ M) potansiyel olarak anti-epileptik ve analjezik aktivite üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir (Huang ve diğerleri, 2018).

Antiviral ve Antibakteriyel aktivite

2007 yılında İlkay Orhan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Türkiye'de yetişen *Corydalis* Medik. türlerinden elde edilen protopin, protoberberin, benzilizokinolin, benzofenantridin, spirobenzilizokinolin, ftalilizokinolin, aporfin ve kularin gruplarına ait

33 izokinolin alkaloidinin *in vitro* antiviral ve antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiştir. Hem DNA virüsü *Herpes simplex* (HSV) hem de RNA virüsü *Parainfluenza* (PI-3) antiviral değerlendirme için kullanılmıştır. Maksimum non-toksik konsantrasyon ve sitopatojenik etkiler (CPE) asiklovir ve oseltamivir referansları kullanılarak belirlenmiştir. Alkaloidler, kayda değer bir antibakteriyel etki göstermemişken, 8 µg/mL konsantrasyonunda önemli derecede antifungal aktivite göstermişlerdir. Öte yandan, protopin, fumarofisin, (+)-bulbokapnin ve (+)-ofiokarpin alkaloidlerinin PI-3 virüsüne karşı selektif inhibisyonları tespit edilmiştir. Alkaloidlerin maksimum CPE inhibe edici konsantrasyonları bulunurken, HSV'ye karşı tamamen etkisiz bulunmuşlardır (Orhan, Özçelik, Karaoğlu ve Şener, 2007).

Clostridium perfringens gıda zehirlenmesine yol açan gram pozitif ve spor oluşturan bir bakteridir. Bakterinin noraminidaz proteini (NA) bakteriyel proliferasyonda önemli bir rol oynar ve yeni bir antibakteriyel ilaç hedefi olarak kabul edilmektedir. Taranan yeni NA inhibitörleri arasından, *Corydalis turtschaninovii* rizomundan hazırlanan %95'lik etanol ekstresi, 30 µg/ml'de %68 inhibisyonla NA inhibitör aktivite göstermiştir. Bu amaçla etanol ekstresinden 10 farklı izokinolein alkaloidi, palmatin, berberin, koptisin, pseudodehidrokoralin, jatrorhizin, dehidrokoriulbin, pseudokoptisin, glausin (8), koridalin, tetrahidrokoptisin, izole edilmiştir. Palmatin, berberin, koptisin, pseudodehidrokoralin, jatrorhizin, dehidrokoriulbin, pseudokoptisin, isimli izokinolin alkaloidleri; glausin, koridalin ve tetrahidrokoptisin alkaloidleri ile kıyaslandığında daha yüksek ($IC_{50} = 12.8 \pm 1.5 - 65.2 \pm 4.5$ µM aralığı) NA inhibitör aktivite gösterdikleri belirlenmiştir (referans: kurkumin $IC_{50} = 6 \pm 2.5$ µM). Aynı zamanda en yüksek inhibitör aktiviteye sahip bileşikler olan palmatin ve berberin, moleküler doking simülasyonunda kinetik olarak geri dönüşümlü ve yarışmasız olarak reseptörlere bağlanmışlardır. Sonuç olarak palmatin, berberin bakteriyel proliferasyonu engelleyerek antibakteriyel etki göstermişlerdir (Kim, Ryu, Lee ve Kim, 2014).

Antifungal aktivite

2014 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada, Sanjiang ovasında yetişen mısır ve soyadan kaynaklanan mantar hastalıklarını kontrol edebilmek için *Corydalis yanhusuo* bitkisinden hazırlanan kloroform ekstresinin *in vitro* antifungal aktivitesi misel gelişim hızı yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Misel gelişim hızı testi göstermiştir ki; kloroform ekstresi

Cercosporidium sofinum (Hara) Liu&Guo ve *Rhizoctonia solani* Kuhn mantarlarına karşı %80'in üzerinde bir inhibisyon göstermiş ve $IC_{50} = 52.98-58.98$ mg/L bulunmuştur. Yapılan spor çimlenmesi testi sonucunda da kloroform ekstresinin tüm patojenik mantarların spor çimlenmesine karşı inhibisyonu yüksek bulunmuş olup, *Cercosporidium sofinum* mantarına karşı bu inhibisyon oranının %100'e ulaştığı tespit edilmiştir (Xiaohui, 2014).

Antimalaryal aktivite

2012 yılında yapılan bir çalışmada, *Corydalis dubia* bitkisinin toprak üstü kısımlarından metanol ekstresi hazırlanmış ve izolasyon yapılarak yeni bir bileşik olan dubiamin ve bilinen 7 izokinolin alkaloidi, skoulerin, helianthifolin, protopin, kapnoidin, bikukulin, koridekumbin ve hidrastin elde edilmiştir. Yapılan antifolat duyarlılık ve çoklu ilaca karşı direnç testlerinde skulerin $IC_{50} = 5.4$ ve $3.1 \mu M$ değerleriyle en iyi antiplazmodial aktiviteyi gösteren bileşik olmuştur (Wangchuk ve diğerleri, 2012).

Antioksidan kapasite

Bu çalışmada *Corydalis heterocarpa* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinden izole edilen (2S')-kolumbianetin bileşiğinin UVB ışını kaynaklı insan keratinosit hücre hasarına (HaCaT) karşı koruyucu etkisi araştırılmıştır. UVB ışınının uygun enerji seviyesi MTT (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) ve Laktat dehidrogenaz (LDH) deneyleri kullanılarak belirlenmiştir. (2S')-kolumbianetin bileşiğinin UVB kaynaklı insan keratinosit hasarına (HaCaT) karşı koruyucu etkisi ise hücre canlılığı, LDH salım seviyeleri, Reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumu, hücre döngüsü ve Matriks metaloproteinaz (MMP) ekspresyon seviyelerindeki değişiklikler ölçülerek değerlendirilmiştir. Aynı zamanda bileşiğin p38 mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) ve AP-1 sinyal yolağı üzerindeki etkisi de sinyal mekanizmalarını anlamak için incelenmiştir. Sonuç olarak (2S')-kolumbianetin bileşiği HaCaT hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin ROS oluşmasını, alt G1 fazında hücre döngüsünü ve MMP ekspresyon seviyelerinin aşağı regülasyonunu engellemiştir. Bütün bu sonuçlar göstermektedir ki; (2S')-kolumbianetin bileşiğinin UVB kaynaklı insan keratinosit hücre hasarına (HaCaT) karşı koruyucu etkisi olduğu tespit edilmiştir (Ahn, Kim, Kong, Seo ve Kim, 2012). Ultraviyole-B (UVB) ışınlama cildin epidermal bazal hücre tabakasına etki ederek zararlı biyolojik etkilere neden olmaktadır. Bu çalışmada, *Corydalis heterocarpa* bitkisinden izole

edilen libanoridin, UVB kaynaklı insan keratinosit (HaCaT) hücrelerinde hasara ve bu etkilerin altında yatan moleküler mekanizmaya karşı etkisi araştırılmıştır. Libanoridin ile muamele, hücre sitotoksitesini ve UVB'nin 40 ml/cm²'de maruz kalması ile indüklenen LDH'yi inhibe etmiş buna ek olarak, tip IV kollajenazların (MMP-2, MMP-9) ekspresyon seviyeleri libanoridin tarafından azaltılmıştır. Ayrıca, UVB kaynaklı JNK, ERK, p38 ve AP-1 transkripsiyon faktörü gibi üç MAPK'nın fosforilasyonu, libanoridin ile muamele edilerek azaltılmıştır. Yapılan çalışma göstermektedir ki; libanoridin, UVB'nin neden olduğu hücresel hasarı ASK1-MAPK ve AP-1 sinyal yolları yoluyla inhibe etme kabiliyetine sahiptir. Bu nedenle libanoridin UVB'ye maruz kalma nedeniyle oluşan cilt hasarını önlemek amacıyla doğal bir kaynak olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir (Ahn, Kim, Kong, Seo ve Kim, 2013).

Antitümör aktivite

2009 yılında yapılan bir çalışmada *Corydalis heterocarpa* bitkisinden izole edilen bileşiklerin insan kanser hücrelerindeki anti-proliferatif etkisi incelenmiştir. *Corydalis heterocarpa* bitkisinden 2 yeni kumarin bileşiği, (2'S,7'S)-O-2-metilbutanoil-kolumbianetin ve (2'S)-kolumbianetin-3'-sülfat, izole edilmiştir. İzole edilen bileşiklerin apoptozis ile ilgili birkaç faktörden MTT testi ve mRNA ekspresyonu kullanılarak aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bütün bu sonuçlara göre bileşik 2'nin çok daha potent antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bileşik 2'nin potansiyel inhibe edici aktivitesi, Bax, p53 ve p21 ekspresyonunu aktive etmesi sonucunda apoptozisin indüklenmesiyle ortaya çıkmıştır (Kim, Kong, Yea ve Seo, 2010).

2010 yılında yapılan bir çalışmada, *Corydalis cava* bitkisinden izole edilen proteinlerin sitotoksik aktivitesini değerlendirmek amacıyla, nükleolitik proteinler, bir heparin kolonunda ayrıştırılarak *Corydalis cava*'nın yumrularından izole edilmiş ve DNase aktivitesi için test edilmiştir. Nükleolitik aktivite gösteren protein fraksiyonları, insan servikal karsinom HeLa hücrelerinde sitotoksik aktivite açısından test edilmiştir. HeLa hücrelerinin kültürleri, üç protein konsantrasyonunun varlığında gerçekleştirilmiştir (48 saat boyunca 42, 83 ve 167 ng/ml). Hücre kültürlerinin canlılığı, XTT (Trifenil tetrazolyum klorür) kolorimetrik test kullanılarak değerlendirilmiştir. Protein fraksiyonları ayrılarak ve protein bantları çıkarılmış ve sıvı kromatografisi kütle spektrometresi (LC-ESI-MS/MS) ile tanımlanması yapılmıştır. Çalışılan protein fraksiyonları, uygulanan

protein dozuna bağılı olarak HeLa hücrelerinin mitokondriyal aktivitesi üzerinde inhibe edici bir etki göstermiştir. En belirgin etki en yüksek protein konsantrasyonu ile elde edilmiş olup (167 ng/ml) - HeLa hücrelerinin mitokondriyal aktivitesi % 43.45 ± 3 inhibe edilmiştir. Sonuç olarak *Corydalis cava* bitkisinden elde edilen proteinler, çalışılan proteinlerin HeLa hücrelerine karşı sitotoksik etkisi belirgin olup ve proteinin artan dozuna bağılı olmuştur (Nawrot ve diğerleri, 2010). 2014 yılında yapılan çalışmada *Corydalis yanhusuo* bitkisinden izole edilen 5 alkaloidin antikanser proliferasyonu ve adezyon etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla MDA-MB-231 insan göğüs kanseri hücrelerinde MTT doz yanıtı eğrileri, hücre göçü deneyi, hücre istilası deneyi ve üç tip hücre adezyon deneyi yapılmıştır. Bileşiklerin heterotipik hücre adezyonunu önleme mekanizmaları, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM-1), α -integrin, β 1-integrin ve β 5- integrin ekspresyonunun saptanmasıyla da araştırılmıştır. Test edilen beş alkaloidte, sadece protopin, MDA-MB-231 hücrelerinde, *Corydalis yanhusuo*'nun anti-metastaz etkisine katkıda bulunan adezyon önleyici ve istila önleyici etkiler sergilemiştir. Sonuçlar, protopin ile 90 dk tedaviden sonra EGFR, ICAM-1, α -integrin, β 1-integrin ve β 5-integrin ekspresyonunun belirgin şekilde azaldığını göstermiştir. Mevcut sonuçlar, protopinin, MDA-MB-231 hücreleri ve insan umbilikal ven endotel hücrelerinin arasındaki heterotipik hücre adezyonunu, adezyon faktörlerin ekspresyonunu değiştirerek önlediği görülmüştür (He ve Gao, 2014).

Hücre bölünme döngüsü 42 (Cdc42), kanser metastazında görev yapan kritik bir regülatördür. Çok sayıda çalışma vav guanin nükleotid değişim faktörü 1'in (Vav-1) birçok insan malignitesinde ektopik olarak eksprese edildiğini ve Vav-1'in Cdc-42'nin aktivasyonunu düzenleyerek invadopodia ve matris bozulmasının oluşumunu etkin bir şekilde teşvik edebileceğini göstermiştir. *Corydalis saxicola* bitkisinin toplam alkaloidlerinin (TAOCSB) antikanser özelliklere sahip olduğu ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, TAOCSB'nin insan akciğer kanseri metastazı üzerindeki etkilerini ele alan hiçbir bilgi yoktur. 2017 yılında yapılan bir çalışmada, TAOCSB tarafından indüklenen A549 küçük hücreli akciğer kanseri hücrelerinde antikanser etkisi ve bunun altında yatan mekanizmalar araştırılmıştır. Sonuçlar, düşük dozda bir TAOCSB'nin, A549 hücrelerinin istilasını ve göçünü baskılamakta anti-metastatik potansiyel sergilediğini göstermiş ve bu eylem, TAOCSB'nin TAOCSB ile paralel olarak mRNA ve protein seviyesinde Cdc42 ekspresyonu inhibisyonunda rol oynayabileceğini göstermiştir. Sonuç

olarak bu çalışma, TAOCSB'nin akciğer kanseri tedavisi hakkında daha fazla bilgi sağlayabileceğini ortaya koymuştur (Li ve diğerleri, 2018).

2014 yılında Yan Zhao ve arkadaşları *Corydalis yanhusuo* bitkisinden izole edilen üç doğal bileşiğin, THP, berberin (Ber) ve dehidrokoridalin (DHC) sinerjik sitotoksikite etkisini bulmayı amaçlamışlardır. THP, Ber ve DHC'nin yanı sıra sabit oranlarda ve dozlarda kombinasyonlarının IC₅₀ değeri MTT deneyi ile ölçülmüştür. THP, Ber ve DHC'nin farklı oran ve konsantrasyondaki kombinasyon etkilerini değerlendirmek için izobologram, kombinasyon indeksi ve modifiye ilaç etkileşimi katsayısı (CDI) yöntemleri kullanılmıştır. Sonuçlar, THP ve Ber kombinasyonunun en güçlü anti-kanser hücresi proliferasyon etkisini 2: 3 oranında gösterdiğini göstermiştir (Ber: THP, ortalama CDI değeri 0.5795 idi). DHC ve THP, MDA-MB-231 hücrelerinde ilave sitotoksikiteye sahiptir. Bununla birlikte, Ber ve DHC arasında herhangi bir sinerjik etki yoktur ve hatta DHC yüzdesi >% 50 olduğunda, antagonistik bir etki sergilemiştir. Elde edilen bulgular, THP ve Ber kombinasyonunun, önemli bir sinerjik etki ile MDA-MB-231 göğüs kanseri hücreleri üzerinde anti-proliferatif etkisi olduğunu göstermiştir (Zhao ve diğerleri, 2014). *Corydalis yanhusuo*'dan izole edilen 13-metil-palmatrubin bileşiğinin, yayınlanmış çalışmalarda bildirildiği gibi kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi olduğu bulunmuştur. 2016 yılında yapılan çalışmada, potansiyel bir anti-akciğer tümör ajanı olan 13-metil-palmatrubinin aktivitesi analiz edilmiştir. 13-metilpalmatrubin, zaman ve konsantrasyona bağlı bir şekilde kanser hücreleri üzerinde sitotoksik bir etki sergilemiştir. Test edilen tüm kanser hücreleri arasından, akciğer kanseri A549 hücreleri, 13-metil-palmatrubin tedavisine en çok duyarlılık gösteren olmuştur. Yapılan çalışmada 13-metil-palmatrubinin, A549 hücrelerinde doza bağımlı bir şekilde apoptozu ve hücre döngüsü durmasını indüklediği tespit edilmiştir. Ayrıca, 13-metil-palmatrubin P38 ve JNK yollarının aktivasyonuna neden olmuş ve EGFR yolunu bloke etmiştir. Sonuç olarak, elde edilen bulgular, 13-metil-palmatrubinin, EGFR sinyal yolunun bloke edilmesi ve MAPK sinyal yolunun aktivasyonunun bloke edilmesiyle ortaya çıkan A549 hücrelerinin büyümesini inhibe ettiğini ve 13-metil-palmatrubinin moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağladığını göstermiştir (Chen ve diğerleri, 2016).

2016 yılında yapılan bir çalışmada, *Corydalis heterocarpa* bitkisinden izole edilen heterokarpin bileşiğinin, AGS (insan mide kanseri), HT-29 (insan kolon kanseri), HT-1080 (insan fibrosarkoma) ve MCF-7'ye (insan meme karsinoması) karşı önemli sitotoksik

aktiviteler gösterdiği tespit edilmiştir. Sonuçlar, heterokarpin (1) 'in düzenlenmiş BaxBcl-2 oranı, aşırı üretilen kaspazlar ve bastırılmış X'e bağlı apoptozis proteini (XIAP) yoluyla apoptozu indükleyerek kanser hücrelerinde sitotoksik etki gösterdiğini göstermiştir. Bu nedenle, heterokarpin ve kaynağı *Corydalis heterocarpa*'nın, kanser hücrelerine karşı potansiyel proapoptotik aktiviteye sahip fonksiyonel bir gıda olarak kullanılması önerilmiştir (Kong, Kim, Kim ve Seo, 2016). 2015 yılında yapılan bir çalışmada, *Corydalis turtschaninovii* bitkisinin yumrularından izole edilen bir alkaloid olan glausinin insan meme kanser hücrelerinin göçünü ve işgalini engelleyebileceğine dair bir araştırma yapılmıştır. MMP-9, çeşitli kanser hücrelerinin istila ve metastazlarında merkezi bir rol oynamaktadır. Elektroforetik mobilite kayma analizlerinden elde edilen sonuçlar, glausinin, nükleer transkripsiyon faktörü nükleer faktör- κ B'nin (NF- κ B) aktivasyonunu baskılayarak MMP-9 ekspresyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak glausinin MMP-9'u inhibe edici aktivitesinin meme kanseri büyümesini ve invazivliğini kontrol etmek açısından terapötik olarak yararlı olabileceği gözlemlenmiştir (H. Kang, Jang, Pak ve Shim, 2015). 2018 yılında yapılan bir çalışmada *Corydalis govaniiana* bitkisinin köklerinden izole edilen govaniadinin sitotoksik aktivitesi ve apoptotik etkileri, insan meme kanseri (MCF-7) hücreleri üzerinde araştırılmıştır. SRB (Sülfürodamin B) tahlil sonucu, govaniadinin, MCF-10A hücrelerine karşı daha az sitotoksikite ile birlikte MCF-7 hücrelerinde doza ve zamana bağlı sitotoksik etkiye yol açtığını göstermiştir. Annexin V ve PI boyama ile yapılan akış sitometrik analizi, govaniadinin, MCF-7 hücrelerinde güçlü bir apoptoz indükleyicisi olduğunu göstermiştir. Govaniadine ile muamele edilmiş MCF-7 hücrelerinde ayrıca hücre içi reaktif oksijen türleri (ROS) ve glutatyon S-transferaz (GST) ve glutatyon (GSH) seviyeleri azalmıştır. Sonuçlar, govaniadinin, MCF-7 hücrelerine karşı güçlü ve seçici sitotoksik etkilere ve MCF-7 hücrelerinde apoptozu indüklemeye potansiyeline sahip olduğunu ve oksidatif strese yol açan yolların aktive edildiğini göstermektedir (Sivakumaran ve diğerleri, 2018). *Corydalis yanhusuo* bitkisi üzerinde yapılan bir çalışmada, ekstreinin anti-proliferatif etkisi MTT testi ile belirlenmiş ve LDH salımı ölçülmüştür. Hücre içi ROS üretimi ve mitokondriyal membran potansiyeli sırasıyla CM-H₂DCF-DA (Genel oksidatif stres indikatörü) ve JC-1 boyaması ile izlenmiştir. Ekstre MCF-7 hücre proliferasyonunu doza bağlı bir şekilde belirgin şekilde inhibe etmiş ve ROS oluşumunda önemli bir artış oluştururken mitokondriyal membran potansiyelinde azalma gözlenmiştir. Ekstre, ROS oluşumunu indükleyerek, mitokondriyal membran potansiyelini azaltarak ve hücre döngüsü ile ilgili protein ekspresyonlarını

düzenleyerek aracılık edebilen G2/M hücre döngüsü durmasını indükleyerek MCF-7 proliferasyonunu inhibe etmiştir (Xu, Chen, Zhang, Chen ve Wang, 2011).

2016 yılında *Corydalis saxicola* bitkisi üzerinde yapılan çalışmada, izole edilen lignanamidlerin antitümör aktivitelerinin yanı sıra hücresel proliferasyon, supresyon ve sitotoksik mekanizmalarını araştırmak hedeflenmiştir. Bitkinin toprak üstü kısımları etilasetat ile ekstre edilmiştir ve kromatografik ayırma yöntemleri kullanılarak bileşikler izole edilmiş ve yapıları da UV, IR, NMR gibi analiz yöntemleri kullanılarak teşhis edilmiştir. MGC 803, HepG2, T24, NCI-H460, Spsca-2 ve HL-7702 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri MTT analizleriyle incelenmiştir. Koridalisin C ile apoptoz indüksiyonu akrinin turuncu/etidiyum bromür boyanması testi kullanılarak araştırılmıştır. *Corydalis saxicola* bitkisinin toprak üstü kısımlarından bilinen 5 analoguyla beraber 3 tane yeni lignanamid bileşiği izole edilmiştir. Koridalisin C, MGC-803 hücrelerine karşı IC₅₀ değeriyle en potent aktiviteyi gösteren bileşik olmuştur. Antitümör aktivitenin hücre apoptozisinin indüklenmesine bağlı olduğu tahmin edilmektedir. Western Blot deneyleri, koridalisin C bileşiğinin Bcl-2 ve FasL ekspresyonunu zamana bağlı şekilde düzenleyerek hem iç hem de dış apoptoz yolları apoptozu indükleyebildiğini göstermiştir. Sonuç olarak yapılan çalışmada, *Corydalis saxicola* bitkisinin etilasetat ekstresinden elde edilen lignanamid bileşiğinin kanser tedavisinde potansiyel olduğunu gösteren kanıtlar sunulmuştur (Zhang ve diğerleri, 2016).

Antikoagülan aktivite

Corydalis ambigua var. *amurensis* yumrularından elde edilen ambinin alkaloidi H9C2 miyokard hücreleri üzerinde koruyucu etkiye sahiptir. Bu çalışmada ambinin hem pıhtılaşma önleyici hem de trombolizin aktivitelerini *in vitro* olarak kan pıhtısını belirgin bir şekilde azaltarak ve plazma yeniden hesaplama süresini (PRT) doza bağlı bir şekilde (0,5-2 mg/mL) geciktirerek gösterdiği gözlemlenmiştir. Oral ve intravenöz uygulama ile ambinin verilen farelerin medyan öldürücü dozu (LD₅₀), sırasıyla yaklaşık 800, 41.60 mg / kg'dır. Akut toksisite araştırma sonuçları, intravenöz uygulamaya kıyasla oral yolun, tromboz için ümit vaat eden bileşik olarak ambini vermenin daha güvenli olduğunu göstermiştir. Subakut toksisite araştırmalarında farelere enjeksiyonla 7 gün boyunca 1.40 ve 2.10 mg/kg'lık dozlarda ambinin verildiğinde, göreceli böbrek ağırlığının önemli derecede değişmesi, göreceli karaciğer ağırlığı ve serum biyokimya parametreleri ve

bunların belirgin histopatolojik değişiklikleri bulunmuştur (Chang, Yang, Han, Liu ve Yin, 2018).

2017 yılında yapılan bir çalışmada *Corydalis yanhusuo* bitkisinin tavşanlarda platelet agregasyonu üzerindeki inhibe edici etkileri araştırılmıştır. *Corydalis yanhusuo* rizomunun (CR) %90 etanol ile hazırlanan ekstresi, farklı şekilde eksprese edilen trombosit proteinleri ile muamele edilmiş ve bu proteinler 2 boyutlu jel elektroforezi (2-DE) ve MALDI-TOF-MS/MS ile analiz edilip tanımlanmıştır. CR'nin antiplatelet agregasyon fonksiyonunun olası sinyal yollarını doğrulamak için kalsiyum (Ca^{+2}) konsantrasyonu Fura-2/AM floresans (Ex 340/380nm, Em 500nm) ile ölçülmüştür. P-selektin ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) seviyeleri ELISA ile, 5-hidroksitriptamin (5-HT) seviyesi ise orto-fitalaldehit (OPT) floresansı ile ölçülmüştür. İşlem sonrası tavşan trombositlerinde 52 proteinin ekspresyonu değiştirilmiş ve MALDI-TOF-MS analizi, bu proteinlerin 12 hücre iskeleti proteini, 7 hücre sinyal proteini, 3 moleküler şaperon proteini, trombosit fonksiyonuna bağlı 6 protein, 16 enzim ve diğer 7 protein içerdiğini göstermiştir. Ayrıca CR ekstresi 5-HT seviyelerini düşürmüştür. Bu çalışma trombositlerdeki P2Y12 reseptörünün CR'nin doğrudan hedef proteinlerinden biri olabileceğini göstermiştir. Sinyal, P2Y12 reseptörü ile bağlandıktan sonra CR ağını basamaklandırarak, Gai proteinlerine, trombosit agregasyonunun engellenmesi için akış aşığı sinyal yollarını (AC ve/veya PI3K sinyal yolları) aktive etmek için aracılık etmektedir (Li ve diğerleri, 2017).

Dopamin reseptör antagonisti aktivite

Corydalis yanhusuo W.T.Wang geleneksel olarak Çin'de uyuşturucu bağımlılığı tedavisinde ve ağrı kesici olarak kullanılmıştır. Önceki yapılan çalışmalarda, *Corydalis yanhusuo* ekstresinin dopamin reseptörlerini bloke ettiğini, farmakolojik aktivitelerinin çoğunlukla bazı bileşenlerinin dopamin reseptörlerinde antagonistik etki göstermelerinden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Aynı proje kapsamında 2018 yılında devam eden çalışmada, yüksek verimli ve düşük maliyetli bir tarama tahlil sistemi oluşturarak, *Corydalis yanhusuo* bitkisinden izole edilmiş alkaloidlerin dopamin kaynaklı dopamin D1'in reseptör etkinliğini inhibe etme yeteneklerini test etmek amaçlanmıştır. D1 reseptörü üzerinde antagonist etki gösteren *Corydalis yanhusuo* bitkisinden izole edilmiş 8 alkaloid tespit edilmiştir. Daha sonra hücre içi Ca^{+2} değişimi FLIPR testi kullanılarak ölçülmüş ve THP, koridalin, 13-metildehidrokorkridalmin, dehidrokoribin, dehidrokorkridalin ve

kolumbamin dahil olmak üzere sekiz bileşikten altısının inhibitör aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. 13-metildehidrokoridalmin, dehidrokoridalin, kolumbamin ve koridalin dahil olmak üzere dört bileşiğin dopamin-reseptör-antagonistik etkileri, ilk kez rapor edilmiştir. Bu çalışma, *Corydalis yanhusuo*'nun Çin'deki geleneksel kullanımını desteklemek için önemli bir farmakolojik temel sunmaktadır (Wu ve diğerleri, 2018). 2013 yılında yapılan bir çalışmada *Corydalis yanhusuo* bitkisinden izole edilen l-izokoripalmin (l-ICP) ve l-THP bileşiklerinin farelerde kokaine bağlı davranışlar üzerindeki etkileri incelenmiştir. Reseptör bağlanması, cAMP ve [35S] GTPγS deneyleri, l-ICP'nin farmakolojik etkilerini *in vitro* olarak incelemek için kullanılmıştır. l-ICP'nin farelerde kokainin neden olduğu lokomotor hiperaktivitesi ve duyarlılığı ve koşullu yer tercihi (CPP) üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Taranan 40'tan fazla hedef arasından, l-ICP ve l-THP sadece dopamin (DA) reseptörlerine bağlanmıştır. l-ICP, D1 ve D5 reseptörleri üzerinde yüksek afiniteli agonist etki gösterirken, D2, D3 ve D4 reseptörlerinde orta afiniteli antagonist etki göstermiştir. l-THP, l-ICP'den daha düşük afinite de D1 ve D5 reseptörlerine bağlanmıştır. l-ICP ile ön tedavi, kokaine bağlı lokomotor hiperaktivitelerini azaltmıştır. 5 gün boyunca günde bir kez kokain öncesi l-ICP'nin uygulanması, 7 gün geri çekilmeden sonra 5. ve 13. günlerde kokaine bağlı lokomotor duyarlılığını azaltmıştır. 6 gün boyunca günlük kokain öncesi l-ICP ile yapılan ön muamele, kokaine bağlı CPP'yi bloke etmiştir (W. Xu ve diğerleri, 2013). 2012 yılında yapılan bir çalışmada *Corydalis yanhusuo* bitkisinden izole edilen *Levo*-tetrahidropalmin (l-THP) bileşiğinin eroin bağımlılığı tedavisinde etkili olabileceği araştırılmıştır. l-THP D1 reseptörlerine D2 reseptörlerine göre daha düşük afinite ile bağlanmakla beraber yakın zamanda yapılan bir çalışmada l-THP'nin muhtemelen antagonist etki gösteren D3 reseptörlerine de bağlandığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada l-THP'nin, eroinin sıçanlara enjekte edilmesiyle ortaya çıkan kendi kendine uygulama ve eski haline döndürülme davranışı üzerindeki etkisi araştırılmış ve sıçanlara 1.25 ve 2.5 mg/kg olarak *ip* uygulanan l-THP'nin farelerde görülen eroin arayışı davranışını engellediği tespit edilmiştir. Fakat aynı dozda verilen l-THP lokomosyonu etkilememiş ve bu da l-THP'nin eski haline döndürülme üzerine gözlenen etkilerinin motor bozukluklardan kaynaklanmadığını göstermektedir (Yue ve diğerleri, 2012). 2016 yılında yapılan çalışma, l-THP nikotinin suistimaliyle ilgili etkilerini incelemiştir. Kendi kendine uygulama ve eski haline getirme testleri yapılmıştır. Sabit oranlı 5 program (FR5) takviyesi altında nikotini (0.03 mg/kg/enjeksiyon) kendi kendine uygulamak için eğitilmiş sıçanlar, l-THP (3 veya 5 mg/kg), vareniklin (1 mg/kg) ile ön işleme tabi tutulmuş, bupropion (40 mg/kg) veya günlük 2 saatlik seanslardan önce salin verilmiştir. Aynı farelerde lokomotor,

yiyecek ve mikrodializ analizleri de yapılmıştır. L-THP nikotin kaynaklı kendi kendine uygulamayı (Self-administration) önemli ölçüde azaltmıştır. L-THP, vareniklin ya da bupropiondan daha etkili şekilde nikotin davranışı kaynaklı eski duruma geri getirilmeyi engellemiştir. Lokomotor verileri, L-THP'nin (3 ve 5 mg/kg), nikotinden önce tatbik edildiğinde nikotin kaynaklı hiperaktiviteyi önemli ölçüde bloke ettiğini ortaya koymuştur. *In vivo* mikrodializ deneylerinde, tek başına L-THP, vareniklin ve bupropion hücre dışı dopamin (DA) seviyelerini yükseltmiştir. L-THP nikotin alımını azalttığı ve nüksetmesini engellediği için, nikotin bağımlılığı tedavisinde vareniklin ve bupropion'a faydalı bir alternatif olabilmektedir (Faison, Schindler, Goldberg ve Wang, 2016).

Dispeptik aktivite

2010 yılında Tae Ho Lee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, *Corydalis yanhusuo* bitkisinin yumrularından %50 etanol ile hazırlanan ekstresinden izole edilen koridalin bileşiğinin gastrik sistem üzerinde rahatlatıcı etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada, koridalin oral uygulaması sadece normal sıçanlarda gastrik boşalmayı anlamlı derecede hızlandırmakla kalmayarak, aynı zamanda normal seviyelere yakın gecikmiş gastrik boşalmayı da iyileştirmiştir. Ayrıca, koridalin, gastrik gevşemeye neden olarak, basınç-hacim eğrisini kontrollere kıyasla daha yüksek hacimlere kaydırmıştır. Bu sonuçlar, koridalinin, mide boşalmasını ve ince barsak geçişini desteklediğini göstermektedir (Lee, Son ve Kim, 2010).

Hepatoprotektif ve anti-hepatit B aktivitesi

2013 yılında yapılan çalışmada, *Corydalis saxicola* bitkisinden izole edilmiş bir kuaterner amonyum alkaloidi olan dehidroçeliantifolinin (DHCH) anti-hepatit B virüsü (HBV) aktivitesi, *in vitro* olarak belirlenmiştir. 6 günlük tedavinin ardından, DHCH, HepG 2.2.15 hücre kültürlerinde HBsAg ve HBeAg salgılanmasını, 15.84 ve 17.12 μM 'lik IC_{50} değeriyle ve 7.32 ve 6.77'lik bir terapötik indeks değeri ile etkin bir şekilde bastırmıştır. Diğer çalışmalar DHCH'nin hücre dışı DNA, hücre içi DNA ve kovalent olarak kapalı dairesel DNA (cccDNA) seviyelerini sırasıyla 15.08, 7.62 ve 8.25 μM IC_{50} değerleri ile düşürdüğünü ortaya koymuştur. Buna karşılık, viral pre-genomik RNA (pgRNA) seviyesi DHCH ile muameleden sonra 6.13 kat artmıştır. Bununla birlikte, ilk kez DHCH'nin antiviral mekanizmaları hakkında daha fazla araştırma yapılmasının gerektiğini ve HBV

enfeksiyonu tedavisinde umut verici bir aday olabileceğini öne süren HBV replikasyonunu önemli ölçüde inhibe edebileceği gösterilmiştir (Zeng ve diğerleri, 2013).

Çin ve Tibet'te yetişen geleneksel bir Çin şifalı bitkisi olan *Corydalis tomentella* Franch üzerine yapılan fitokimyasal araştırmada 21 bileşik izole edilmiştir. Yedi izokinolein alkaloidi, 6,7-dimetoksi-3,4-dihidro-2H-izokinolin-1, (+)-kapnoidin, kavidilinin, *trans* protopinium, tomentellin B, tomentellin C, tomentellin D) D-galaktozaminin neden olduğu L02 hücre hasar modelinde pozitif kontrolden daha güçlü aktiviteler sergileyerek daha ileri araştırmalar için öncü bileşik adayları olmuşlardır (Wang ve diğerleri, 2018).

Karaciğer fibrozu, çoklu etiyolojiden kaynaklanan kronik karaciğer hastalıklarının ortak bir sonucudur. Ayrıca, uzamış çözülmemiş karaciğer fibrozu yavaş yavaş siroza ilerleyebilir ve sonunda hepatoselüler karsinomaya (HCC) dönüşür. Bir tür geleneksel Çin halk ilacı olan *Corydalis saxicola* bitkisinin (CS) karaciğer üzerinde hepatoprotektif etkileri olduğu bildirilmiştir. Bu amaçla 2018 yılında yapılan bir çalışmada, CS tedavisinden sonra sıçanlarda karbon tetraklorür (CCl₄) kaynaklı karaciğer fibrozisi ile serum biyokimyasal değişikliklerinin metabonomik çalışması yapılmıştır. CCl₄'ün neden olduğu metabolik bozulmanın CS tedavisinden sonra azaldığı tespit edilmiştir. Potansiyel CS hedeflerinin ve karaciğer fibroz hedeflerinin kesişimi olan 5 hedef protein, CS'nin alanin aminotransferaz (ALT) aktivitesini, farnesoid X reseptörünü (FXR), MMP-1, anjiyotensinojen, COX-2 düzenleyerek potansiyel anti-fibrozis etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Keleritrin ve sanguinarin, ALT aktivitesini düzenleyerek karaciğer fibrozunu tedavi etmek için CS'de bulunan potansiyel aktif bileşiklerdir. Bu çalışma, CS'nin anti-fibrozis etkilerini, bir metabonomi ve ağ farmakolojisi yaklaşımlarını bir araya getirme temelinde inceleyen ilk çalışma olmuştur (Liu ve diğerleri, 2018).

2018 yılında yapılan bir çalışmada, *Corydalis yanhusuo* bitkisinden izole edilen *l*-THP bileşiğinin farelerde konkanavalin A- (ConA-) kaynaklı hepatit üzerindeki koruyucu etkileri ve bu etkilerin olası mekanizmaları araştırılmıştır. Ana yöntem olarak Balb/c farelerine, bir akut otoimmün hepatit modeli oluşturmak için 25 mg/kg ConA enjekte edilmiş ve *l*-THP (20 veya 40 mg/kg), ConA enjeksiyonundan önce 5 gün boyunca günde bir kez oral yoldan uygulanmıştır. *l*-THP, IL-6 ve TNF- α gibi değişken faktörlerin salınımını azaltarak serum karaciğer enzimlerini ve patolojik hasarı azaltmıştır. Western Blot ve PCR sonuçları, *l*-THP'nin karaciğer hücresi apoptozunu ve otofajisini

iyileştirebileceğini göstermiştir. L-THP T lenfosit proliferasyonunu ve *in vitro* olarak, doza bağımlı bir şekilde ConA ile indüklenen TNF- α ve IL-6 üretimini bastırmıştır. Bu çalışma, L-THP'nin, TRAF6/JNK yolu ile apoptoz ve otofajiyi inhibe ederek ConA kaynaklı otoimmün hepatitte akut karaciğer hasarını hafiflettiğini göstermiştir (Yu ve diğerleri, 2018).

Anti leyişmanyazis aktivite

Leyişmanyazis, dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilen ihmal edilmiş bir tropikal hastalık türüdür. Bu hastalığa Leyişmanyaya cinsinin protozoaları neden olur ve cilt, lezyon ve ölümcül viseral enfeksiyonlar dahil olmak üzere çok çeşitli belirtiler gösterebilir. Bu çalışmada, *Corydalis govaniana* bitkisinden tetrahidroprotoberberin yapısında iki alkaloid 1 ve 2 olmak üzere izole edilmiştir. *Leishmania amazonensis*'e karşı bileşiklerin leyişmanisidal aktivitesi promastigot formları üzerinde test edilmiş ve J774'e (makrofaj hücre çizgisi) karşı sitotoksikite *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Bileşik 1, standart amfoterisin B ($IC_{50}=0.20 \mu\text{g/mL}$) ile karşılaştırıldığında, güçlü aktivite göstermiştir ($IC_{50} = 0.18 \mu\text{g/mL}$) (Callejon ve diğerleri, 2014).

Anti-akciğer hasarı aktivite

Corydalis bracteata geleneksel halk tıbbında pnömoni tedavisinde kullanılmıştır. Bu çalışmada *Corydalis bracteata* bitkisinden elde edilen total alkaloidlerin lipopolisakkarit kaynaklı akut akciğer hasarı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Erkek Kunming fareleri rastgele olarak yedi gruba ($n=12$, her biri) ayrılmış: kontrol grubu, sadece toplam alkaloidler (200 mg/kg, intragastrik gavaj), LPS grubu (50, 100 ve 200 mg/kg toplam alkaloid ile muamele edilmiş gruplar) deksametazon (5 mg/kg, periton içi) grup için intragastrik gavaj. İlgili ilaçlar veya araçlar, LPS uygulamasından 24 ve 1 saat önce verildi (intraperitoneal olarak 5 mg/kg). Pulmoner yaralanma şiddeti, LPS tehdidinden 6 saat sonra değerlendirildi. Elde edilen verilere göre, toplam alkaloidler ile ön muamele, LPS kaynaklı ölümü önemli ölçüde azaltmıştır. Toplam alkaloidlerle ön işlem ayrıca, LPS'nin neden olduğu indüklenenebilir NO sentaz ve akciğerde p65 nükleer faktör κ B protein ekspresyonunu da azaltmıştır. Bu çalışma, toplam alkaloidlerin LPS kaynaklı akut akciğer hasarına karşı koruyucu bir etkisi olabileceğini göstermektedir (Niu ve diğerleri, 2014).

Kas atrofisi ve rejenerasyonuna karşı koruyucu etki

Kas rejenerasyonu, kas progenitör hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını içeren koordineli bir işlemdir. MyoD'nin aktivasyonu, p38 mitojenle aktive edilen protein kinazlar (MAPK) tarafından düzenlenen miyogenik farklılaşmada kilit bir olaydır. MyoD aktivitesinin artırılmasına yönelik doğal bileşiklerle ilgili yapılan taramada, *Corydalis* yumrusundan elde edilen dehidrokoridalin tanımlanmıştır. C2C12 miyoblastlarının DHC ile tedavisi, MyoD, miyogenin ve miyozin ağır zinciri dahil olmak üzere kaslara özgü proteinlerin ekspresyon seviyelerini arttırmıştır. Ek olarak, C2C12 miyoblastları herhangi bir sitotoksikite olmadan gelişmiş çok çekirdekli miyotüp formasyonu sergilemiştir. DHC ile tedavi, p38 MAPK aktivasyonunu ve MyoD'nin bir E proteini ile etkileşimini arttırmıştır; bu durum, MyoD'nin aktivasyonu ve miyoblast farklılaşmasının desteklenmesiyle sonuçlanmaktadır. Tüm bu sonuçlar göstermiştir ki, DHC, MyoD ve E proteinlerinin heterodimerizasyonunu artırabilen p38 MAPK aktivasyonunu uyarak MyoD aktivasyonu ve miyoblast farklılaşmasının oluşmasını sağlamıştır. Bu bulgular DHC'nin, yaralı kastaki kas kök hücresi rejeneratif kapasitesinin geliştirilmesi için potansiyel bir terapötik bileşik olarak kabul edilebileceğini göstermiştir (Yoo ve diğerleri, 2016). Kaşeksi ve sarkopeni kas atrofisinin ana nedenleridir. Bunlar, çeşitli moleküler modulatorlerin dahil olduğu kas alanı, miyo-protein içeriği ve kas gücünde bir azalmaya neden olmaktadır. Birkaç rapor potansiyel terapötik ajanlar önermiş olsa da, kas atrofisi için etkili bir tedavi bulunamamıştır. Miyogenik ajanları araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, *Corydalis turtschaninovii* bitkisinden 6 alkaloid izole edilmiş ve miyogenik potansiyelleri C2C12 (fare miyoblast hücre çizgisi) hücrelerinde MyoD raportör gen tahlili kullanılarak değerlendirilmiştir. Test edilen bileşikler arasında, kanadin, miyogenez sırasında artan MHC ekspresyonunu göstermiştir. P38 MAP kinaz ve Akt'ın aktivasyonu, miyogeneze katkıda bulunan ana mekanizmalardır. Kanadin, C2C12 miyoblastların çok çekirdekli ve silindirik şeklindeki miyotüpler içindeki miyogenez sayısını arttırmıştır. Kanadinin kansere bağlı kas erimesinde önleyici etkisini ölçmek için farklılaştırılmış C2C12 miyotüpleri, kanadinin varlığında CT26 kolon karsinom kültüründen (CT26 CM) şartlandırılmış ortam ile muamele edilmiştir. Kanadin, CT26-CM'nin neden olduğu kas proteini bozulmasını, kas spesifik c-E3 ligazları, MAFbx/atrogen-1 ve MuRF1'i aşağı doğru düzenleyerek iyileştirmiştir. Bu çalışmada, *Corydalis turtschaninovii*'den izole edilen kanadinin, miyogenezi uyardığı ve ayrıca kas proteini bozulmasını önlediği bulunmuştur.

Bu nedenle, kas atrofisine karşı koruyucu bir ajan olarak kanadin önerilebilir (H.Lee, S.J. Lee, Bae, Baek ve Ryu, 2017).

Anti-osteoartrit aktivite

Yüksek frekanslı elektrik ısıltılarının ve nokta enjeksiyon terapisinin (HESPT) diz osteoartriti (KOA) üzerindeki iyileştirici etkisini gözlemlemek amacıyla, iki yüz beş hasta rastgele bir şekilde ısınma iğne yakma grubuna (68 olgu), HESPT grubuna (68 olgu) ve bir nokta enjeksiyon grubuna (69 olgu) ayrılmıştır. *Corydalis decumbens* sıvısı hastalara yüksek frekanslı elektrik ısıltısıyla beraber uygulanmıştır. *Corydalis decumbens* sıvısı içeren HESPT hastalarda ağrı, sabah tutukluğu ve şişlik skorlarını anlamlı derecede azaltarak KOA hastalarında eklem fonksiyonlarını iyileştirebileceğini göstermiştir (Mei, Cheng ve Zheng, 2011).

Antiparkinson aktivite

2014 yılında yapılan bir çalışmada *Corydalis bungeana* bitkisinden izole edilen asetikorinolin bileşiğinin parkinson hastalığı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu amaçla dopaminerjik nöronlarda yeşil fluoresan proteinini eksprese eden bir farmakolojik suşu (BZ555) ve kas hücrelerinde insan α -sinükleini eksprese eden bir transgenik suş (OW13) kullanılmıştır. Asetikorinolin, BZ555 suşunda 6-hidroksidopamin ile indüklenen dopaminerjik nöron dejenerasyonunu önemli ölçüde azaltarak; α -sinüklein birikmesini önlemiş; OW13 suşunda lipit içeriğini kurtararak; yiyecek algılama davranışını ve dopamin seviyelerini geri yüklemiş; ve 6-hidroksidopaminle muamele edilmiş N2 suşunda ömrünü uzatmıştır. Böylece potansiyel bir antiparkinson ilacı olabileceğini göstermiştir (Fu ve diğerleri, 2014).

Sitokrom P450 aktivitesi üzerine etki

Tetrahidropalmatin içeren alkaloit ekstresinin, *in vitro* sitokrom P450 (CYP) aktivitesini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu amaçla, *Corydalis yanhusuo* (YHS) bitkisinden hazırlanan toplam alkaloit ekstresinin (TAE) , sıçandaki beş sitokrom P450 enzimi (CYP) ve mRNA seviyeleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Sıçanlara 14 gün boyunca YHS'den hazırlanan (0, 6, 30 ve 150 mg/kg, günlük) TAE uygulanmış, serumdaki alanin

aminotransferaz (ALT) seviyeleri tahlil edilmiş ve karaciğerin hematoksin ve eozin lekeli bölümleri mikroskopta incelenmiştir. Genel olarak, serum ALT seviyeleri önemli bir değişiklik göstermemiş ve histopatolojik görünüm kontrol farelerindeki kıyasla büyük ölçüde normal görünmüştür. 30 ve 150 mg/kg TAE dozajlarında, karaciğer CYP2E1 ve CYP3A1 enzim aktivitesinde bir artış gözlenmiştir. Dahası, sıçan karaciğerinde, akciğerinde ve bağırsakta CYP2E1 ve CYP3A1'in mRNA seviyeleri sırasıyla TAE ile önemli ölçüde yükseltmiştir. Ayrıca, TAE (150 mg/kg) ile muamele, CYP1A2 ve CYP2C11'in mRNA seviyelerini ve aktiviteyi artırmıştır. Bununla birlikte, CYP2D1'in aktivitesi veya mRNA seviyesi değişmeden kalmıştır. Bütün bu sonuçlara göre, TAE ile muamele sıçan karaciğerinde CYP aktivitesini ve mRNA seviyelerini artırmıştır. Dolayısıyla reçete edilen ilaçlarla YHS'nin birlikte kullanımı, CYP2E1 ve CYP3A1 enzimlerinin indüksiyonunun aracılık ettiği potansiyel bir bitki (ilaç)-ilaç etkileşimine neden olabileceğinden dikkat etmek gerekmektedir (Yan ve diğerleri, 2014).

2019 yılında yapılan çalışmada amaç, *Corydalis decumbens* bitkisinin beş CYP enzimi (CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6) üzerindeki potansiyel aktivitesini değerlendirmektir. Eşzamanlı *Corydalis decumbens* kullanımının birçok reçeteli ilacın etkisine müdahale edip etmediğini değerlendirmek için art arda 7 gün boyunca serum fizyolojik (kontrol grubu) veya *Corydalis decumbens* (XTWgroup) uygulanmıştır. Prob kokteyli çözeltisine (fenasetin, omeprazol, metoprolol, tolbutamid ve midazolam), son doz salin veya *Corydalis decumbens* 24 saat sonra verilmiştir. Sonuçlar, *Corydalis decumbens*'in CYP2C19 ve CYP1A2 ve CYP2C19'ün indüktif etkilerini önleyebileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, *Corydalis*'in CYP2C9 ve CYP2D6 üzerinde önemli bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bitki-ilaç etkileşimi, insanda CYP1A2, CYP2C19 ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçların eşzamanlı kullanımı için uygun ilaç dozaj ayarlarının dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirmektedir (Cheng ve diğerleri, 2019). 2011 yılında yapılan bir çalışmada koridalin bileşiğinin insan karaciğer mikrozomlarında bulunan yedi ana insan ve dört UDP-glukuronosiltransferaz enzim aktiviteleri üzerindeki inhibe edici potansiyeli değerlendirilmiştir. Koridalin bileşiğinin sırasıyla CYP2C19 ile katalize edilmiş S-meprenitoin-4'-hidroksilatoin ve CYP2C9 ile katalize edilmiş diklofenak 4-hidroksilasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Koridalin ayrıca UGT1A1 aracılı 17 μ -estradiol 3-glukuronidasyon ve UGT1A9 aracılı propofol glukuronidasyonunu da inhibe etmiştir. Bu *in vitro* sonuçlar, koridalinin, CYP2C19 ve CYP2C9'un güçlü inhibisyonu

nedeniyle potansiyel farmakokinetik ilaç etkileşimleri için değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Ji ve diğerleri, 2011).

Miyokardiyal infarktüse karşı aktivite

2006 yılında *Corydalis yanhusuo* ile yapılan araştırmanın amacı, bir Çin tıbbi ilacı olan *Corydalis yanhusuo* bitkisinin yumrularından hazırlanan ekstrenin iskemi/reperfüzyon (I/R) yaralanması üzerindeki etkisini değerlendirmek ve ilgili mekanizma (ları) tespit etmektir. Sıçanlarda, sol ön inen (LAD) koroner arter, 30 dk boyunca tıkanmış ve daha sonra 6 saat süreyle tekrar eritilmiştir. % 0.5 karboksimetil selüloz sodyum bir araç olarak kullanılmış (I/R kontrol grubu) ve *Corydalis yanhusuo* ekstresi (I/R + CY 200, 100 mg/kg) verilmiştir. Enfarktüs boyutu ve hemodinamik parametreler ölçülmüş ve apoptoz, TUNEL yöntemi ile kantitatif olarak tespit edilmiştir. Anti-apoptotik Bcl-2 ve proapoptotik Bax proteinlerinin ifadesi western blot analizi ile görselleştirilmiştir. I/R kontrol grubunun aksine, 200 mg/kg CY ile uygulama, enfarkt boyutunda belirgin bir düşüşe ve kalp fonksiyonunda bir iyileşmeye neden olmuştur. Bu sonuçlar, *Corydalis yanhusuo*'nun miyokard I/R hasarı üzerindeki koruyucu etkisinin, Bcl-2 ailesinin modülasyonu yoluyla miyokardiyal apoptozisin inhibisyonu ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir (Ling, Wu ve Li, 2006). *Corydalis decumbens* bitkisinden izole edilen allokriptopin bileşiğinin anti-aritmik olduğu tespit edilmiştir. Bu amaçla bu çalışmada ALL'nin dış potasyum akımının (Ito) ve yavaş gecikmeli doğrultucu potasyum akımının (IK) transmural repolarize iyonik bileşenleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Tavşan kalbinin epikardiyum (Epi), miyokardiyum (M) ve endokardiyum (Endo) MAP süresini ve kardiyomiyositlerde Ito ve IK'leri kaydetmek için tüm hücre yama kelepçesi kullanılmıştır. ALL, tavşan transmural ventriküler duvarında repolarizasyonun (TDR) transmural dağılımını etkili bir şekilde azaltabilmiştir. ALL, Ito ve IK'lerin mevcut yoğunluklarını voltaj ve konsantrasyona bağlı bir şekilde azaltmış ve üç tabaka arasındaki repolarize edici farklılıkları daraltmıştır. Geçiş kinetiğinin analizi ALL'nin Ito'nun M katmanlarında kanal aktivasyonunu hızlandırdığını ve Ito'nun epi, M ve endo hücrelerinde kanal açıklıklarını kısmen engellediğini göstermiştir. Öte yandan, ALL, etkinliğini etkilemeden, epi ve endo katmanlarında IK kanalının devre dışı bırakılmasını çoğunlukla yavaşlatmıştır. Yapılan çalışma Ito ve IK kanallarının ALL tarafından tavşan miyokardındaki transmural inhibisyonunun mekanizmaları hakkında kısmen açıklama yaparken, klinik ortamlarda

ALL'nin anti-aritmiyogenez uygulamasına ilişkin yeni bir bakış açısı sunmaktadır (Fu ve diğerleri, 2016).

Üreaz inhibitör aktivite

2012 yılında yapılan bir çalışmada *Corydalis govani* bitkisinden izole edilen tetrahidroprotoberberin yapısında olan govaniadin, kaseadin, kaseamin ve protopin bileşiklerinin üreaz inhibitör aktiviteleri değerlendirilmiştir. Sonuçlara göre standart inhibitör olan asetohidroksamik asitle ($IC_{50} = 42 \mu M$) karşılaştırıldığında 4 bileşik de IC_{50} değerleriyle (20.2 ± 3.6 , 38.9 ± 2.8 , 66.7 ± 1.2 , and $54.1 \pm 1.2 \mu M$) üreaz enzimi üzerinde inhibitör aktivite göstermişlerdir (Shrestha, Adhikari, Marasini, Jha ve Choudhary, 2013).

Corydalis yanhusuo alkaloidleri (CA), asırlarca geleneksel Çin tıbbında mide ülseri tedavisinde kullanılmasına rağmen mekanizması tam olarak bilinmemektedir. 2014 yılında yapılan çalışmada *Corydalis yanhusuo* bitkisinin gastrik ülser üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla metabolik veriler HPLC/ESI-TOF-MS ile analiz edilirken, istatistiki veriler için yazılım Mass Profiler Professional (MPP) ANOVA ve temel bileşen analizi (PCA) içeren istatistik metodu kullanılmış ve gastrik ülser ile asit enjekte edilen sıçanların tedavisinde CA mekanizmasını netleştirmek için yeni potansiyel biyobelirteçler keşfedilmeye çalışılmıştır. Gastrik ülser tedavisine katkıda bulunan on farklı potansiyel biyobelirteç ve yedi anahtar metabolik yol keşfedilmiş ve tanımlanmıştır. Sonuçları doğrulamak için iki yola bağlı genlerin ekspresyonunu değerlendirmek amacıyla kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) analizi yapılmıştır. Mide ülseri ile ilişkili metabolitlerin değişimleri ile karşılaştırıldığında, çoğu CA uygulamasından sonra daha sağlıklı bir seviyeye getirilmiştir. Bulgular ayrıca, CA'nın bu çoklu metabolik yolları normal durumlarına ayarlayarak mide ülserine karşı önleyici etkinlik gösterdiğini ve protein, gen ve enzim yoluyla aracılık edilebileceğini göstermiştir (Tianjiao ve diğerleri, 2014).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Deneyisel çalışmalarımızda tarama amacı ile ön denemelerin yapıldığı bitkisel materyalimiz Türkiye Geofitleri ile ilgili projemiz¹ kapsamında ülkemizin farklı bölgelerinden toplanan *Corydalis* DC. cinsine ait 8'i endemik 22 taksona ait toplam 54 örneğin yumrularından oluşmuştur. Ayrıntılı kimyasal çalışmalarda ise, ön deneme sonuçlarına göre belirlenen türlerden fazla miktarda toplanan yumrular kullanılmıştır.



Resim 3.1. *Corydalis* DC. cinsine ait yumrular



Resim 3.2. *Corydalis* DC.'ye ait saksılar

Corydalis DC. cinsine ait 22 takson *ex-situ* olarak Yalova Atatürk Bahçe Kültürleri Merkez Araştırma Enstitüsü arazisinde muhafaza altına alınmıştır. Bu türler toplandıkları yerler ve popülasyon numaraları ve örnek kodları ile Çizelge 3.1'de tablo halinde özetlenmiştir. Türlerle ve yumrulara ait örnek birer fotoğraf Resim 3.5 ve 3.6'da verilmiştir. Ayrıca türlerden herbaryum örnekleri hazırlanmış ve GUEF-numarası ile Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda saklanmaktadır.



Resim 3.3. Yalova Atatürk Bahçe Kültürleri Merkez Araştırma Enstitüsü



Resim 3.4. *Ex-situ* olarak muhafaza edilen *Corydalis* DC. türleri

¹ Türkiye Geofitlerinin Kültüre Alınması Yeni Tür ve Çeşitlerin İlgili Sektörlere Kazandırılması TÜBİTAK-KAMAG-110G107 projesi (2010-2015).

Tarafımızdan teşhisleri yapılan türlerin kontrolleri Prof.Dr. Neriman ÖZHATAY (Doğu Akdeniz Üniversitesi Farmasötik Botanik ABD-Magusa-KKTC) tarafından doğrulanmıştır.



Resim 3.5. *Corydalis solida* (L.) Clairv. subsp. *incisa* Lidén



Resim 3.6. *Corydalis solida* (L.) Clairv. subsp. *incisa* L. yumruları



Resim 3.7. Uyku döneminde toplanan *Corydalis* DC. yumruları



Resim 3.8. Kurutulan *Corydalis* DC. yumruları



Resim 3.9. Doğranan *Corydalis* DC. yumruları



Resim 3.10. *Corydalis* DC. cinsine ait saksılar²

² *Corydalis* DC. türlerinin *ex-situ* olarak gerek çiçekli gerekse uyku döneminde titizlikle bakımlarını yapan Uzman Ziraat Mühendisi Erdal Kaya'ya teşekkür ederiz.

Çizelge 3.1. *Corydalis* DC. taksonlarının popülasyon numaraları, toplandıkları yerler ve örnek kodları

Örnek Kodları	Tür isimleri	Popülasyon No, Toplandıkları yerler
C-1	* <i>Corydalis tauricola</i> (Cullen & Davis) Lidén	CO0101-3408: Adana, Pozantı, Bürücek yaylası üstleri, 1393 metre, 20.04.2012
C-2	* <i>Corydalis tauricola</i> (Cullen & Davis) Lidén	CO0102-4338: Adana, Pozantı, Bürücek yaylası üstleri, 1546 metre, 15.03.2013
C-3	* <i>Corydalis tauricola</i> (Cullen & Davis) Lidén	CO0103-4351: Adana, Pozantı, Hamidiye köyü üstleri, 1620m, 15.03.2013
C-4	<i>Corydalis nariniana</i> Fed.	CO0401-3637: Ağrı, Patnos, Kızılcapan köyü üstleri, Topdağı, 1848 m, 24.05.2012
C-5	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>congesta</i> Lidén & Zetterl.	CO0601-1807: Ankara -Kızılcahamam Gerede arası geçit yakını, 1512 metre, 30.03.2011
C-6	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>wendelboi</i>	CO0701-1469: Antalya, Beydağları kuzeybatısı, 1326 m, 06.03.2011
C-7	* <i>Corydalis paschei</i> Lidén	CO0702-1543: Antalya, Termessos civarı, 878 m, 08.03.2011
C-8	* <i>Corydalis tauricola</i> (Cullen & Davis) Lidén	CO0703-2360: Antalya, Altınyaka, Akçağıl, Belen yaylasından Tahtalı dağı zirvesine çıkarken, 1980 m, 26.05.2011
C-9	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>wendelboi</i>	CO0704-2386: Antalya, Elmalı, Göğübeli geçidi, 1817 m, 27.05.2011
C-10	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>wendelboi</i>	CO0708-3254: Antalya, Manavgat-Ibradı arası, Yaylaalan-Ürünü arası, 1128 m, 31.03.2012
C-11	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>wendelboi</i>	CO0709-3270: Antalya, Ibradı-Derebucak arası, Ibradı yakını, 1175 m, 31.03.2012
C-12	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>wendelboi</i>	CO0710-3277: Antalya, Ibradı, Genbos yaylası, Konya sınırı, 1209 m, 31.03.2012
C-13	<i>Corydalis caucasica</i> DC. subsp. <i>caucasica</i>	CO0801-2139: Artvin, Murgul, Petek köyü yaylası, 1275 m, 07.05.2011
C-14	<i>Corydalis caucasica</i> DC. subsp. <i>caucasica</i>	CO0803-4565: Artvin, Borçka, Karagöl girişi, 1310 m, 20.04.2013
C-15	<i>Corydalis integra</i> Barbey & Fors.-Major	CO1001-2019: Balıkesir, Kazdağı, Beypınarı-Kapıdağ arası, 1257 m, 27.04.2011
C-16	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>congesta</i> Lidén & Zetterl.	CO1401-1782: Bolu, Abant gölü yanı, 1320 m, 28.03.2011
C-17	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>congesta</i> Lidén & Zetterl.	CO1402-1802: Bolu, Abant-Mudurnu yolu 2km, 1369 m, 28.03.2011
C-18	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>congesta</i> Lidén & Zetterl.	CO1403-3292: Bolu, Abant gölü yanı, 1334 m, 17.04.2012
C-19	* <i>Corydalis caucasica</i> DC. subsp. <i>abantis</i> Lidén	CO1404-3302: Bolu, Bolu-Gerede arası, 1051 m, 17.04.2012
C-20	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>congesta</i> Lidén & Zetterl.	CO1406-4622: Bolu, Bolu-Kıbrısık arası, Kızık yaylası -Avman yaylası arası, kavşak yanı, 1386 m, 14.05.2013
C-21	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>congesta</i> Lidén & Zetterl.	CO1601-3431: Bursa, Uludağ Milli parkı yolu, 1427 m, 08.05.2012
C-22	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>congesta</i> Lidén & Zetterl.	CO1602-3446: Bursa, Uludağ Milli parkı, 1721 m, 08.05.2012
C-23	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>congesta</i> Lidén & Zetterl.	CO1603-3459: Bursa, Uludağ Milli parkı, oteller bölgesi üstleri, 1977 m, 08.05.2012
C-24	<i>Corydalis integra</i> Barbey & Fors.-Major	CO1701-2008: Çanakkale Çan yolu-487 metre, 26.04.2011
C-25	<i>Corydalis erdelii</i> Zucc.	CO7001-1809: Karaman, Karaman-Mut arası, Sertavul geçidi kuzey yamaçları, 1611 m, 11.04.2011
C-26	<i>Corydalis solida</i> (L.) Clairv. subsp. <i>incisa</i> Lidén	CO2201-2060: Edirne, Lalapaşa-Hacıdanışment Sarıdanışment arası-518 metre, 29.04.2011
C-27	<i>Corydalis caucasica</i> DC. subsp. <i>caucasica</i>	CO2402-2308: Erzincan, Erzincan-Refahiye yolu, Sakaltutan geçidi, 2201 m, 12.05.2011
C-28	<i>Corydalis nariniana</i> Fed.	CO2501-3621: Erzurum, Horasan-Eleşkirt arası, Tahir (Saç dağı) geçidi, 2264 m, 23.05.2012
C-29	<i>Corydalis conorhiza</i> Ledeb.	CO2802-4979: Giresun, Aksu, Sağrak gölü çevresi, 2681 m, 29.06.2013

*Endemik

Çizelge 3.1. (devam) *Corydalis* DC. taksonlarının popülasyon numaraları, toplandıkları yerler ve örnek kodları

Örnek kodları	Tür isimleri	Popülasyon No, Toplandıkları yerler
C-30	<i>Corydalis triternata</i> Zucc.	CO3101-1947: Hatay, Yayladağ yolu, su birikintisi alanı çevresi, 900 m, 15.04.2011
C-31	<i>Corydalis triternata</i> Zucc.	CO3102-3319: Hatay- Antakya-Yayladağ arası, Kışlak kavşağı-890 metre, 18.04.2012
C-32	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>wendelboi</i>	CO3201-4822: Isparta, Aksu, Yaka köyü, Melikler mezarlığı üstleri, 1743 m, 31.05.2013
C-33	<i>Corydalis triternata</i> Zucc.	CO3301-1834: İçel, Silifke-Gülnar arası, Gökbelen yanı, 967 m, 12.04.2011
C-34	* <i>Corydalis tauricola</i> (Cullen & Davis) Lidén	CO3302-1885: İçel, Fındıkpınarı-Arslanköy arası, yangın söndürme göleti üstü, 1756 m, 13.04.2011
C-35	* <i>Corydalis tauricola</i> (Cullen & Davis) Lidén	CO3303-1928: İçel, Çamlıyayla kalesi, 1292 m, 14.04.2011
C-36	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>wendelboi</i>	CO3304-3398: İçel, Tarsus, Gülek boğazı, 12421m, 20.04.2012
C-37	* <i>Corydalis tauricola</i> (Cullen & Davis) Lidén	CO3305-3418: İçel, Silifke-Gülnar arası 15. km, 680 m, 21.04.2012
C-38	* <i>Corydalis tauricola</i> (Cullen & Davis) Lidén	CO3306-4306: İçel, Anamur-Ermenek yolu, Abanoz yanı, 1405 m, 14.03.2013
C-39	* <i>Corydalis tauricola</i> (Cullen & Davis) Lidén	CO3307-4313: İçel, Anamur-Ermenek yolu, Suolmaz geçidine varmadan, 1629 m, 14.03.2013
C-40	* <i>Corydalis lydica</i> Lidén	CO3502-2319: İzmir, Ödemiş, Bozdağ kayak merkezi kuzeyindeki tepeler, 1838 m, 24.05.2011
C-41	* <i>Corydalis lydica</i> Lidén	CO3503-2324: İzmir, Ödemiş, Bozdağ kayak merkezi, zirve yanı, 2002 m, 24.05.2011
C-42	* <i>Corydalis lydica</i> Lidén	CO3504-4759: İzmir, Ödemiş, Bozdağ kayak tesislerinden zirveye çıkarken, 1833 m, 29.05.2013
C-43	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>congesta</i> Lidén & Zetterl.	CO3701-4720: Kastamonu, Ilgaz dağı, Ilgaz yaylası yakını, 2005 m, 17.05.2013
C-44	<i>Corydalis solida</i> (L.) Clairv. subsp. <i>solida</i>	CO3901-2104: Kırklareli, Dereköy-Sınırkapısı arası, sınıra 5 km kala, 677 m, 30.04.2011
C-45	<i>Corydalis cava</i> (L.) Schweigg. & Körte subsp. <i>cava</i>	CO4101-3553: Kocaeli, Kartepe, 1281 m, 21.05.2012
C-46	* <i>Corydalis wendelboi</i> Lidén subsp. <i>congesta</i> Lidén & Zetterl.	CO4301-3489: Kütahya, Çavdarhisar-Gediz arası, Yunuslar yakını, 1149 m, 09.05.2012
C-47	* <i>Corydalis haussknechtii</i> Lidén	CO4701-4417: Mardin, Derik-Mazı Dağı arası-1123 metre, 16.04.2013-
C-48	* <i>Corydalis paschei</i> Lidén	CO4801-2335: Muğla, Sandras dağı, Beşparmak mevkii, yangın kulesi altları, 1973 m, 25.05.2011
C-49	* <i>Corydalis paschei</i> Lidén	CO4802-3218: Muğla-Milas, İkiztaş köyü, karşı yayla üstleri-836 metre, 27.03.2012
C-50	<i>Corydalis erdelii</i> Zucc.	CO5801-3710: Sivas, Yıldızeli-Tokat arası, Çamlıbel geçidi, 1658 m, 26.05.2012
C-51	<i>Corydalis caucasica</i> DC. subsp. <i>caucasica</i>	CO6101-4575: Trabzon, Uzungöl-Soğanlı arası, 1548 m, 21.04.2013
C-52	<i>Corydalis oppositifolia</i> DC	CO6502-4501: Van, Güzelsu, Güzeldere mevkii, açık yamaçlar, 2720 m, 07.05.2014
C-53	<i>Corydalis erdelii</i> Zucc.	CO6901-2262: Bayburt, Erzurum-Bayburt yolu, Kop dağı geçidi, 2423 m, 11.05.2011
C-54	* <i>Corydalis henrikii</i> Lidén	CO2701-10071: Gaziantep, Yeşilce köyü tepelikler, 950 m, 26.03.2013

*Endemik

3.2. Yöntem

3.2.1. Ekstrelerin hazırlanması

Ön tarama için etanol ekstrelerinin hazırlanması

Morfolojik olarak tür tayinleri yapılan ve Çizelge 3.1 de verilen 54 *Corydalis* taksonundan toplanan 1-3 yumrudan (C-kodlu) ön taramada kullanılmak üzere *in vitro* kolinesteraz inhibitörü aktivitelerin tayin edilmesi için etanol ile ekstreleri hazırlandı. Bu amaçla yumrular küçük parçalara doğranarak gölgede kurutulup toz edildi. Her örnek (1 g civarı) üzerine oda sıcaklığında etanol (Merck) eklenerek (15 mLx4) 4 gün boyunca oda sıcaklığında maserasyona bırakıldı. Süre sonunda filtre kağıdından süzülen etanollü çözeltiler alçak basınç altında 45°C su banyosu kullanılarak evaporatörde (Büchi, İsviçre) kuruluğa kadar yoğunlaştırıldı. Kuru ekstreler tartılarak verimleri (a/a) hesaplanmış ve ön tarama deneylerinde kullanılmak üzere +4°C’de saklanmıştır.

Ön tarama için alkaloit ekstrelerinin hazırlanması

Etanol ekstrelerinde yapılan *in vitro* kolinesteraz inhibitörü aktivite sonuçlarına bağlı olarak, *ex-situ* olarak türlerin yetiştirildiği Yalova Atatürk Bahçe Kültürleri Merkez Araştırma Enstitüsü arazisinden, bitkilerin uyku dönemine geçtiği/topraküstü kısımların tamamen kuruduğu Temmuz ayında topraktan çıkarılan 16 taksona ait 3-4 yumru küçük parçalara doğranarak kurutuldu ve toz edildi (CO- kodlu). Toz materyallerin bir kısmından %3 HCl ile hazırlanan asitli çözeltiler %10’luk amonyum hidroksit çözeltisi ile alkalilendirildikten sonra (pH 8) diklorometan ile oda sıcaklığında sıvı-sıvı ekstraksiyon ile tüketildi, birleştirilen diklorometan ekstreleri susuz sodyum sülfat üzerinden süzüldü ve alçak basınç altında 45°C de yoğunlaştırıldı.

Doğadan çiçekli dönemde toplanan ve *ex-situ* olarak türlerin yetiştirildiği yerden uyku döneminde toplanan örneklerin hem kromatografik hem de *in vitro* kolinesteraz inhibitörü aktivite açısından karşılaştırılmasını sağlamak üzere, toz materyallerin geri kalan kısmından da oda sıcaklığında etanol ile yukarıda belirtildiği şekilde etanol ekstreleri hazırlandı.

3.2.2. Aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama işlemi (AYF) için alkaloit ekstratlarının hazırlanması

En yüksek antikolinesteraz aktivite gösteren ve yaygın olan türlere (*Corydalis solida* ssp. *incisa*, *Corydalis triternata*) ait toz edilmiş yumrularının (60 g) üzerine % 3'lük HCl çözeltisi 100 ml ilave edilerek oda sıcaklığında 3 saat boyunca maserasyona tabi tutuldu. 3 saatin sonunda asitli-sulu kısım süzüldü. Asitli çözeltiler pH=8 olacak şekilde %10'luk NH₄OH ile muamele edildi. Alkali sulu çözelti üzerine 25 mL diklorometan ilave edilerek ayırma hunisinde ekstre edildi. Sıvı-sıvı ekstraksiyon sonrasında her seferinde diklorometanlı kısım ayrılarak, kalan sulu kısım tekrar diklorometan ile tüketildi. Bu işlem 6 kez tekrarlandı. Birleştirilen diklorometanlı kısımlar susuz sodyum sülfat ile kurutulduktan sonra, alçak basınç altında 45°C su banyosu kullanılarak evaporatörde (Büchi, İsviçre) kuruluğa kadar yoğunlaştırılıp tartıldı.

3.2.3. İnce tabaka kromatografisi (İTK) ile tanı

Etanol ve alkaloit ekstratları ve fraksiyonların İTK ile analizinde Kieselgel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆ nach Stahl adsorbanı ile 0.25 mm kaplanmış hazır plaklar (E.Merck, 5724) kullanıldı. Mobil faz olarak ayırımın en iyi olduğu CHCl₃:MeOH:NH₄OH (70:29:1) ve CHCl₃:MeOH:NH₄OH (85:14:1) sistemlerden yararlanıldı. Alkaloitlerin belirlenmesinde UV lambası kullanılarak 254 nm dalga boyunda verdikleri mor renkler ve revelatör olarak alkaloitlere ait olan lekeleri ortaya çıkarmak için Dragendorff belirteci (Munier ve Machaebœuf tarafından değiştirilmiş) kullanıldı (Roper, Blomster, Farnsworth ve Draus, 1965). Mobil fazda gerçekleşen sürüklenme işleminden sonra plaklar kurutularak 254 ve 366 nm'de incelendikten sonra Dragendorff belirteci ile renklendirildi.

3.2.4. Kolon kromatografisi ile fraksiyonlama

Antikolinesteraz aktivitesi yüksek olan benzer alkaloitleri içeren 16 farklı alkaloit ekstresi birleştirilerek (525 mg) alkaloit gruplarının ayrılması amacıyla klasik kolon kromatografisine uygulandı. Normal faz olarak kieselgel 60 (0.063-0.200 mm, 70-230 mesh ASTM E.Merck) adsorbanı ve farklı oranlara göre değişen polaritelerde CH₂Cl₂:MeOH-metanol çözücü karışımlarından yararlanıldı. 2.5 cm çaplı kolon için 50 g adsorban, diklorometan ile süspansiyon haline getirildi. Hava kabarcıklarının tamamen

uzaklaştığı, altında pamuk, üzerinde kolonun çapına göre kesilmiş süzgeç kağıdı bulunan kolona dolduruldu. Kolonun musluğu açılarak adsorbanın yerleşmesi sağlandıktan sonra musluk kapatılarak ekstrenin diklorometandaki yoğun çözeltisi pipet yardımıyla kolona tatbik edildi. Musluk dakikada 10 damla akıtacak şekilde ayarlandıktan sonra fraksiyonlar $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (99:1-98:2-95:5-93:7-92:8-90:10) solvan sistemi ile 10 ar mL toplanarak alçak basınçta 1 mL' ye kadar yoğunlaştırıldıktan sonra İTK ile kontrol edilerek benzer fraksiyonlar birleştirildi.

3.2.5. Preparatif ince tabaka kromatografisi ile saflaştırma

Kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonlardan bazılarında 2 veya daha fazla alkaloidin bulunduğu tespit edildi. Bu alkaloidleri birbirinden ayırmak için preparatif ince tabaka kromatografisi kullanıldı. Kieselgel 60 PF₂₅₄ adsorbanı ile 0.5 mm kalınlığında kaplanmış 20x20 cm cam plaklara (E.Merck, 5744) kapiller yardımıyla bant halinde ayrımı yapılacak ya da temizlenecek alkaloid çözeltisi uygulandı. Plak kuruduktan sonra çözücü sistemi ile doyurulmuş tanka konularak sürüklenme sağlandıktan sonra çıkarılan plak oda sıcaklığında kurutulup UV lambası altında 254 ve 366 nm dalga boyunda incelendi. Plakta alkaloidlere ait bantların yerleri 254 ve 366 nm'de işaretlendikten sonra plağın kenarından içe doğru 0.3 cm'lik bir şerit açık bırakılarak Dragendorff belirteci püskürtüldü ve böylece bantların yerleri kesinleştirilmiş oldu. Plaktan ayrı ayrı kazınan bantlar küçük porsiyonlar halinde diklorometan ile muamele edilip süzüldü ve yoğunlaştırılarak azot gazı altında kurutuldu.

3.2.6. Sıvı kromatografisi-kuadropol uçuş zamanlı kütle spektrometresi (LC-QTOF-MS) ile analiz

Antikolinesteraz aktivitenin yüksek gözlendiği 16 *Corydalis* taksonuna ait alkaloid ekstrelerindeki alkaloidlerin belirlenmesi ve *Corydalis* türleri arasında kemotaksonomik açıdan karşılaştırma yapmak amacıyla Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez laboratuvarında bulunan Agilent 6550 iFunnel Q-TOF LC/MS cihazı (Agilent Corporation, Palo Alto, CA, USA) ile pozitif iyon iyonizasyon tekniği kullanıldı³. Analiz koşulları aşağıdaki gibidir:

³ Cihazın kullanımı sırasında yardımlarını gördüğümüz öğretim görevlisi Ayhan İ. Aysal'a teşekkür ederiz.

Kromatografik ayırım koşulları

Kolon: Agilent Zorbax Bonus-RP C18 kolon (2.1 mm x 150 mm x 5 µm)

Kolon sıcaklığı: 40 °C

Akış hızı: 0.6 mL/dk

Mobil faz: % 0.1 Formik asit (A)

Asetonitril (B)

Gradient: 0 dk----- %5 B

5 dk ----- %5 B

20 dk ---- %20 B

30 dk ---- %50 B

35 dk---- %50 B

40 dk---- %95 B

44 dk---- %95 B

44,1 dk--- %5 B

45 dk---- %5 B

Analiz süresi: 55 dk

Enjeksiyon koşulları

Enjeksiyon hacmi: 2 µL

Enjektör temizliği: 3 sn flush port,

Metanol: asetonitril: su: İzopropil alkol (40:40:10:10)

MS koşulları

ESI iyon kaynağı: Dual Jet Stream ESI (pozitif ve/veya negatif iyonizasyon)

Kurutucu gaz sıcaklığı: 275 °C

Kurutucu gaz akışı: 14 L/dk

Nebülizatör basıncı: 40 psi

Jet stream sıcaklığı: 350 °C

Jet stream gaz akışı: 11 L/dk

Kapiller voltaj: 2000 V

Nozzle voltaj: 500 V

Fragmentör voltaj: 400 V

Skimmer voltaj: 65 V

Oct RF voltaj: 750 V

Çarpışma enerjisi: 10-20-40 V

Kütle aralığı: MS; 100-1000 m/z

MS-MS; 50-500 m/z

Tarama hızı: MS; 1 spektrum/sn

MS-MS; 3 spektrum/sn

Çalışma modu (Extended Dynamic Range): 2 GHz

Yazılım olarak analiz için MassHunter Analiz versiyon B.06.01 (Data Acquisition), veri değerlendirme için MassHunter Kalitatif Analiz versiyon B.07.00 (Qualitative Analysis) kullanıldı.

3.2.7. Alkaloitlerin teşhisi

Antikolinesteraz aktivitenin yüksek olduğu fraksiyonlarda bulunan alkaloitler preparatif İTK ile saflaştırıldıktan sonra tanınmaları için spektroskopik metotlardan yararlanıldı.

Kütle spektrumları için elektron-iyon kütle spektrometresi (EIMS) (JEOL MS route JMS 600H, TSS 2000) cihazı kullanıldı⁴.

Nükleer Magnetik Rezonans spektrumları (1H-NMR, 2D-NMR) Bruker AMS-400, AMX-500 ve LC-600 cihazları kullanılarak alkaloit miktarlarına göre 400, 500 ve 600 MHz de dötörokloroform veya dötörometanol çözeltileri hazırlanarak spektrumları alındı^{4,5}.

⁴ Kütle ve NMR spektral analizleri (500 MHz, 600 MHz) International Center for Chemical and Biological Sciences, University of Karachi, Karachi-Pakistan'da yapıldı. Cihazları kullanma imkanı sağlayan Prof.Dr. M. Iqbal Choudhary' e teşekkür ederiz.

⁵ Fazla miktarda olan bazı alkaloitlerin 400 MHz de NMR spektrumları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez laboratuvarında yapıldı. Spektrumların alınmasını sağlayan Prof.Dr. Hakan Göker' e teşekkür ederiz.

3.2.8. *Corydalis* türlerinde kolinesteraz enzim inhibisyonu tayini

Asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu

AChE inhibitör aktivite Ellman ve arkadaşları tarafından geliştirilen, modifiye edilmiş spektrofotometrik Ellman yöntemi kullanılarak ölçüldü (Ellman, Courtney, Andres Jr ve Featherstone, 1961). Enzim kaynağı olarak elektrikli yılan balığı AChE (Sigma, EC 3.1.1.7), substrat olarak asetiltiyokolinoyodür (AChI), (Sigma, ABD), 5,5'-Ditiyo-bis(2-nitrobenzoik)asit (DTNB, Sigma, ABD) ise renklendirici madde olarak kullanıldı.

Corydalis türlerinden hazırlanan ekstre, fraksiyonlar ve saf alkaloidler tartılarak etanolde (%96) çözüldü ve örneklerden 2 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde dilüsyonlar hazırlandı.

Deney protokolüne göre; 96 kuyucuklu mikrolaktaki kuyucuklara ilk 140 µL 0,1 M sodyum fosfat tamponu (pH=8) çok kanallı mikropipet (Eppendorff) ile ilave edildi. Daha sonra mikroplağın ilk 4 ve son 4 kuyucuğu kontrol olarak (etanol) ayrıldı. Bu ayrılan kuyucuklara kontrol olarak kullanılan 20 µL etanol yine mikropipet (Eppendorff) yardımıyla eklendi. Hazırlanmış ekstre örneklerinden 20'şer µL, her örnek 4 paralel olacak şekilde geriye kalan kuyucuklara ilave edildi. AChE enzim çözeltisinden 20 µL bütün kuyucuklara eklendikten sonra mikrolaklar 10 dk 25°C'de inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda mikrolaktaki tüm kuyucuklara 10 µL DTNB çözeltisi ve hemen arkasından 10 µL 0,4 mM substrat çözeltisinden (asetiltiyokolinoyodür) ilave edilerek reaksiyon başlatıldı. AChI'nin hidrolizi, 412 nm dalga boyunda enzimler tarafından katalize edilen DTNB ile tiyokolinlerin reaksiyonun bir sonucu olarak sarı 5-tiyo-2-nitrobenzoat anyonunun oluşumunun izlenmesiyle belirlendi. Mikrolaklar 412 nm dalga boyunda 96 kuyucuklu ELISA mikrolak okuyucuda (Versamax tunable microplate reader, ABD) okundu. Örneklerin % AChE inhibisyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplandı. Her örnek 4 paralel çalışılmış ve sonuçlar 4 deneyden elde edilen % inhibisyonların ortalaması $\pm$ standart sapma olarak verildi.

$$\% \text{ İnhibisyon} = 100 - [(A_1/A_2) \times 100]$$

A_1 = Örnek çözeltilerinin 412 nm dalga boyundaki absorbansı

A_2 = Kontrol çözeltilerinin 412 nm dalga boyundaki ortalama absorbansı

Referans olarak kullanılan galantamin etanolde 1 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde hazırlanıp kullanıldı, sonuçlar Softmax PRO 4.3.2.LS bilgisayar programı kullanılarak değerlendirildi.

Bütirilkolinesteraz enzim inhibisyonu

BChE inhibitör aktivite ölçümünde AChE enzim inhibisyonu ölçümünde verilen yöntem aynen uygulandı (Ellman ve diğerleri, 1961). Enzim kaynağı olarak at serum bütirilkolinesterazı (Sigma, EC 3.1.1.8) kullanılırken, substrat olarak bütiriltiyokolinklorür (BChC) (Sigma, ABD), renklendirici madde olarak ise DTNB (Sigma, ABD) kullanıldı.

Corydalis türlerinden hazırlanan ekstre, fraksiyonlar ve saf alkaloidler tartılarak etanolde (%96) çözüldü ve örneklerden 2 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde dilüsyonlar hazırlandı.

Deney yöntemi AChE enzim inhibisyonu yöntemi ile aynı olup, tek fark burada enzim olarak BChE, substrat olarak ise BChC kullanılmasıdır. Örneklerin % BChE inhibisyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır. Her örnek 4 paralel olarak çalışılmış ve sonuçlar 4 deneyden elde edilen % inhibisyonların ortalaması $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

$$\% \text{ İnhibisyon} = 100 - [(A_1/A_2) \times 100]$$

A_1 = Örnek çözeltilerinin 412 nm dalga boyundaki absorbansı

A_2 = Kontrol çözeltilerinin 412 nm dalga boyundaki ortalama absorbansı

Referans olarak galantamin kullanılmış, sonuçlar Softmax PRO 4.3.2.LS bilgisayar programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.2.9. *Corydalis* türlerinde antioksidan kapasite tayini

2,2-1-Difenil-pikrilhidrazil (DPPH) serbest radikal süpürücü kapasite tayini

Corydalis DC. örneklerinin etanol ekstrelerinin DPPH radikaline karşı süpürücü etkileri, koyu-viyole renkten açık-sarı renge dönüşümün UV/görünür bölgede 515 nm dalga

boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle tayin edildi (Barros, Baptista ve Ferreira, 2007). Çalışmada uygulanan yöntemle göre, 0,138 mg/mL DPPH solüsyonu ölçümlerden önce hazırlanmış ve örnek çözeltilerinden 10 µL alınarak 96 kuyucuklu mikroyağa eklendi. Üzerlerine 90'ar µL DPPH solüsyonu ilave edildi. Daha sonra örnek ve DPPH solüsyonları, karanlıkta, oda sıcaklığında 30 dk bekletilerek inkübe edildi. Kontrol olarak etanol kullanıldı ve tüm solüsyonların absorbanları 515 nm'de ELISA mikroyak okuyucuda (Versamax tunable microplate reader, ABD) okundu. Tüm örnekler için deney 3 paralel olarak uygulandı ve kersetin referans madde olarak kullanıldı.

% Süpürücü etki ise şu formüle göre hesaplandı:

$$\% \text{ Süpürücü etki} = [(A_1 - A_2) / A_1] \times 100$$

A_1 = DPPH stok solüsyonunun 515 nm dalga boyundaki absorbanı

A_2 = Örnek solüsyonunun 515 nm dalga boyundaki absorbanı

Metal (demir) iyonu şelasyon etki tayini

Etanol ekstratlarının demir iyonu-şelasyon etkilerini tayin etmek için Carter'ın modifiye edilmiş yöntemi uygulandı (Carter, 1971). Ferrozin ve demir (II), 562 nm dalga boyunda güçlü absorbsiyon veren bir kompleks oluştururlar. Deneyde kullanılmak üzere 2 mM demir-II-klorür ile 5 mM ferrozin çözeltisi hazırlandı. Yönteme göre; her bir örnekten ve kontrolden (etanol) 20 µL mikropipet ile alınarak 96 kuyucuklu mikroyağa konuldu, üzerlerine 10 µL demir-II-klorür ve ardından 40 µL ferrozin çözeltisi eklendi. Daha sonra, son miktar 160 µL olacak şekilde etanol ilave edildi, karışım 10 dk oda sıcaklığında bekletildi ve süre sonunda absorban 562 nm dalga boyunda ELISA mikroyak okuyucuda (Versamax tunable microplate reader, ABD) okundu. Örneklerin % şelasyonları aşağıda verilen formüle göre hesaplandı. Her örnek 3 paralel olarak çalışıldı ve sonuçlar 3 deneyden elde edilen % şelasyonların ortalaması $\pm$ standart sapma olarak verildi. Referans madde olarak etilendiamintetraasetikasit (EDTA, Sigma) kullanıldı.

$$\% \text{ Şelasyon} = [(A_1 - A_2) / A_1] \times 100$$

A_1 = Kontrol çözeltisinin 562 nm dalga boyundaki absorbanı

A_2 = Örnek çözeltilerinin 562 nm dalga boyundaki absorbanı

Demir-indirgeme antioksidan gücünün tayini (FRAP)

Etanol ekstralarının demir-indirgeme antioksidan gücü (ferric-reducing antioxidant power, FRAP), bazı modifikasyonlar ile Oyaizu'nun yöntemine göre tayin edildi (Ferreira, Baptista, Vilas-Boas ve Barros, 2007). Düşük pH'da demir III'ün demir II'ye indirgenmesi renkli demir (II)-tripiridiltiazin kompleksinin oluşmasını sağlar (Benzie ve Strain, 1996). Yönteme göre; örnek çözeltilerinden 10 µL alınarak, 0,2 M pH değeri 6,6 olan 25 µL fosfat tamponu ve 25 µL potasyum ferrisiyanür ilave edildi, elde edilen karışım 50°C'de 20 dk ön-inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda 25 µL % 10 trikloroasetik asit (TCA, Sigma) eklendi. Daha sonra üzerine 85 µL distile su ve 17 µL demir-III-klorür eklendi. Oda sıcaklığında 30 dk daha inkübasyona bırakıldıktan sonra, absorbanslar 700 nm dalga boyunda ELISA mikropalak okuyucuda (Versamax tunable microplate reader, ABD) okundu. Her örnek 3 paralel olarak çalışıldı ve sonuçlar 3 deneyden elde edilen absorbansların ortalaması $\pm$ standart sapma olarak verildi. Referans madde olarak kersetin kullanıldı. Sonuçlar, artan absorbans değerlerinin indirgeme gücünün arttığına işaret etmesi şeklinde yorumlandı.

3.2.10. *Corydalis* türlerinde sitotoksik aktivite tayini

Corydalis DC. yumrularından hazırlanan etanol ekstralarının, MCF-7 meme kanseri hücreleri ile 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerinde MTT (3- (4,5-dimetiltiyazol-il) -2,5-difenil tetrazolyum bromür) yöntemi kullanılarak sitotoksik aktiviteleri tayin edildi⁶.

MTT analizi, hayatta kalan ya da çoğalan hücrelerin ölçümünü yapabilen hızlı ve kantitatif bir yöntemdir. Canlı hücrelerde bulunan çeşitli dehidrogenaz enzimleri ile tetrazolyum tuzunun MTT'yi indirgenmesine dayanır. MTT'de bulunan tetrazolyum halkası aktif mitokondrilerde parçalanır, bu da mor renkli formazan kristallerinin üretimi ile sonuçlanır. Bu kristaller DMSO içinde çözülür ve üretilen rengin optik yoğunluğu spektrofotometre (ELISA okuyucu) ile ölçülür.

⁶ Sitotoksik aktivite tayinleri Dr. Panjwani Center for Molecular Medicine and Drug Research, International Center for Chemical and Biological Sciences, University of Karachi, Karachi-Pakistan'da yapıldı. Sitotoksik aktivite tayin imkanını sağlayan Prof.Dr. M. Iqbal Choudhary' e teşekkür ederiz.

MCF-7 hücreleri Dulbecco'nun değiştirilmiş Eagle ortamında 75 cc'lik şişelerde kültürlendi ve 37°C'de % 5 CO₂ inkübatöründe bekletilmiştir. Hücreler doku kültürü ihtiva eden 96 kuyucuklu plaklara yerleştirilmiştir. Bileşikler, 50 µM konsantrasyonda üç kuyucuğa ilave edildi ve 48 saat süreyle inkübe edilmiştir. 48 saat inkübasyondan sonra bileşikler çıkarıldı ve her bir kuyucuğa 0,5 mg/ml'de 200 µL MTT ilave edilerek ve 3 saat 37° C'de inkübe edilmiştir.

MTT'nin indirgenmesiyle oluşan formazan kristalleri, 100 µL DMSO içerisinde çözülerek ve ELISA mikropalak okuyucuda (Spectra Max plus, Molecular Devices, CA, ABD) 570 nm'de spektrofotometrik ölçüm yapılmıştır. Sağlıklı hücrelerdeki yüzde inhibisyon veya azalma, aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

% İnhibisyon = 100- (test bileşiğinin ortalama absorbansı - negatif kontrolün ortalama absorbansı)/(pozitif kontrolün ortalama absorbansı - negatif kontrolün ortalama absorbansı) x100)

%50'nin üzerinde inhibitör özellik gösteren bileşiğin ayrıca IC₅₀ değeri hesaplandı. IC₅₀, EZ-fit5 yazılımı yararlanılarak hesaplandı. MTT testinde standart ilaç olarak doksorubisin kullanılmıştır.

3T3 (fare fibroblast) hücreleri, Dulbecco'nun Modifiye Eagle Ortamında kültüre alınmıştır. %5 Fetal sığır serumu (FBS), 100 IU/mL penisilin ve 100 µg/mL streptomisin ile 75 cm²'lik şişelere alınmış ve 37°C'de % 5 CO₂ ile muamele edilmiştir. Büyüyen hücreler hemositometre ile sayılmıştır. 5x10⁴ hücre/mL konsantrasyona sahip hücre kültürü hazırlanarak ve 96 kuyucuklu plaklara yerleştirilmiştir. 48 saat süren inkübasyondan sonra, her bir kuyucuğa 200 µL MTT ilave edilerek 4 saat daha inkübe edilmiştir. Daha sonra, her bir kuyucuğa 100 µL DMSO eklenerek MTT indirgemesi, 540 nm'de yapılan spektrofotometrik ölçüm ile hesaplandı. 3T3 testinde standart olarak sikloheksamin kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Ekstre Verimine Ait Bulgular

4.1.1. Ön taramada kullanılan *Corydalis* türlerinin ekstre verimlerine ait bulgular

Ülkemizin farklı bölgelerinden toplanan *Corydalis* DC. cinsine ait 8'i endemik 22 taksona ait çiçekli dönemde toplanan 54 örneğin (toplandıkları yerler ve otör isimleri bkz. Çizelge 3.1) yumrularından (C- kodlu) hazırlanan etanol ekstrelerinin % verimleri Çizelge 4.1'de verilmiştir. Geofitlerin yumrularında bulunan sekonder metabolit miktarlarının bitkinin topraküstü kısımlarının tamamen kurduğu bitkilerin uyku dönemine geçtiği evrede daha yüksek olduğu daha önceki çalışmalarımızda (TÜBİTAK-KAMAG-110G107 Projesi) belirlenmiştir. Bu nedenle *ex-situ* olarak Yalova Atatürk Bahçe Kültürleri Merkez Araştırma Enstitüsü arazisinde muhafaza edilen ve birden fazla saksısı bulunan *Corydalis* türlerinden uyku döneminde de yumrular (CO- kodlu) alınmıştır. Bunlardan hazırlanan etanol ve alkaloit ekstrelerinin % verimleri ise Çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.1. Çiçekli dönemde toplanan *Corydalis* örneklerinin etanol ekstrelerinin% verimleri

Örnek kodları	Tür isimleri	Etanollü ekstreler (% verim)
C-1	<i>Corydalis tauricola</i>	19,76
C-2	<i>Corydalis tauricola</i>	20,75
C-3	<i>Corydalis tauricola</i>	30,61
C-4	<i>Corydalis nariniana</i>	13,22
C-5	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	18,66
C-6	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	16,48
C-7	<i>Corydalis paschei</i>	22,65
C-8	<i>Corydalis tauricola</i>	33,33
C-9	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	31,41
C-10	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	22,09
C-11	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	23,14
C-12	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	25,24
C-13	<i>Corydalis caucasica</i> subsp. <i>caucasica</i>	19,99
C-14	<i>Corydalis caucasica</i> subsp. <i>caucasica</i>	8,07
C-15	<i>Corydalis integra</i>	21,78
C-16	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	9,17
C-17	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	23,01
C-18	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	21,42
C-19	<i>Corydalis caucasica</i> subsp. <i>abantensis</i>	25,14
C-20	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	29,75
C-21	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	26,10
C-22	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	24,47
C-23	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	25,91
C-24	<i>Corydalis integra</i>	23,00

Çizelge 4.1. (devam) Çiçekli dönemde toplanan *Corydalis* örneklerinin etanol ekstrelerinin% verimleri

Örnek kodları	Tür isimleri	Etanollü ekstreler (% verim)
C-25	<i>Corydalis erdelii</i>	18,94
C-26	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>incisa</i>	26,95
C-27	<i>Corydalis caucasica</i> subsp. <i>caucasica</i>	16,40
C-28	<i>Corydalis nariniana</i>	18,62
C-29	<i>Corydalis conorhiza</i>	35,60
C-30	<i>Corydalis triternata</i>	25,29
C-31	<i>Corydalis triternata</i>	22,65
C-32	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	13,82
C-33	<i>Corydalis triternata</i>	15,22
C-34	<i>Corydalis tauricola</i>	15,67
C-35	<i>Corydalis tauricola</i>	21,83
C-36	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	21,56
C-37	<i>Corydalis tauricola</i>	20,35
C-38	<i>Corydalis tauricola</i>	17,94
C-39	<i>Corydalis tauricola</i>	25,90
C-40	<i>Corydalis lydica</i>	27,52
C-41	<i>Corydalis lydica</i>	22,39
C-42	<i>Corydalis lydica</i>	20,90
C-43	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	24,40
C-44	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>solida</i>	11,27
C-45	<i>Corydalis cava</i> subsp. <i>cava</i>	13,92
C-46	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	22,72
C-47	<i>Corydalis haussknechtii</i>	29,91
C-48	<i>Corydalis paschei</i>	22,90
C-49	<i>Corydalis paschei</i>	21,00
C-50	<i>Corydalis erdelii</i>	17,73
C-51	<i>Corydalis caucasica</i> subsp. <i>caucasica</i>	30,72
C-52	<i>Corydalis oppositifolia</i>	23,96
C-53	<i>Corydalis erdelii</i>	16,41
C-54	<i>Corydalis henrikii</i>	4,3

Çizelge 4.2. Uyku döneminde toplanan *Corydalis* örneklerinin etanol ve alkaloitekstrelerinin % verimleri

Örnek kodları	Tür isimleri	Etanol ekstreleri (% verim)	Alkaloit ekstreleri (% verim)
CO-2	<i>Corydalis tauricola</i>	21,26	0,34
CO-5	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	15,85	0,30
CO-10	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	22,40	0,14
CO-15	<i>Corydalis integra</i>	21,00	0,12
CO-16	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	21,90	0,13
CO-17	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	22,96	0,007
CO-24	<i>Corydalis integra</i>	15,43	0,09
CO-26	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>incisa</i>	18,74	0,25
CO-31	<i>C. triternata</i>	26,92	0,24
CO-33	<i>Corydalis triternata</i>	19,94	0,12
CO-36	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	15,24	0,33
CO-37	<i>Corydalis tauricola</i>	21,80	0,34
CO-44	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>solida</i>	18,36	0,18
CO-47	<i>Corydalis haussknechtii</i>	14,45	0,17
CO-49	<i>Corydalis paschei</i>	16,52	0,15
CO-54	<i>Corydalis henrikii</i>	15,40	0,12

4.2. *Corydalis* Türlerinde Kolinesteraz Enzim İnhibisyonlarına Ait Bulgular

4.2.1. Ön taramada kullanılan *Corydalis* türlerine ait antikolinesteraz aktivite bulguları

Corydalis türlerinin antikolinesteraz aktivitelerinin ön tarama testleri için etanol ve alkaloit ekstreleri kullanıldı (Bkz. Çizelge 4.3-4.5). Etanol ve alkaloit ekstrelerinden 2 mg/mL stok konsantrasyonda örnekler hazırlandı (200 µg/mL final konsantrasyon). Çiçekli dönemde toplanan örneklerin etanol ekstrelerine ait asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzim inhibisyon sonuçları Çizelge 4.3'te verilmiştir. Uyku döneminde toplanan örneklerden hazırlanan etanol ve alkaloit ekstrelerine ait asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzim inhibisyon sonuçları ise Çizelge 4.4 ve 4.5'te verilmiştir.

Çizelge 4.3. Çiçekli dönemde toplanan *Corydalis* örneklerine ait etanol ekstrelerinin antikolinesteraz aktiviteleri

Örnek kodu	Tür isimleri	Asetilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu (%İnhibisyon±S.S*)	Butirilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu (%İnhibisyon±S.S*)
		200 µg/mL**	200 µg/mL**
C-1	<i>Corydalis tauricola</i>	71,957 ± 0,210	67,951 ± 0,362
C-2	<i>Corydalis tauricola</i>	71,603 ± 2,066	67,575 ± 0,775
C-3	<i>Corydalis tauricola</i>	56,582 ± 3,574	43,612 ± 0,673
C-4	<i>Corydalis nariniana</i>	65,157 ± 0,745	65,774 ± 1,270
C-5	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	54,298 ± 3,043	40,079 ± 0,414
C-6	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	90,331 ± 3,296	80,395 ± 0,192
C-7	<i>Corydalis paschei</i>	83,302 ± 0,341	64,191 ± 0,813
C-8	<i>Corydalis tauricola</i>	43,187 ± 0,309	52,972 ± 1,862
C-9	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	94,817 ± 0,354	77,962 ± 0,586
C-10	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	90,202 ± 0,496	84,745 ± 1,640
C-11	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	87,613 ± 1,389	86,618 ± 0,206
C-12	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	29,471 ± 4,053	39,621 ± 2,339
C-13	<i>Corydalis caucasica</i> subsp. <i>caucasica</i>	64,476 ± 1,315	63,261 ± 2,033
C-14	<i>Corydalis caucasica</i> subsp. <i>caucasica</i>	32,321 ± 1,323	29,380 ± 0,737
C-15	<i>Corydalis integra</i>	49,580 ± 0,570	49,607 ± 1,424
C-16	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	71,917 ± 1,099	67,305 ± 0,838
C-17	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	77,276 ± 0,449	57,079 ± 2,355
C-18	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	45,894 ± 3,707	62,463 ± 2,481
C-19	<i>Corydalis caucasica</i> subsp. <i>abantensis</i>	22,228 ± 1,898	15,173 ± 2,216
C-20	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	81,147 ± 0,996	71,127 ± 0,932
C-21	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	71,398 ± 2,170	66,684 ± 1,478
C-22	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	71,957 ± 0,210	67,951 ± 0,362
C-23	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	71,603 ± 2,066	67,575 ± 0,775
C-24	<i>Corydalis integra</i>	56,582 ± 3,574	43,612 ± 0,673
C-25	<i>Corydalis erdelii</i>	65,157 ± 0,745	65,774 ± 1,270
C-26	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>incisa</i>	84,952 ± 1,253	63,208 ± 1,035
C-27	<i>Corydalis caucasica</i> subsp. <i>caucasica</i>	58,050 ± 0,252	56,272 ± 1,315
C-28	<i>Corydalis nariniana</i>	52,063 ± 4,727	55,479 ± 2,429
C-29	<i>Corydalis conorhiza</i>	69,267 ± 0,177	42,768 ± 1,094
C-30	<i>Corydalis triternata</i>	90,552 ± 0,496	64,786 ± 0,841
C-31	<i>Corydalis triternata</i>	88,707 ± 0,042	79,755 ± 0,450
C-32	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	66,964 ± 1,244	57,918 ± 0,270
C-33	<i>Corydalis triternata</i>	87,501 ± 1,080	80,875 ± 0,599
C-34	<i>Corydalis tauricola</i>	80,677 ± 1,317	61,651 ± 1,206

*Standart sapma (n=4), **Final konsantrasyon, ***Aktivite gözlenmedi,

Çizelge 4.3. (devam) Çiçekli dönemde toplanan *Corydalis* örneklerine ait etanol ekstraktlarının antikolinesteraz aktiviteleri

Örnek kodu	Tür isimleri	Asetilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu (%İnhibisyon±S.S*)	Butirilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu (%İnhibisyon±S.S*)
		200 µg/mL**	200 µg/mL**
C-35	<i>Corydalis tauricola</i>	74,162 ± 1,403	68,452 ± 0,618
C-36	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	24,195 ± 3,389	30,727 ± 2,567
C-37	<i>Corydalis tauricola</i>	92,807 ± 2,319	86,390 ± 1,238
C-38	<i>Corydalis tauricola</i>	69,408 ± 0,589	57,054 ± 0,987
C-39	<i>Corydalis tauricola</i>	51,030 ± 3,082	37,026 ± 2,059
C-40	<i>Corydalis lydica</i>	45,124 ± 2,029	55,140 ± 0,144
C-41	<i>Corydalis lydica</i>	58,969 ± 1,561	62,229 ± 1,082
C-42	<i>Corydalis lydica</i>	76,099 ± 1,228	79,636 ± 0,330
C-43	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	28,083 ± 1,772	56,928 ± 1,681
C-44	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>solida</i>	***	25,799 ± 1,336
C-45	<i>Corydalis cava</i> subsp. <i>cava</i>	95,392 ± 2,001	81,498 ± 0,845
C-46	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	36,661 ± 2,983	39,775 ± 1,642
C-47	<i>Corydalis haussknechtii</i>	48,843 ± 2,277	51,407 ± 1,504
C-48	<i>Corydalis paschei</i>	31,167 ± 3,806	39,883 ± 0,705
C-49	<i>Corydalis paschei</i>	50,374 ± 2,412	62,292 ± 2,048
C-50	<i>Corydalis erdelii</i>	71,722 ± 0,926	73,566 ± 2,029
C-51	<i>Corydalis caucasica</i> subsp. <i>caucasica</i>	55,821 ± 0,047	57,360 ± 2,654
C-52	<i>Corydalis oppositifolia</i>	56,638 ± 2,791	56,610 ± 1,218
C-53	<i>Corydalis erdelii</i>	58,050 ± 0,252	56,272 ± 1,315
C-54	<i>Corydalis henrikii</i>	42,245 ± 1,214	70,378 ± 1,724
Galantamin ^a		90,202 ± 0,496	84,745 ± 1,640

*Standart sapma(n=4), **Final konsantrasyon, ***Aktivite gözlenmedi, a) 1 mg/mL referans

Çizelge 4.4. Uyku döneminde toplanan *Corydalis* örneklerine ait etanol ekstrelerinin antikolinesteraz aktiviteleri

Örnek kodu	Tür isimleri	Asetilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu (%İnhibisyon±S.S*)	Butirilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu (%İnhibisyon±S.S*)
		200 µg/mL**	200 µg/mL**
CO-2	<i>Corydalis tauricola</i>	91,599 ± 0,966	83,841 ± 0,712
CO-5	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	84,439 ± 2,493	75,312 ± 2,494
CO-10	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	93,041 ± 1,748	88,831 ± 1,210
CO-15	<i>Corydalis integra</i>	86,256 ± 2,112	79,690 ± 0,573
CO-16	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	90,552 ± 2,651	69,671 ± 1,042
CO-17	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	88,573 ± 1,484	65,083 ± 2,675
CO-24	<i>Corydalis integra</i>	91,108 ± 0,690	82,659 ± 0,588
CO-26	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>incisa</i>	92,084 ± 0,354	78,401 ± 1,818
CO-31	<i>Corydalis triternata</i>	90,421 ± 1,456	82,307 ± 1,450
CO-33	<i>Corydalis triternata</i>	92,127 ± 0,307	81,073 ± 0,899
CO-36	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	92,676 ± 2,404	87,354 ± 0,671
CO-37	<i>Corydalis tauricola</i>	93,603 ± 1,149	81,947 ± 2,154
CO-44	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>solida</i>	93,738 ± 1,157	77,086 ± 0,656
CO-47	<i>Corydalis haussknechtii</i>	94,257 ± 2,090	79,161 ± 1,428
CO-49	<i>Corydalis paschei</i>	90,362 ± 2,430	91,486 ± 0,298
CO-54	<i>Corydalis henrikii</i>	82,25 ± 1,230	70,254 ± 0,412
Galantamin ^a		97,992 ± 0,595	75,649 ± 1,593

*Standart sapma(n=4), **Final konsantrasyon, ***Aktivite gözlenmedi, ^{a)} 1 mg/mL referans

Çizelge 4.5. Uyku döneminde toplanan *Corydalis* örneklerine ait alkaloid ekstrelerinin antikolinesteraz aktiviteleri

Numune kodu	Tür isimleri	Asetilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu (%İnhibisyon±S.S*)	Butirilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu (%İnhibisyon±S.S*)
		200 µg/mL**	200 µg/mL**
CO-2	<i>Corydalis tauricola</i>	96,725 ± 1,175	89,395 ± 0,796
CO-5	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	98,425 ± 0,827	91,814 ± 1,842
CO-10	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	96,964 ± 2,718	94,187 ± 0,887
CO-15	<i>Corydalis integra</i>	96,311 ± 1,965	93,827 ± 0,772
CO-16	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	97,034 ± 1,083	90,611 ± 1,040
CO-17	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	91,699 ± 3,594	92,040 ± 1,909
CO-24	<i>Corydalis integra</i>	96,695 ± 1,737	94,417 ± 1,022
CO-26	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>incisa</i>	97,073 ± 0,951	89,749 ± 0,736
CO-31	<i>Corydalis triternata</i>	92,949 ± 1,239	93,240 ± 0,961
CO-33	<i>Corydalis triternata</i>	95,161 ± 3,085	93,162 ± 2,014
CO-36	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	97,604 ± 0,351	93,127 ± 0,365
CO-37	<i>Corydalis tauricola</i>	70,979 ± 2,155	88,332 ± 3,232
CO-44	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>solida</i>	96,461 ± 2,235	86,178 ± 1,876
CO-47	<i>Corydalis haussknechtii</i>	93,941 ± 2,194	91,759 ± 0,937
CO-49	<i>Corydalis paschei</i>	94,587 ± 0,687	93,866 ± 0,701
CO-54	<i>Corydalis henrikii</i>	94,032 ± 3,010	93,808 ± 2,631
Galantamin ^a		98,795 ± 0,643	74,951 ± 1,204

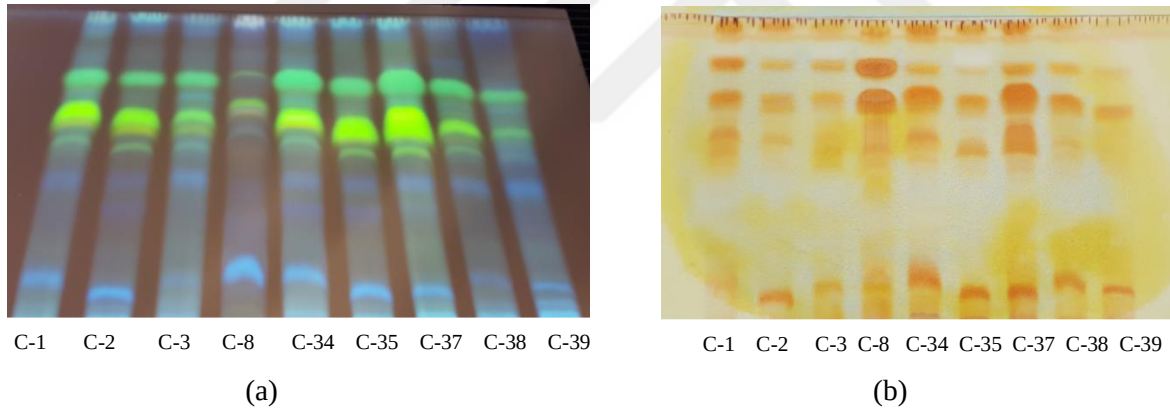
*Standart sapma(n=4), **Final konsantrasyon, ***Aktivite gözlenmedi, ^{a)} 1 mg/mL referans

4.3. *Corydalis* Türlerinde Bulunan Alkaloitlerin Analizi

4.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile çiçekli dönemde toplanan türlerde alkaloitlerin analizi

Ülkemizin farklı bölgelerinden çiçekli dönemde toplanan *Corydalis* DC. türlerine ait C-kodlu örneklerin (toplandıkları yerler ve otör isimleri bkz. Çizelge 3.1) yumrularından hazırlanan etanol ekstrelerinin İTK analizinde en iyi ayırımın elde edildiği $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (70:29:1) solvan sistemi kullanıldı. Aynı türe ait farklı popülasyonlardan toplanan örnekler karşılaştırma yapmak amacı ile bir arada analiz edilmiştir.

Corydalis tauricola türüne ait örneklerin (C-1, C-2, C-3, C-8,C-34, C-35, C-37, C-38, C-39) kromatogramları Resim 4.1 a, b' de verilmiştir. Popülasyonlar arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır.

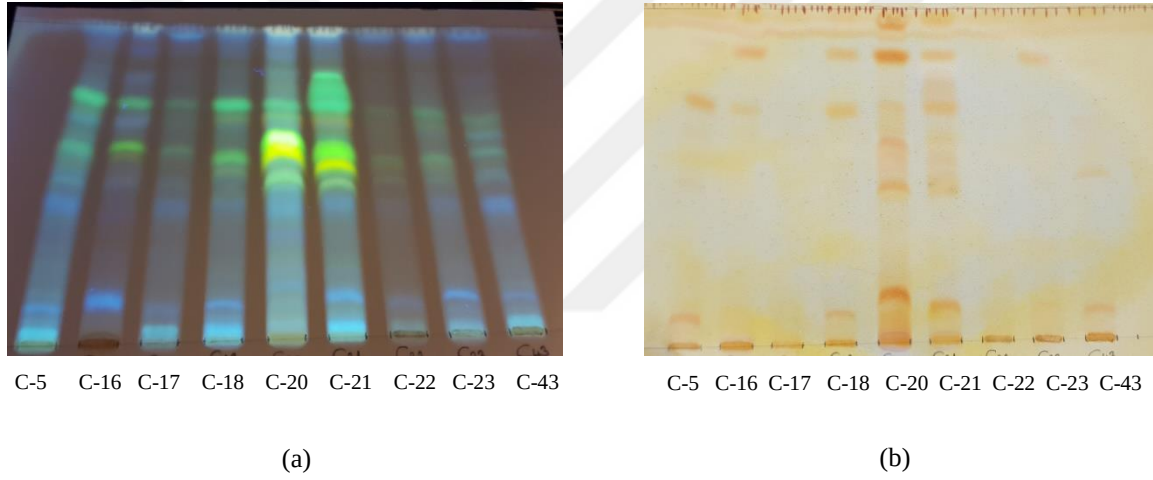


Resim 4.1. *Corydalis tauricola* yumrularından hazırlanan etanol ekstrelerinin (a) UV₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları



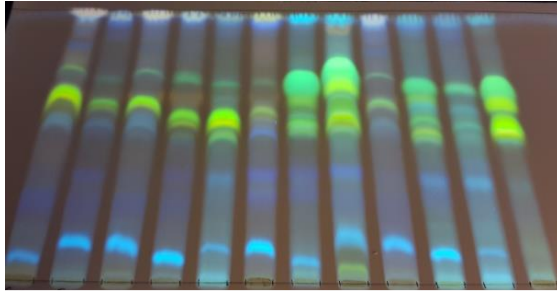
Resim 4.2. *Corydalis tauricola* (Cullen & Davis) L.

Corydalis wendelboi subsp. *congesta* türüne ait örneklerin (C-5, C-16, C-17, C-18, C-20, C-21, C-22, C-23, C-43, C-46) kromatogramları Resim 4.3 a, b' de verilmiştir.



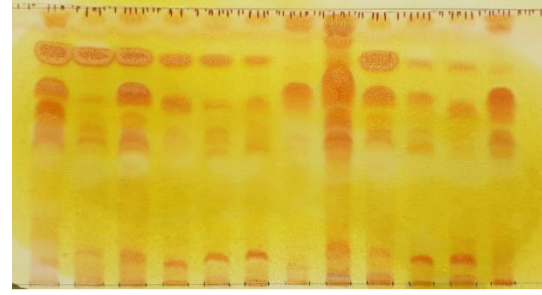
Resim 4.3. *Corydalis wendelboi* subsp. *congesta* yumrularından hazırlanan etanol ekstraktlarının (a) UV₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları

Corydalis erdelii Zucc. (C-25, C-50, C-53), *Corydalis paschei* Lidén (C-48, C-49), *Corydalis oppositifolia* DC. (C-52), *Corydalis caucasica* DC. subsp. *caucasica* (C-13, C-14, C-27, C-51), *Corydalis caucasica* DC. subsp. *abantensis* Lidén (C-19), *Corydalis cava* (L.) Schweigg. & Körte subsp. *cava* (C-45) türlerine ait örneklerin kromatogramları Resim 4.4 a, b' de verilmiştir.



C-25 C-50 C-53C-48 C-49 C-52C-13C-14C-27C-51C-19 C-45

(a)

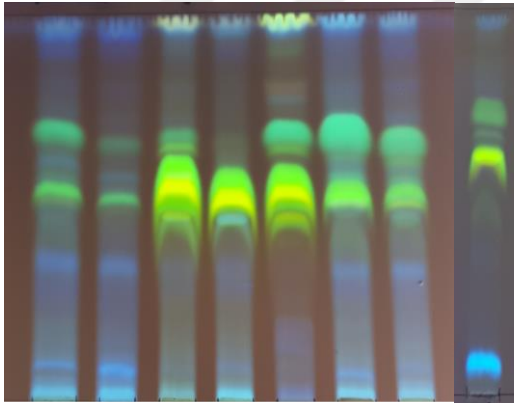


C-25C-50 C-53 C-48C-49C-52C-13C-14C-2 C-51 C-19 C-45

(b)

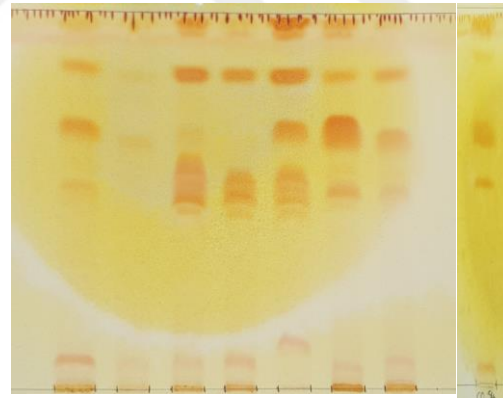
Resim 4.4. *Corydalis erdelii* (C-25, C-50, C-53), *C. paschei* (C-48,C-49), *C. oppositifolia* (C-52), *C. caucasica* subsp. *caucasica* (C-13, C-14, C-27, C-51), *C. caucasica* subsp. *abantensis* (C-19), *C. cava* subsp. *cava* (C-45) yumrularından hazırlanan etanol ekstraktlarının (a) UV₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları

Corydalis wendelboi Lidén subsp. *wendelboi* (C-32, C-36, C-6), *Corydalis integra* Barbey & Fors.-Major (C-15, C-24), *Corydalis triternata* Zucc. (C-30), *Corydalis paschei* Lidén (C-7) türlerine ait örneklerin kromatogramları Resim 4.5 a, b' de verilmiştir.



C-32 C-36 C-15 C-24 C-30 C-6 C-7 C-54

(a)



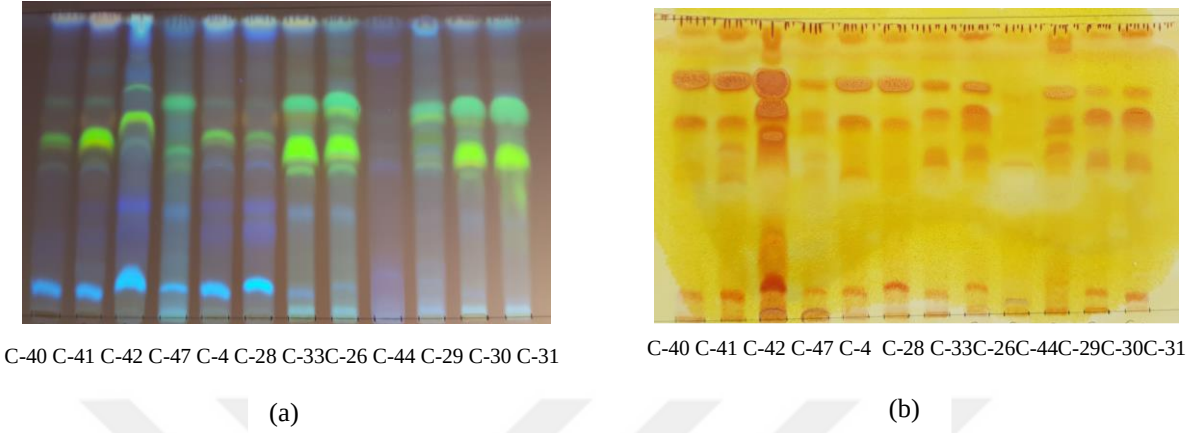
C-32 C-36 C-15 C-24 C-30 C-6 C-7 C-54

(b)

Resim 4.5. *Corydalis wendelboi* subsp. *wendelboi* (C-32, C-36, C-6), *C. integra* (C-15, C-24), *Corydalis triternata* (C-30), *C. paschei* (C-7), *Corydalis henrikii* (C-54) yumrularından hazırlanan etanol ekstraktlarının (a) UV₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları

Corydalis lydica Lidén (C-40, C-41, C-42,), *Corydalis haussknechtii* Lidén (C-47), *Corydalis nariniana* Fed. (C-4, C-28), *Corydalis triternata* Zucc. (C-30, C-31, C-33), *Corydalis solida* (L.) Clairv. subsp. *incisa* Lidén (C-26), *Corydalis solida* (L.) Clairv.

subsp. *solida* (C-44), *Corydalis conorhiza* Ledeb. (C-29) türlerine ait örneklerin kromatogramları Resim 4.6 a, b' de verilmiştir.



Resim 4.6. *Corydalis lydica* (C-40, C-41, C-42,), *C. haussknechtii* (C-47), *C. nariniana* (C-4, C-28), *C. triernata* (C-30, C-31, C-33), *C. solida* subsp. *incisa* (C-26), *C. solida* (L.) subsp. *solida* (C-44), *C. conorhiza* (C-29) yumrularından hazırlanan etanol ekstrelerinin (a) UV₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları

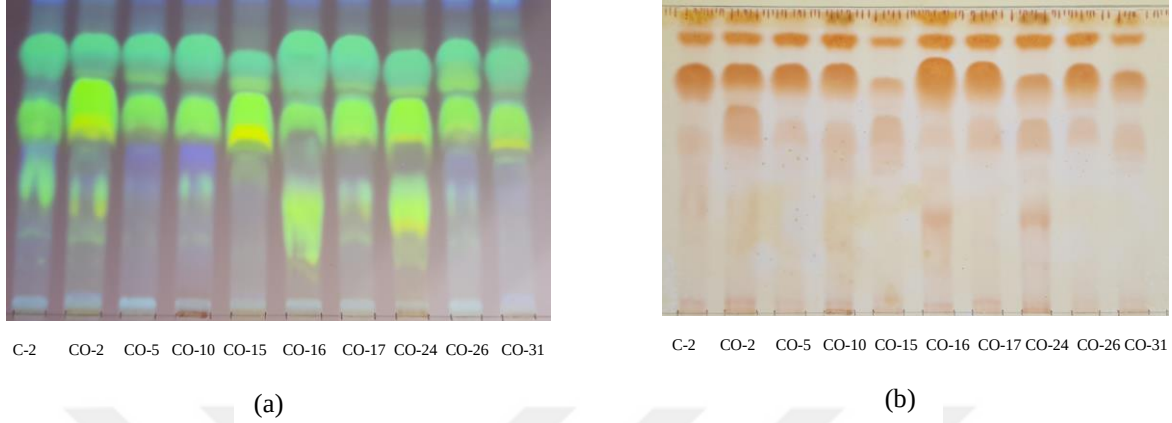
4.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile uyku döneminde toplanan türlerde alkaloidlerin analizi

Ex-situ olarak Yalova Atatürk Bahçe Kùltürleri Merkez Araştırma Enstitüsü arazisinde muhafaza edilen ve birden fazla saksısı bulunan *Corydalis* türlerinden uyku dönemine ait yumrularından (CO- kodlu) hazırlanan etanol ve alkaloid ekstrelerinin İTK analizinde en iyi ayırımın elde edildiği CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (70:29:1) solvan sistemi kullanıldı.

Corydalis tauricola (C-2, CO-2), *C. wendelboi* subsp. *congesta* (CO-5, CO-17) *C. wendelboi* subsp. *wendelboi* (CO-10), *C. integra* (CO-15, CO-24), *C. solida* subsp. *incisa* (CO-26) ve *C. triternata* (CO-31) türlerine ait örneklerin etanol ekstrelerinin kromatogramları Resim 4.7 a, b' de verilmiştir.

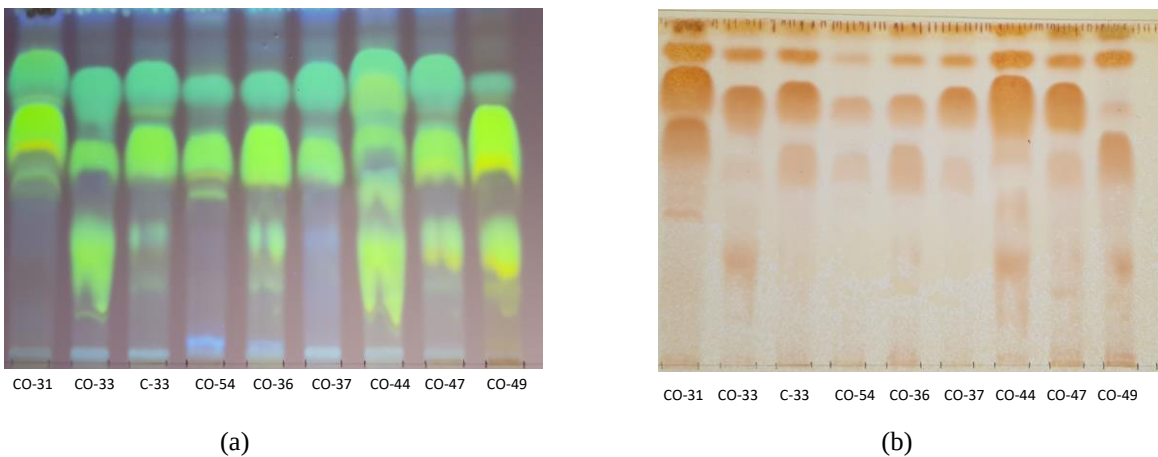
Corydalis tauricola türünün çiçekli dönemde (C-2) ve uyku döneminde (CO-2) toplanan örneklerinin etanol ekstrelerinin yan yana verilen kromatogramında, uyku döneminde sekonder metabolitlerin miktarlarının daha fazla olduğu görülmektedir. Resim 4.7-4.8'de verilen diğer türlerin C- kodlu örnekleri ile CO- kodlu örnekleri karşılaştırıldığında da aynı

durum söz konusu olduğundan geofitlerin uyku döneminde toplanmasının uygun olacağı belirlenmiştir.



Resim 4.7. *Corydalis tauricola* (C-2, CO-2), *C. wendelboi* subsp. *congesta* (CO-5, CO-17), *C. wendelboi* subsp. *wendelboi* (CO-10), *C. integra* (CO-15, CO-24), *C. solida* subsp. *incisa* (CO-26) ve *C. triternata* (CO-31) yumrularından hazırlanan etanol ekstraktlarının (a) UV₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları

Corydalis triternata (CO-31, CO-33, C-33), *C. henrikii* (CO-54), *C. wendelboi* subsp. *wendelboi* (CO-36), *C. tauricola* (CO-37), *C. solida* subsp. *solida* (CO-44), *C. haussknechtii* (CO-47) ve *C. paschei* (CO-49) ve yumrularından hazırlanan etanol ekstraktlarının kromatogramları Resim 4.8 a, b' de verilmiştir.

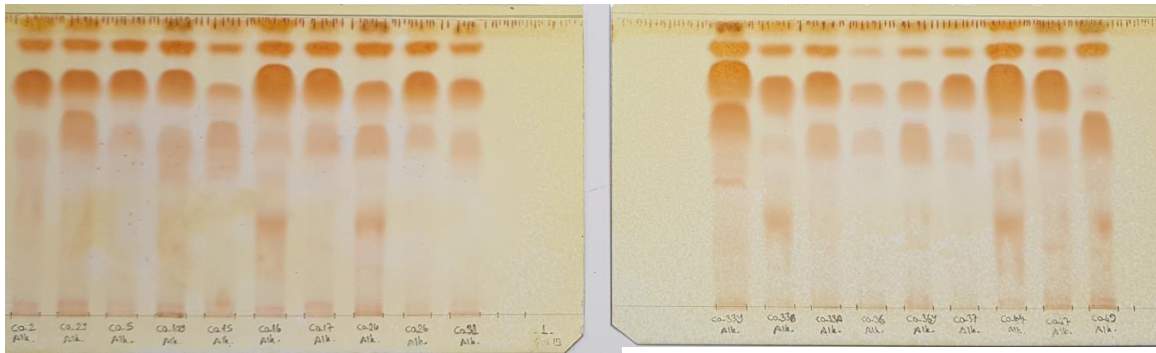


Resim 4.8. *Corydalis triternata* (CO-31, CO-33, C-33), *C. henrikii* (CO-54), *C. wendelboi* subsp. *wendelboi* (CO-36), *C. tauricola* (CO-37), *C. solida* subsp. *solida* (CO-44), *C. haussknechtii* (CO-47) ve *C. paschei* (CO-49) ve yumrularından hazırlanan etanol ekstraktlarının (a) UV₃₆₆ nm'de (b) Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları

Resim 4.9. *Corydalis triternata* Zucc.Resim 4.10. *Corydalis triternata* Zucc. yumruları

Ex-situ olarak Yalova Atatürk Bahçe Kültürleri Merkez Araştırma Enstitüsü arazisinde muhafaza edilen ve birden fazla saksısı bulunan *Corydalis* türlerinden uyku dönemine ait yumrularından (CO- kodlu) hazırlanan alkaloit ekstratlarının İTK analizinde en iyi ayırımın elde edildiği CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH (70:29:1) solvan sistemi kullanıldı.

Corydalis tauricola (CO-2, CO-35, CO-37), *C. wendelboi* subsp. *congesta* (CO-5, CO-16, CO-17) *C. wendelboi* subsp. *wendelboi* (CO-10, C-32, CO-36), *C. haussknechtii* (CO-47), *C. henrikii* (CO-54), *C. integra* (CO-15, CO-24), *C. paschei* (CO-49), *C. solida* subsp. *incisa* (CO-26), *C. solida* subsp. *solida* (CO-44) ve *C. triternata* (CO-31, CO-33) türlerine ait örneklerin alkaloit ekstratlarının kromatogramları Resim 4.11’ de verilmiştir.



CO-2 CO-35 CO-5 CO-10 CO-15 CO-16 CO-17 CO-24 CO-26 CO-31

CO-33 CO-31 CO-32 CO-36 CO-54 CO-37 CO-44 CO-47 CO-49

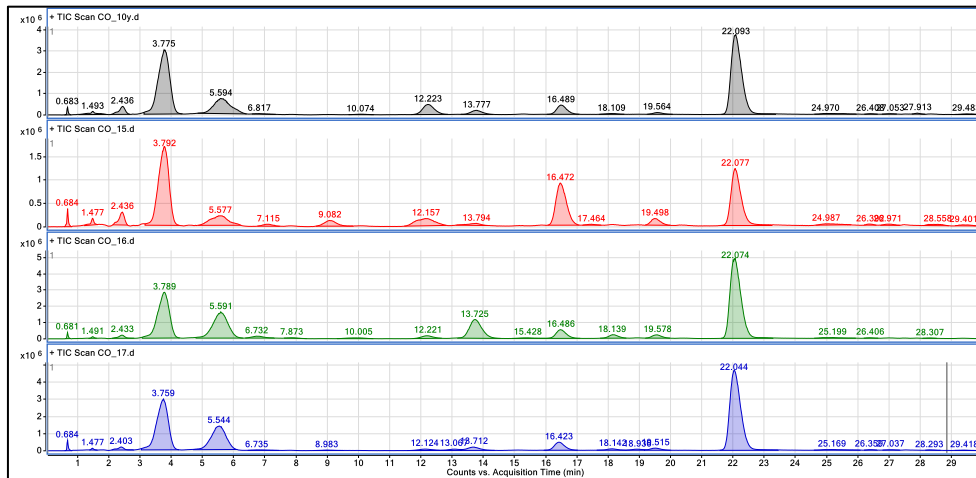
Resim 4.11. *Corydalis tauricola* (CO-2, CO-35, CO-37), *C. wendelboi* subsp. *congesta* (CO-5, CO-16, CO-17) *C. wendelboi* subsp. *wendelboi* (CO-10, C-32, CO-36), *C. haussknechtii* (CO-47), *C. henrikii* (CO-54), *C. integra* (CO-15, CO-24), *C. paschei* (CO-49), *C. solida* subsp. *incisa* (CO-26), *C. solida* subsp. *solida* (CO-44) ve *C. triternata* (CO-31, CO-33) yumrularından hazırlanan alkaloit ekstratlarının Dragendorff reaktifi ile renklendirilen İTK kromatogramları

Corydalis yumrularından hazırlanan alkaloit ekstralarının İTK kromatogramları (Bkz. Resim 4.11) karşılaştırıldığında, Rf değeri 0.5-0.9 olan alkaloitler açısından türler arasında benzerlik göstermesine rağmen, Rf değeri 0.1-0.5 olan alkaloitler yönünden farklılıklar bulunduğu tespit edildi. Bu ön değerlendirme bulgusunun teyidi için daha duyarlı metot olan LC-MS ile alkaloit ekstralarının incelenmesine karar verildi.

Diğer taraftan *Corydalis* yumrularından hazırlanan etanol ve alkaloit ekstralarının Çizelge 4.4 ve 4.5'teki % enzim inhibisyon verileri değerlendirildiğinde, alkaloit ekstralarının etanol ekstralarına oranla aktivitelerinin daha yüksek olduğu saptandı. Bu durum aktiviteden sorumlu bileşik veya bileşik gruplarının alkaloitlere ait olduğunu düşündürdü. Etanol ekstralarında de sulu etanolde çözünen kuaterner alkaloitlerin varlığına bağlı olarak bu ekstralarda de aktivite tespit edilmiştir. Aktivite yönlendirmeli izolasyon çalışmalarının alkaloit ekstralarında yapılmasına karar verildi.

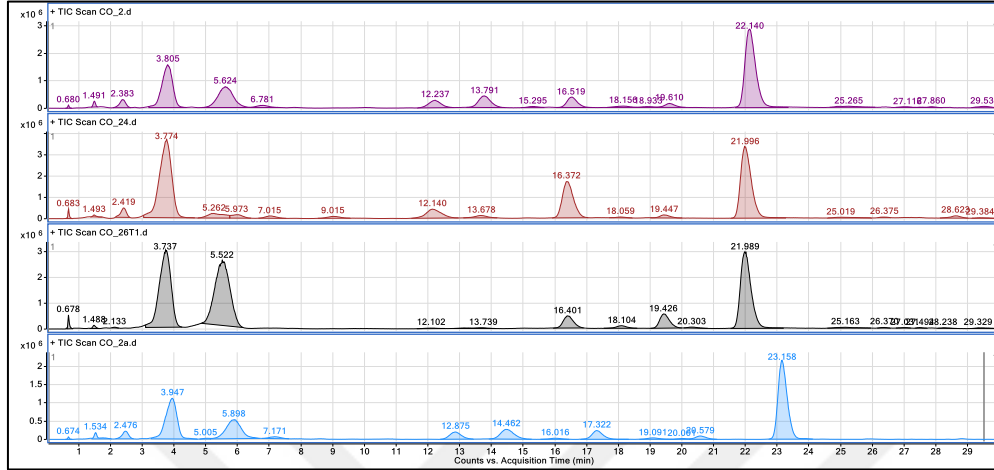
4.3.3. Sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (LC-MS) ile alkaloitlerin analizi

Corydalis türlerinden uyku dönemine ait yumrularından (CO- kodlu) aynı konsantrasyonda hazırlanan alkaloit ekstralarının LC-MS analizleri iyonizasyonun iyi olduğu pozitif iyon modunda incelendi. Ekstrelerin toplam iyon kromatogramları (TIC) Şekil 4.1-4.4'de verilmiştir. Kromatogramlarda retansiyon zamanları 3.78, 5.59 ve 22.04 olan alkaloitlerin ekstralarda bulunan sırasıyla M^+ 353, M^+ 369 ve M^+ 366 olarak belirlenen bileşiklere ait majör alkaloitler olduğu tespit edildi.



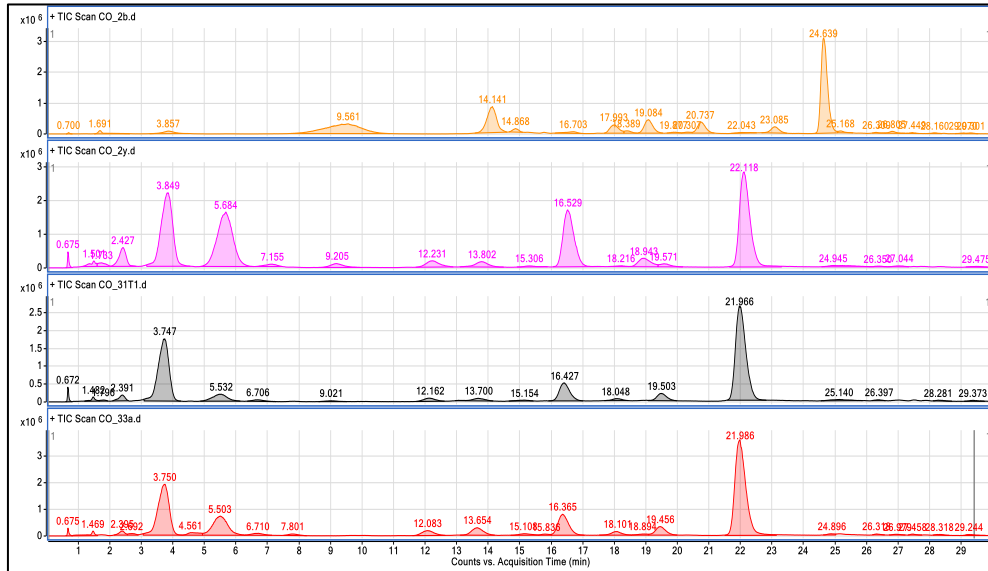
Şekil 4.1. a) *C. wendelboi* subsp. *wendelboi* (CO-10), b) *C. integra* (CO-15) c, d) *C. wendelboi* subsp. *congesta* (CO-16, CO-17) toplam iyon kromatogramları

Corydalis wendelboi subsp. *wendelboi* (Şek.4.1a) ile *C. wendelboi* subsp. *congesta* (Şek. 4.1 c,d) alt türleri ile *C. integra* 'nın (Şek.4.1b) aynı retansiyon zamanına sahip alkaloitleri içerdiği görüldü.



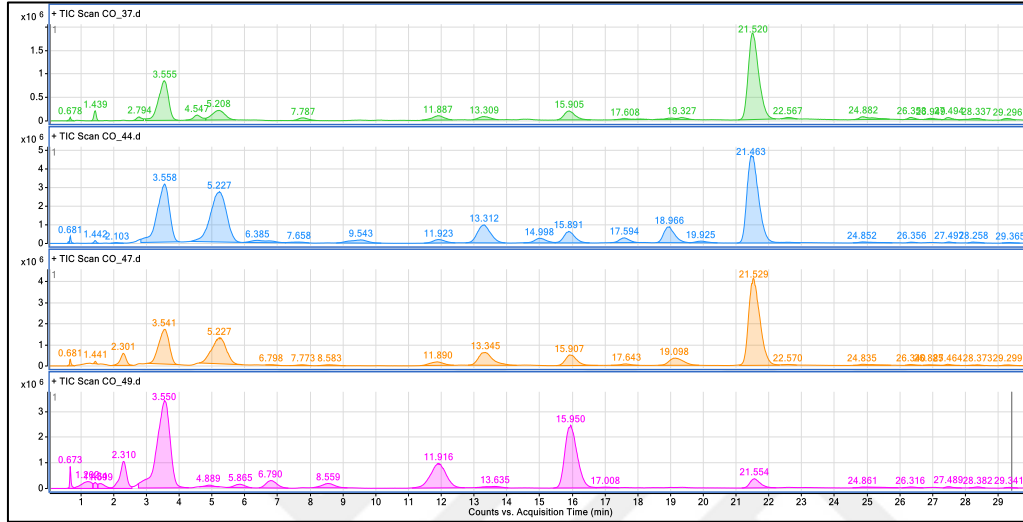
Şekil 4.2. a,d) *Corydalis tauricola* (CO-2), b) *C. integra* (CO-24), c) *C. solida* subsp. *incisa* (CO-26), toplam iyon kromatogramları

C. tauricola (Şek. 4.2a,d) ve *C. solida* subsp. *incisa*'nın (Şek.4.2c) da *C. integra* (Şek.4.2b) ile nitel olarak aynı olduğu belirlendi.



Şekil 4.3. a) *Corydalis henrikii* (CO-54), b) *C. wendelboi* subsp. *congesta* (CO-5), c,d) *C. triternata* (CO-31, CO-33) toplam iyon kromatogramları

C. triternata (Şek. 4.3c,d) nın *C. wendelboi* subsp. *congesta* (Şek. 4.3b) ile nitel olarak aynı olduğu, *C. henrikii* nin farklılık gösterdiği saptandı. *C. henrikii* örneği analizin mobil faz akış hızı azaltılarak tekrarlandığı kromatogramda da (Şek. 4.3a) diğer türlere göre belirgin nicel farklılıkların bulunduğu saptandı.



Şekil 4.4. a) *Corydalis tauricola* (CO-37), b) *C. solida* subsp. *solida* (CO-44), c) *C. haussknechtii* (CO-47), d) *C. paschei* (CO-49) toplam iyon kromatogramları

Corydalis tauricola (Şek.4.4a), *C. solida* subsp. *solida* (Şek. 4.4 b) ve *C. haussknechtii* (Şek.4.4c) ile aynı retansiyon zamanına sahip alkaloidleri taşıdığı halde; *C. paschei* (Şek. 4.4d)' nin nitel olarak diğerleri ile benzer olduğu fakat özellikle ekstraktlerdeki majör alkaloidler açısından nicel açıdan fark gösterdiği belirlendi.

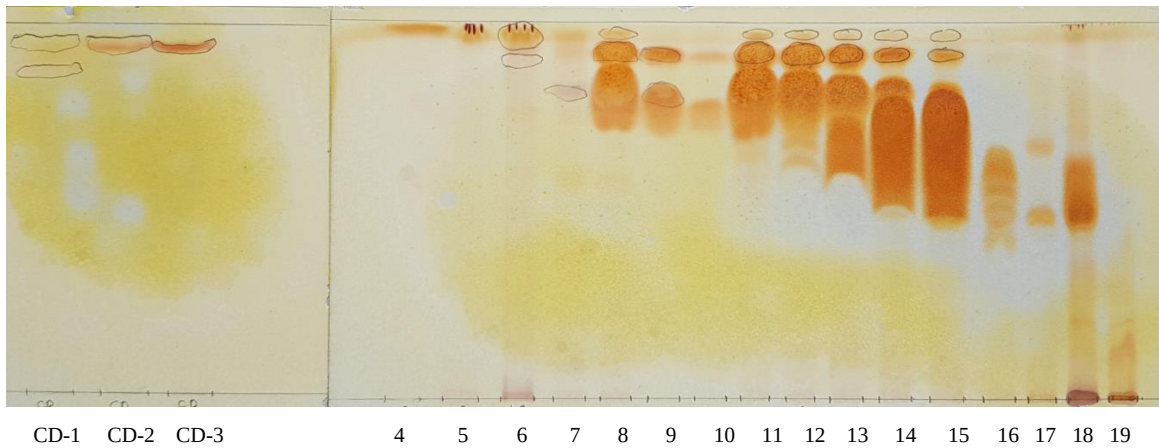
LC-ESI-QTOF-MS analizlerinde ayrılan alkaloidlerin kütle spektrumlarının değerlendirilmesi ile bunların molekül ağırlıklarından, yarıлма ürünlerinden alkaloid grupları ve kapalı formülleri tespit edildi (Kilic, Kaya, Aysal ve Şener, 2019, 2020). Ancak teşhisleri için NMR spektrofotometresi ile yapılarının tayin edilmesi gerektiğinden izolasyon işlemleri uygulandı.

4.4. *Corydalis* Türlerinde Aktivite Yönlendirmeli Fraksiyonlama ile Yapılan Analizler

4.4.1. Aktiviteden sorumlu alkaloitlerin izolasyonu ve saflaştırılması

Alkaloit ekstralarının İTK kromatogramları (Bkz. Resim 4.1-4.11) ve LC-MS analizlerine ait toplam iyon kromatogramları (Bkz. Şekil 4.1-4.4) incelendiğinde, türlerin nitel olarak benzerlik gösterdiği tespit edildi. Diğer taraftan Çizelge 4.5'te verilen AChE ve BChE inhibitör aktivitelere ait % inhibisyon değerlerinin de birbirine yakın olduğu belirlendi. *C. solida* subsp. *incisa* ve *C. triternata* alkaloit ekstralarının aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlarının LC-Q-TOF-MS analizlerinde kapalı formülleri belirlenen alkaloitler açısından da türler arasında fark bulunmadığı saptandı (Kilic ve diğerleri, 2019, 2020). Çizelge 4.5'teki aktivite sonuçları da göz önünde bulundurularak, aktiviteden sorumlu alkaloitlerin izole edilerek tam kimyasal yapılarının saptanması için, Çizelge 4.4 te verilen CO- kodlu 16 alkaloit ekstresi birleştirildi ve kolon kromatografisi ile ayırımları gerçekleştirildi. Preparatif İTK ve kristallendirme ile saflaştırıldı.

525 mg toplam alkaloit ekstresinden açık kolon kromatografisi sonucu elde edilen 133 fraksiyon İTK ile incelendi, benzer bileşikler içeren fraksiyonlar birleştirilerek toplam 19 ana fraksiyon (CD1-CD19) elde edildi (Bkz. Resim 4.12). (Solvan sistemi CH_2Cl_2 :MEOH:NH₄OH:70:29:1, Dragendorff reaktifi).



Resim 4.12. Kolon kromatografisi ile elde edilen CD fraksiyonlarına ait İTK kromatogramı (Solvan sistemi: CH_2Cl_2 :MeOH:NH₄OH ; 70:29:1, Belirteç: Dragendorff reaktifi)

CD1-CD19 fraksiyonlarının 2 mg/mL konsantrasyondaki (200 µg/mL final konsantrasyon) çözeltilerinde antikolinesteraz inhibitör aktiviteleri tayin edildi. AChE ve BChE % inhibisyon değerleri Çizelge 4.6 ve IC₅₀ µg/mL değerleri Çizelge 4.7'de verilmiştir.

Çizelge 4.6. Alkaloit ekstresinden kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonların (CD 1-CD 19) AChE ve BChE inhibitör etkileri (% İnhibisyon ± S.S.^a)

Fraksiyonlar	Asetilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu (%İnhibisyon ± S.S. ^a)	Bütirikolinesteraz Enzim İnhibisyonu (%İnhibisyon ± S.S. ^a)
	200 µg/mL ^b	200 µg/mL ^b
Toplam alkaloit ekstresi	91,229 ± 1,905****	85,217 ± 0,359****
CD 1	41,588 ± 0,561***	34,058 ± 6,614***
CD 2	33,232 ± 1,713***	25,178 ± 1,012***
CD 3	42,400 ± 1,215****	68,686 ± 0,622****
CD 4	84,130 ± 0,353****	86,220 ± 0,433****
CD 5	61,169 ± 0,071****	67,135 ± 3,540****
CD 6	72,218 ± 1,537****	68,463 ± 1,201****
CD 7	75,863 ± 1,939****	71,852 ± 1,893****
CD 8	92,726 ± 0,170****	67,412 ± 2,495****
CD 9	98,730 ± 0,106****	79,725 ± 0,961****
CD 10	92,975 ± 0,775****	76,020 ± 0,265****
CD 11	90,329 ± 1,318****	70,610 ± 0,983****
CD 12	94,603 ± 1,616****	73,449 ± 0,750****
CD 13	88,469 ± 1,071****	78,646 ± 0,875****
CD 14	94,006 ± 1,225****	94,919 ± 0,331****
CD 15	95,416 ± 0,245****	95,040 ± 0,384****
CD 16	92,668 ± 4,334****	92,466 ± 1,593****
CD 17	77,249 ± 1,820****	31,608 ± 1,751***
CD 18	53,448 ± 2,440****	20,972 ± 2,350***
CD 19	65,496 ± 1,515****	15,172 ± 2,328***
Galantamin ^c	97,212 ± 1,181****	91,164 ± 2,213****

^aStandart sapma(n=4), ^bFinal konsantrasyon, ^c1 mg/mL referans, *****(p<0,0001), ***(p<0,001), ***(p<0,01)

Çizelge 4.7. Alkaloit ekstresinden kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonların (CD1-CD 19) AChE ve BChE inhibitör etkileri (IC₅₀ µg/mL)

Fraksiyonlar	Asetilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu IC ₅₀ (µg/mL ^a)	Bütirilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu IC ₅₀ (µg/mL ^a)
Toplam alkaloit ekstresi	49,236 ± 2,457	1096,265 ± 74,123
CD 1	2631,667 ± 56,359	3322,667 ± 1384,263
CD 2	2782,0 ± 84,844	7046,500 ± 1231,073
CD 3	2482,333 ± 35,796	360,933 ± 48,877
CD 4	112,467 ± 8,065	378,900 ± 20,579
CD 5	420,167 ± 19,068	787,433 ± 47,258
CD 6	602,467 ± 19,454	923,733 ± 16,738
CD 7	441,133 ± 15,713	866,967 ± 43,755
CD 8	48,653 ± 2,959	1076,967 ± 82,451
CD 9	24,787 ± 0,220	949,0 ± 8,296
CD 10	15,083 ± 2,147	851,500 ± 1,400
CD 11	12,800 ± 1,943	840,800 ± 61,215
CD 12	33,0 ± 3,371	980,433 ± 39,464
CD 13	99,513 ± 8,689	721,867 ± 27,878
CD 14	34,970 ± 7,381	147,200 ± 8,321
CD 15	12,027 ± 2,310	148,350 ± 1,240
CD 16	62,633 ± 2,547	229,300 ± 11,722
CD 17	60,245 ± 1,578	3330,667 ± 250,155
CD 18	1666,0 ± 235,896	3167,667 ± 461,476
CD 19	1091,733 ± 82,989	3425,333 ± 243,270
Galantamin ^b	14,803 ± 0,914	64,873 ± 4,485

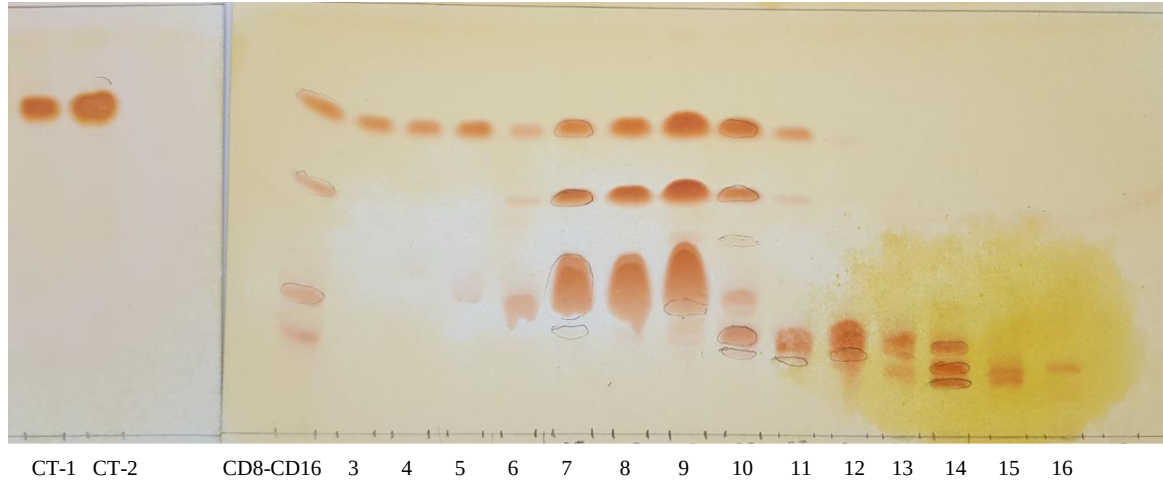
^a) %50 inhibisyon gösteren ortalama konsantrasyon ± standart sapma (n=3), ^b) 1mg/mL referans

- ✓ CD1–CD7 no’lu fraksiyonlarda antikolinesteraz aktiviteler çok yüksek olmamasına karşılık, bu fraksiyonlardaki bileşikleri de elde etmek amacıyla preparatif İTK ile ayırımları yapıldı.
- ✓ CD-1ve CD-2 no’lu fraksiyonlardan preparatif İTK ile CS-1 kodlu alkaloit saflaştırıldı (6.3 mg).
- ✓ CD-3 no’lu fraksiyondan preparatif İTK ile CS-2 kodlu alkaloit saflaştırıldı (3.7 mg).
- ✓ CD-4, CD-5 ve CD-6 no’lu fraksiyonlardan preparatif İTK ile CS-3 (2.8 mg) ve CS-4 (5.7 mg) kodlu alkaloitler saf olarak elde edildi.
- ✓ AChE ve BChE inhibitör aktiviteleri yüksek olan CD8-CD16 kodlu fraksiyonlar birleştirildi.

4.4.2. CD8-CD16 no’lu aktif fraksiyonlarda yapılan izolasyon ve saflaştırma işlemleri

Alkaloit ekstresinden elde edilen fraksiyonların İTK kromatogramı (Bkz. Resim 4.12) ve enzim inhibisyon verileri (Bkz. Çizelge 4.6 ve 4.7) değerlendirildiğinde, % 90 ve üzerinde

inhibisyon değerine sahip olan CD-8 ve CD-16 (A) arasındaki fraksiyonlar birleştirildi (478 mg), aktiviteden sorumlu alkaloitleri belirlemek amacıyla tekrar kolon kromatografisine uygulandı ve 65 alt fraksiyon elde edildi. İTK ile yapılan inceleme sonucuna göre benzer bileşikler içeren alt fraksiyonlar birleştirilerek 16 alt fraksiyonda toplandı (CT1-CT16) (Bkz. Resim 4.13).



Resim 4.13. Kolon kromatografisi ile elde edilen CT-alt fraksiyonlarına ait İTK kromatogramı (Solvan sistemi: $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$; 85:14:1, Belirteç: Dragendorff reaktifi).

4.4.3. CT kodlu aktif alt fraksiyonlarda bulunan alkaloitlerin saflaştırılması

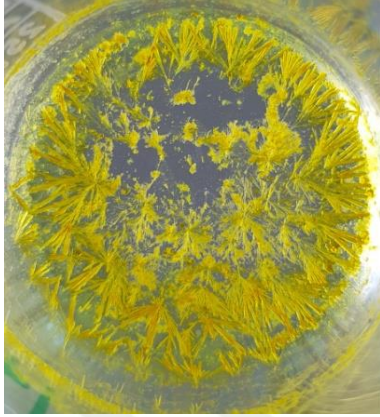
CT-1 ve CT-2 alt fraksiyonlarının yoğunlaştırılması ve metanolden kristallendirilmesi ile **CS-5** kodlu alkaloit (21.2 mg) beyaz amorf toz halinde elde edildi.

CT6-CT11 no'lu alt fraksiyonlara ayrı ayrı uygulanan preparatif İTK sonucu,

- Rf değeri 0.61 olan **CS-6** kodlu alkaloit (4.7 mg),
- Rf değeri 0.59 olan **CS-7** kodlu alkaloit (11.6 mg)
- Rf değeri 0.68 olan **CS-8** kodlu alkaloit (17.2 mg)

CT3-CT5 no'lu alt fraksiyonların yoğunlaştırılması ve metanolla yapılan kristallendirme işlemi sonucunda da Rf değeri 0.68 olan **CS-8** kodlu alkaloit (8.7 mg) beyaz iğnecikler halinde elde edildi.

- Rf değeri 0.33 olan **CS-9** kodlu alkaloit sarı renkli iğnecikler (8.1 mg)
- Rf değeri 0.31 olan **CS-10** kodlu alkaloit koyu sarı renkli amorf toz (29.4 mg)

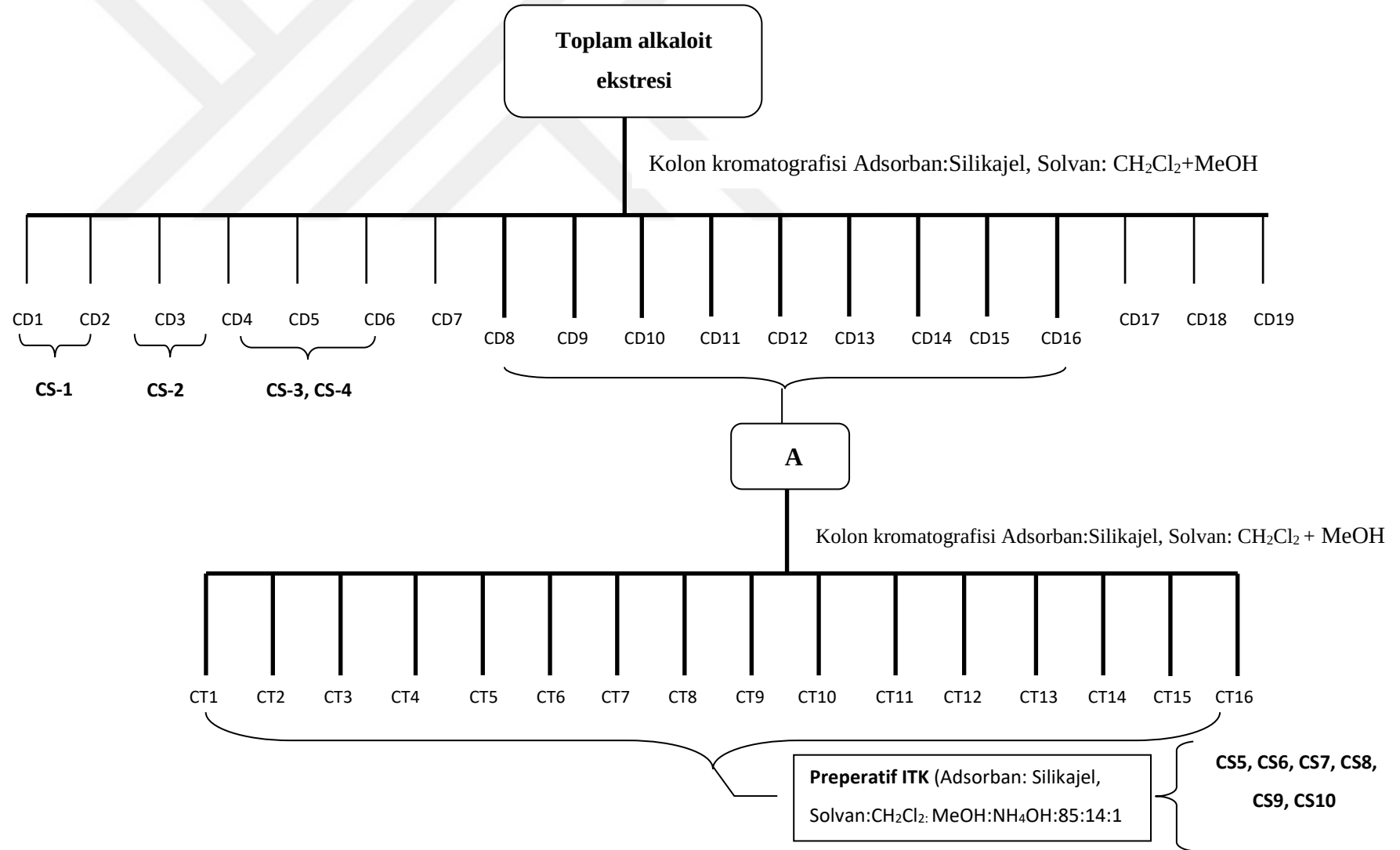


(a)



(b)

Resim 4.14. (a,b) Kristallendirme işlemi sonucunda elde edilen sarı renkli iğnecikler (CS-10)



Şekil 4.5. *Corydalis* yumrularından hazırlanan alkaloit ekstresinin aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama (AYF) işlemine ait genel şema

4.4.4. İzole edilen alkaloidlere ait enzim inhibisyonu bulguları

CD fraksiyonları ve CT alt fraksiyonlarından kristallendirme, preparatif İTK ve onu takiben yapılan kristallendirmeler sonucu CS kodu verilen 10 alkaloid elde edilmiştir. CS kodlu 10 alkaloidin AChE ve BChE % inhibisyonları ve IC₅₀ değerleri Çizelge 4.8 'de verilmiştir.

Çizelge 4.8. CS1-CS10 kodlu alkaloidlerin AChE ve BChE inhibitör etkiler (% İnhibisyon $\pm$ S.S.^a) ve IC₅₀ değerleri^b

Alkaloidler	Asetilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu (%İnhibisyon $\pm$ S.S ^a 200 μ g/mL ^c IC ₅₀ (μ g/mL) ^b	Butirilkolinesteraz Enzim İnhibisyonu (%İnhibisyon $\pm$ S.S ^a 200 μ g/mL ^c IC ₅₀ (μ g/mL) ^b
CS-1	20,005 $\pm$ 4,185*** IC ₅₀ = 3486,000 $\pm$ 295,224 μ g/mL	14,661 $\pm$ 2,542*** IC ₅₀ = --
CS-2	21,082 $\pm$ 2,145*** IC ₅₀ = 3939,000 $\pm$ 125,265 μ g/mL	81,684 $\pm$ 6,371**** IC ₅₀ = 58,593 $\pm$ 13,338 μ g/mL
CS-3	19,404 $\pm$ 5,302*** IC ₅₀ = 4208,000 $\pm$ 325,144 μ g/mL	82,816 $\pm$ 5,023**** IC ₅₀ = 106,433 $\pm$ 2,470 μ g/mL
CS-4	75,369 $\pm$ 0,419**** IC ₅₀ = 626,700 $\pm$ 8,600 μ g/mL	93,999 $\pm$ 0,108**** IC ₅₀ = 250,000 $\pm$ 7,015 μ g/mL
CS-5	66,535 $\pm$ 5,111**** IC ₅₀ = 1126,333 $\pm$ 88,670 μ g/mL	68,738 $\pm$ 2,486**** IC ₅₀ = 1016,933 $\pm$ 80,644 μ g/mL
CS-6	79,485 $\pm$ 7,785**** IC ₅₀ = 314,000 $\pm$ 18,438 μ g/mL	66,592 $\pm$ 3,334**** IC ₅₀ = 1240,667 $\pm$ 94,733 μ g/mL
CS-7	97,694 $\pm$ 2,536**** IC ₅₀ = 30,043 $\pm$ 2,066 μ g/mL	94,961 $\pm$ 0,668**** IC ₅₀ = 297,433 $\pm$ 25,727 μ g/mL
CS-8	27,370 $\pm$ 2,223*** IC ₅₀ = 3387,333 $\pm$ 191,171 μ g/mL	31,014 $\pm$ 3,242*** IC ₅₀ = 3638,500 $\pm$ 125,158 μ g/mL
CS-9	98,471 $\pm$ 0,654**** IC ₅₀ = 6,096 $\pm$ 1,081 μ g/mL	98,023 $\pm$ 1,120**** IC ₅₀ = 121,800 $\pm$ 1,015 μ g/mL
CS-10	98,555 $\pm$ 0,187**** IC ₅₀ = 12,907 $\pm$ 1,271 μ g/mL	92,683 $\pm$ 0,889**** IC ₅₀ = 251,767 $\pm$ 4,765 μ g/mL
Galantamin ^d	98,955 $\pm$ 0,124**** IC ₅₀ = 15,407 $\pm$ 0,914 μ g/mL	91,164 $\pm$ 2,213**** IC ₅₀ = 64,873 $\pm$ 4,485 μ g/mL

^a)Standart sapma, ^b) %50 inhibisyon gösteren ortalama konsantrasyon $\pm$ standart sapma (n=3),

^c)Final konsantrasyon, *****(p<0,0001), ***(p<0,001), **(p<0,01) ^d) 1mg/mL referans

- Aktivite gözlenmedi

CS 1-10 kodlu alkaloidlerin AChE ve BChE enzim inhibisyonlarının farklı konsantrasyonlardaki değerleri ile IC₅₀ verileri karşılaştırmalı olarak Çizelge 4.9 ve 4.10'da verilmiştir. Alkaloidlerin etkileri doza bağlı olarak azalmaktadır.

Çizelge 4.9. İzole edilen bileşiklere ait AChE enzim inhibisyon sonuçları

Bileşik	(% İnhibisyon $\pm$ S.S ^a)					
	500 μ g/mL ^b	125 μ g/mL ^b	31,25 μ g/mL ^b	7,8125 μ g/mL ^b	1,953125 μ g/mL ^b	IC ₅₀ μ g/mL ^b
CS 1	5,007 $\pm$ 0,519**	-	-	-	-	3486,000 $\pm$ 295,224
CS 2	-	-	-	-	-	-
CS 3	-	-	-	-	-	-
CS 4	44,135 $\pm$ 0,674***	18,388 $\pm$ 0,293***	5,186 $\pm$ 0,550**	-	-	626,700 $\pm$ 8,600
CS 5	27,885 $\pm$ 0,210***	6,507 $\pm$ 0,977**	-	-	-	1126,333 $\pm$ 88,670
CS 6	67,797 $\pm$ 0,354****	26,619 $\pm$ 1,621****	6,229 $\pm$ 0,068**	-	-	314,000 $\pm$ 18,438
CS 7	87,856 $\pm$ 0,050****	79,398 $\pm$ 0,604****	49,870 $\pm$ 1,609****	-	-	30,043 $\pm$ 2,066
CS 8	-	-	-	-	-	-
CS 9	96,072 $\pm$ 1,386****	88,255 $\pm$ 2,984****	76,578 $\pm$ 1,052****	51,632 $\pm$ 2,039****	33,411 $\pm$ 3,799***	6,096 $\pm$ 1,081
CS 10	95,931 $\pm$ 0,196****	85,295 $\pm$ 0,908****	71,069 $\pm$ 2,764****	38,043 $\pm$ 3,926****	-	12,907 $\pm$ 1,271
	1000 μ g/mL ^b	250 μ g/mL ^b	62,5 μ g/mL ^b	15,625 μ g/mL ^b	3,90625 μ g/mL ^b	
Galantamin ^c	98,955 $\pm$ 0,124****	98,041 $\pm$ 0,979****	84,724 $\pm$ 2,656****	52,457 $\pm$ 1,730****	11,595 $\pm$ 0,224***	15,407 $\pm$ 0,914

^astandart sapma(n=3 tekrarlı), ^bKuyucuktaki final konsantrasyon, ^c 1 mg/mL Referans, -: Etki gözlenmedi, ****(p<0,0001), *** (p<0,001), ** (p<0,01)

Çizelge 4.10. İzole edilen bileşiklere ait BChE enzim inhibisyon sonuçları

Bileşik	(% İnhibisyon $\pm$ S.S ^a)					
	500 μ g/mL ^b	125 μ g/mL ^b	31,25 μ g/mL ^b	7,8125 μ g/mL ^b	1,953125 μ g/mL ^b	IC ₅₀ μ g/mL ^b
CS 1	11,172 $\pm$ 2,876***	-	-	-	-	-
CS 2	76,571 $\pm$ 3,842****	69,217 $\pm$ 2,065****	35,226 $\pm$ 4,887***	-	-	58,593 $\pm$ 13,338
CS 3	73,005 $\pm$ 2,047****	64,036 $\pm$ 2,991****	20,908 $\pm$ 2,510***	-	-	106,433 $\pm$ 2,470
CS 4	68,070 $\pm$ 0,837****	30,701 $\pm$ 0,444***	9,536 $\pm$ 1,197***	-	-	250,000 $\pm$ 7,015
CS 5	31,702 $\pm$ 2,032***	7,569 $\pm$ 1,018**	-	-	-	1016,933 $\pm$ 80,644
CS 6	20,251 $\pm$ 1,514***	-	-	-	-	1240,667 $\pm$ 94,733
CS 7	59,157 $\pm$ 0,587****	30,993 $\pm$ 4,222***	6,414 $\pm$ 1,071**	-	-	297,433 $\pm$ 25,727
CS 8	10,186 $\pm$ 4,840***	-	-	-	-	3638,500 $\pm$ 125,158
CS 9	90,052 $\pm$ 0,622****	49,729 $\pm$ 0,843****	13,477 $\pm$ 1,860***	-	-	121,800 $\pm$ 1,015
CS 10	68,095 $\pm$ 0,123****	29,611 $\pm$ 0,904***	10,280 $\pm$ 3,933***	-	-	251,767 $\pm$ 4,765
	1000 μ g/mL ^b	250 μ g/mL ^b	62,5 μ g/mL ^b	15,625 μ g/mL ^b	3,90625 μ g/mL ^b	
Galantamin ^c	91,164 $\pm$ 2,213****	71,293 $\pm$ 2,791****	43,223 $\pm$ 3,224***	29,893 $\pm$ 1,331***	17,136 $\pm$ 2,985***	64,873 $\pm$ 4,485

^astandart sapma(n=3), ^bKuyucuktaki final konsantrasyon, ^cReferans, -: Etki gözlenmedi, ****(p<0,0001), *** (p<0,001), ** (p<0,01)

Çizelge 4.8'de verilen değerlendirmelere göre AChE inhibisyonları yönünden CS-7, CS-9 ve CS-10 kodlu alkaloidlerin referans ile aynı % inhibisyona; CS-4 ve CS-6 kodlu alkaloidlerin ise % 75 ve üzeri aktiviteye sahip olmaları nedeniyle bu alkaloidlerin de antikolinesteraz aktiviteden sorumlu oldukları saptandı.

BChE inhibisyonları açısından çizelge değerlendirildiğinde;

- ✓ CS-4, CS-7, CS-9 ve CS-10 kodlu alkaloidlerin referans ile aynı % inhibisyona,
- ✓ CS-2 ve CS-3 kodlu alkaloidlerin % 80 üzeri,
- ✓ CS-5 ve CS-6 kodlu alkaloidlerin % 60 üzeri inhibisyona sahip oldukları belirlendi.

CS-1 ve CS-8 kodlu alkaloidler her iki enzime karşı da çok zayıf etki göstermektedir.

Aktif olan alkaloidlerin teşhisini yapmak üzere spektroskopik yöntemlerden yararlanıldı.

4.5. Yapı Tayini Bulguları

4.5.1. AChE enzim inhibisyonu en yüksek olan alkaloidlerin (CS-7, CS-9 ve CS-10) teşhisi

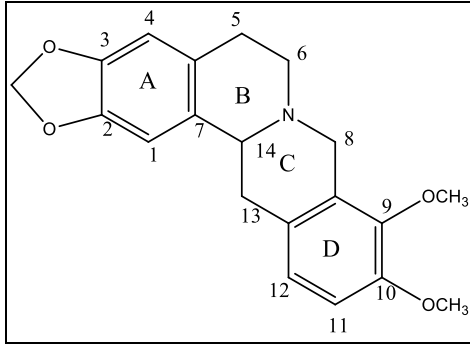
CS-7 kodlu alkaloid

EIMS 40 eV, m/z (rel. int.): 339 M⁺ (100) 338 (63.9), 324 (5.9), 322 (10.1), 308 (18.4), 174 (28.9), 164 (73.8), 149 (670.2).

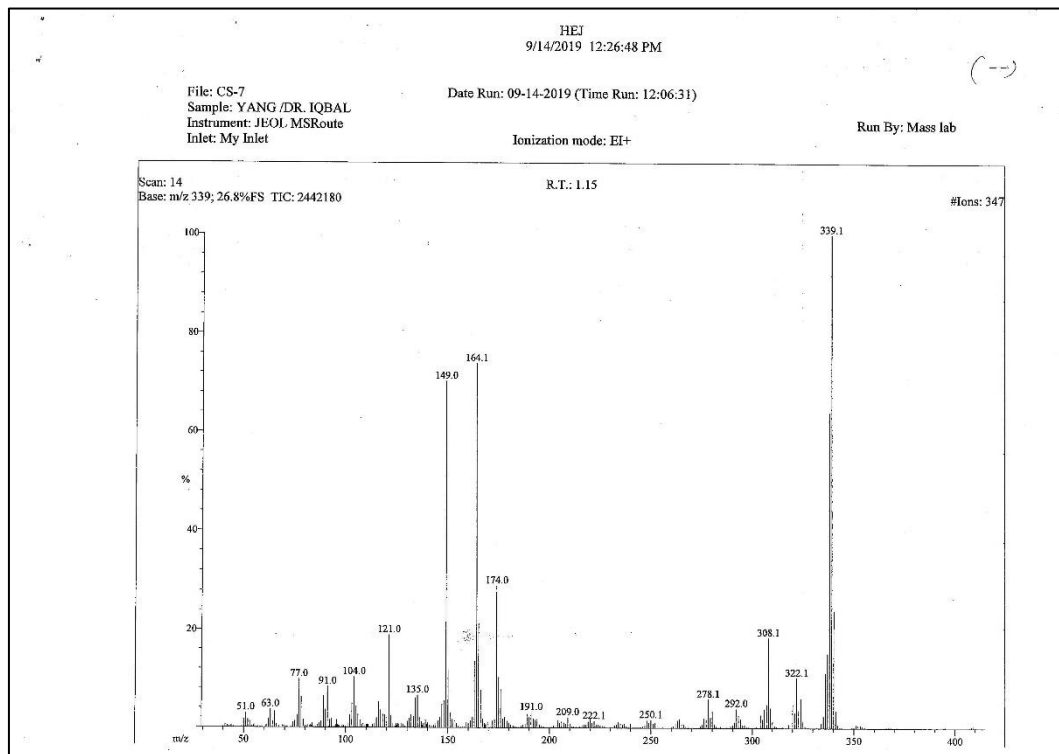
Kütle spektrumunda (Bkz. Şekil 4.7) belirlenen moleküler iyon, moleküler iyondan (–CH₄) ve iki CH₃ kaybı ile oluşan m/z 324 ve m/z 308 iyonları; m/z 324 ve 308 iyonlarından karbonil kaybı ile meydana gelen m/z 306 ve 280 iyonları tetrahidroprotoberberin grubu alkaloidlerin parçalanma ürünleri için karakteristiktir. Ayrıca moleküler iyondan RDA (Retro-Diels Alder) reaksiyonuna göre meydana gelen m/z 174 ve 164 AB ve CD halkalarına ait yarımla ürünlerine aittir. m/z 149 iyonu ise metil kaybını işaret etmekte ve dolayısıyla metoksil gruplarının D halkasında bulunduğunu doğrulamaktadır (Şener, 1986). Bileşiğin dötörometanol çözeltisinin ¹H-NMR spektrumunda (Bkz. Şekil 4.8) izlenen kimyasal kayma değerlerinden 5.91 ppm molekülde bir metilendioksi; 3.84 ve 3.83

ppm' lerdeki üçer protonluk singletler iki metoksil grubuna işaret etmektedir. Spektrumun aromatik protonlara ait bölgesinde görülen 4 protondan 6.95 ppm'deki dubletler orto konumundaki iki protona, 6.85 ve 6.34 ppm'deki iki singlet ise para konumundaki protonlara aittir. Spektrumda olefinik ve asetilenik protonların belirgin olmaması nedeniyle bileşiğin dötörokloroformdaki çözeltisinin 600 MHz NMR cihazında analizi tekrarlandı.

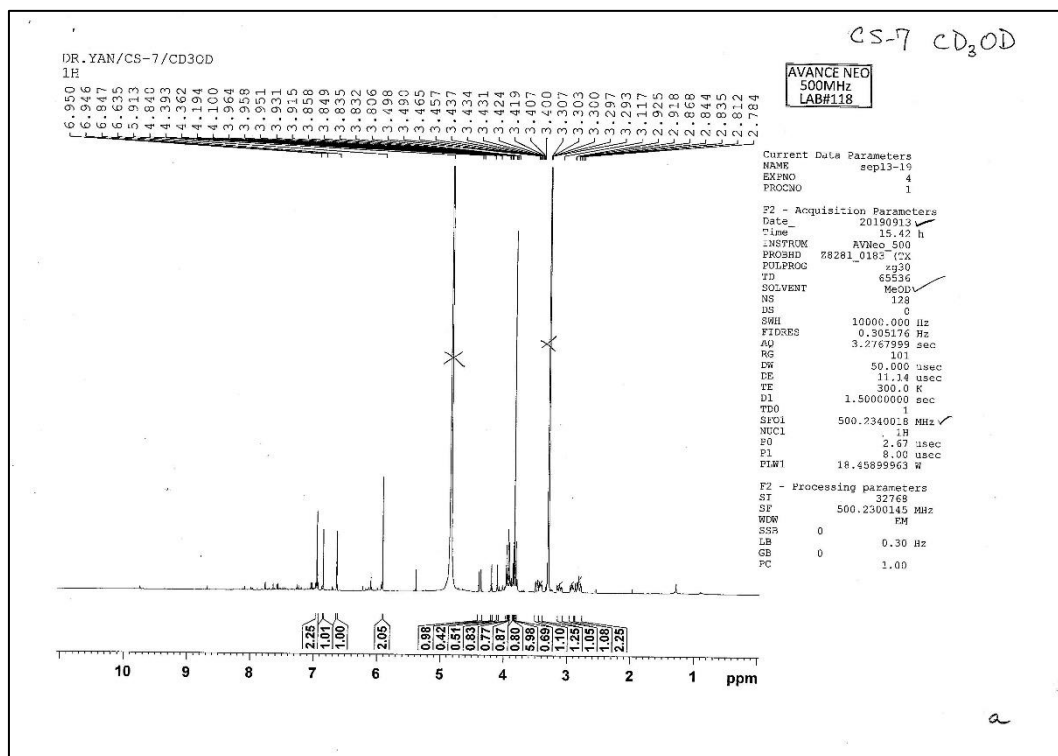
CS-7 kodlu alkaloidin dötörokloroform çözeltisinin tek ve iki boyutlu NMR spektrumları incelendiğinde; alkaloidin ^1H -NMR spektrumunda (Bkz. Şekil 4.9 a-c) izlenen kimyasal kayma değerlerinden 5.90 ppm molekülde bir metilendioksi; 3.84 ve 3.83 ppm lerdeki üçer protonluk singletler iki metoksil grubuna işaret etmektedir. Spektrumun aromatik protonlara ait bölgesinde görülen 4 protondan 6.85 ppm ($J=6.18$ Hz) ile 6.78 ppm ($J=6.06$ Hz) dubletler orto konumundaki iki protona (C-11H, C-12H), 6.70 ppm ve 6.58 ppm'deki iki singlet ise para konumundaki (C-1H, C-4H) protonlara aittir. Aşağı bölgede görülen 5.31'deki duplet bir proton (C-14H) daki protona ve 4.25 ppm, 3.95 ppm'deki dubletler ($J= 8.10$ Hz) C-8 deki CH_2 protonlarına ait olduğu belirlendi. 3.22 ppm'deki pikin integralinden iki protona karşı gelen dubletin ($J=12.60$ Hz) C-13 deki CH_2 protonlarını karakterize etmiştir. Spektrumun yukarı bölgesinde bulunan 2.66 ppm ve 2.86 ppm'deki multipletler izokinolin halkasında 5 ve 6. konumlardaki CH_2 protonlarına aittir. Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu, DEPT 135° ve DEPT 90° lerdeki spektrumlarından (Bkz. Şekil 4.10 a-e) molekülde 20 karbon atomunun bulunduğu; bunların 5 CH_2 , 5 CH , 2 CH_3 ve 8 protonuz karbon atomlarına ait olduğu tespit edildi. HSQC ve HMBC spektrumlarında (Bkz. Şek. 4.11 a-f), 6.85 ppm'deki protonun 123.89 ppm, 6.78 ppm'deki protonun 111.13 ppm, 6.70 ppm'deki protonun 105.49 ppm, 6.58 ppm deki protonun 108.44 ppm, 5.91 ppm'deki metilendioksi protonlarının 100.82 ppm'deki karbon atomlarına bağlıdır. 3.83 ppm'deki metoksil C atomunun 60.21ppm de, 3.84 ppm'deki metoksil C atomunun 55.88 ppm'de yer aldığı görülmektedir. CS-7 kodlu alkaloidin kütle spektrumunda görülen yarıлма ürünleri ve NMR spektral bulgularının literatürde tetrahidroprotoberberin grubu alkaloitlerden kanadin alkaloidi için verilen değerlerle örtüşmesi (Şener, 1986) üzerine CS-7 alkaloidi **KANADİN** olarak teşhis edilmiştir.



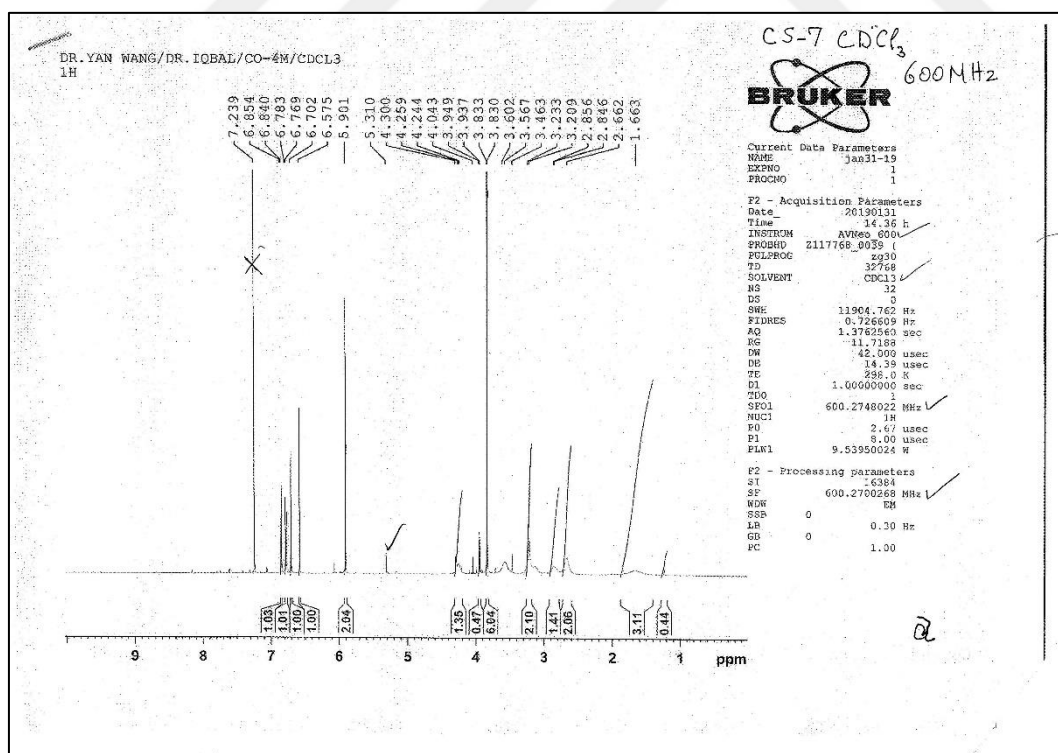
Şekil 4.6. Kanadin kimyasal formülü



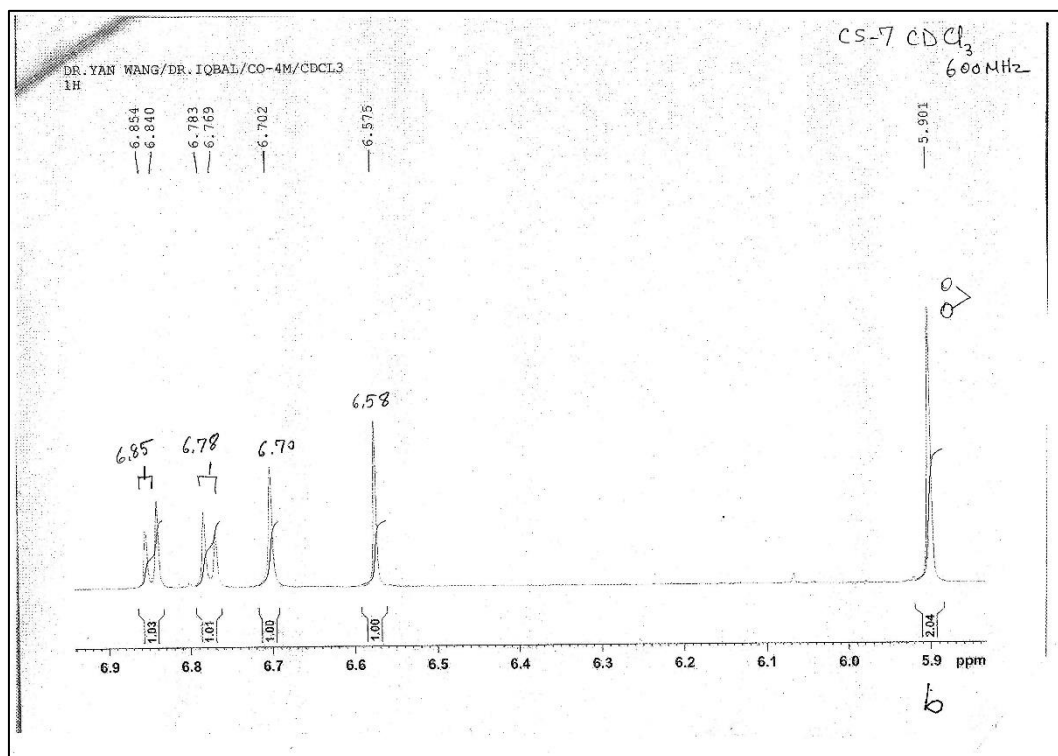
Şekil 4.7. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) EI kütle spektrumu



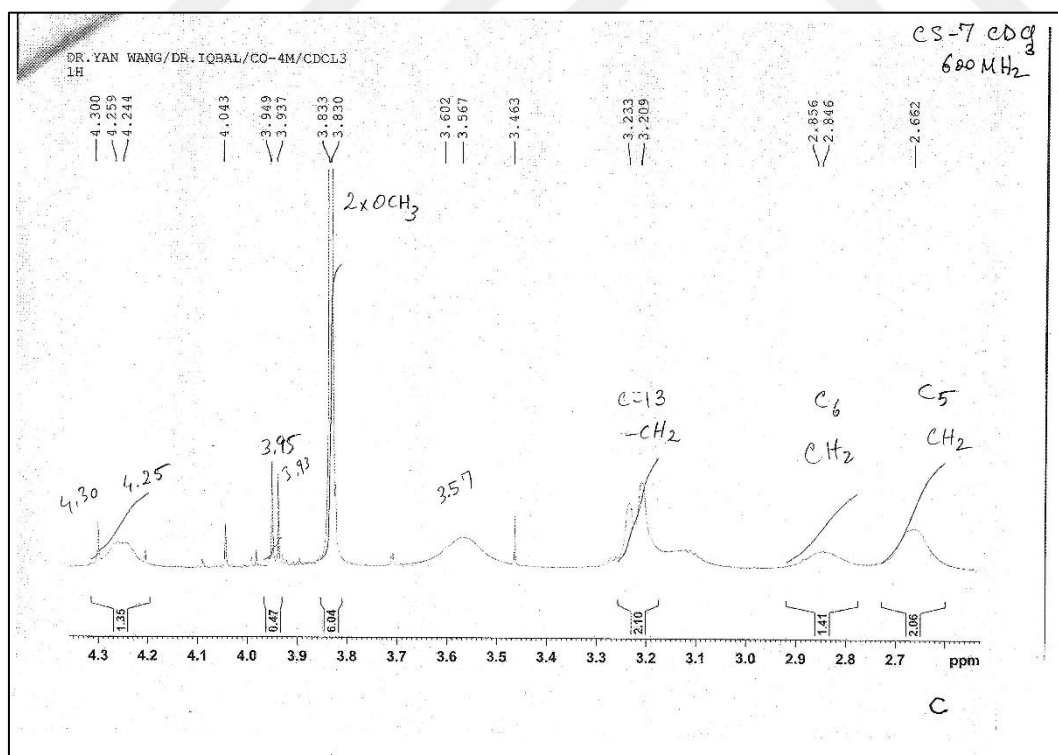
Şekil 4.8. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ¹H-NMR spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)



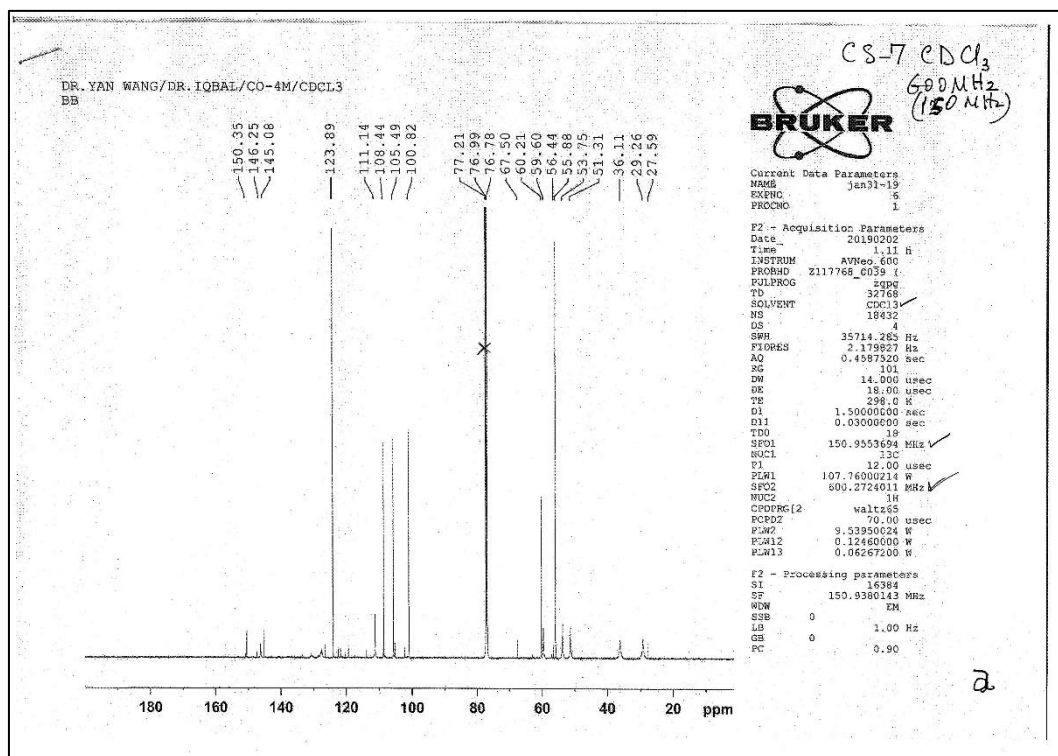
Şekil 4.9a. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃, 600 MHz)



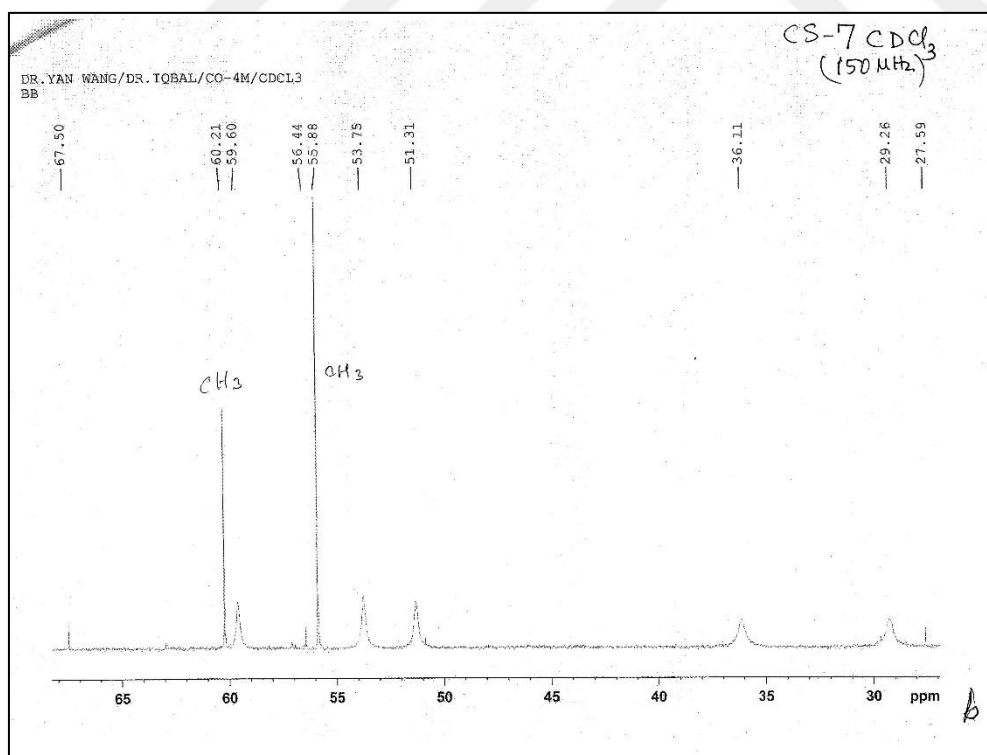
Şekil 4.9b. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ¹H-NMR spektrumu (5.9-6.9 ppm) (CDCl₃, 600 MHz)



Şekil 4.9c. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ¹H-NMR spektrumu (2.7-4.3 ppm) (CDCl₃, 600 MHz)

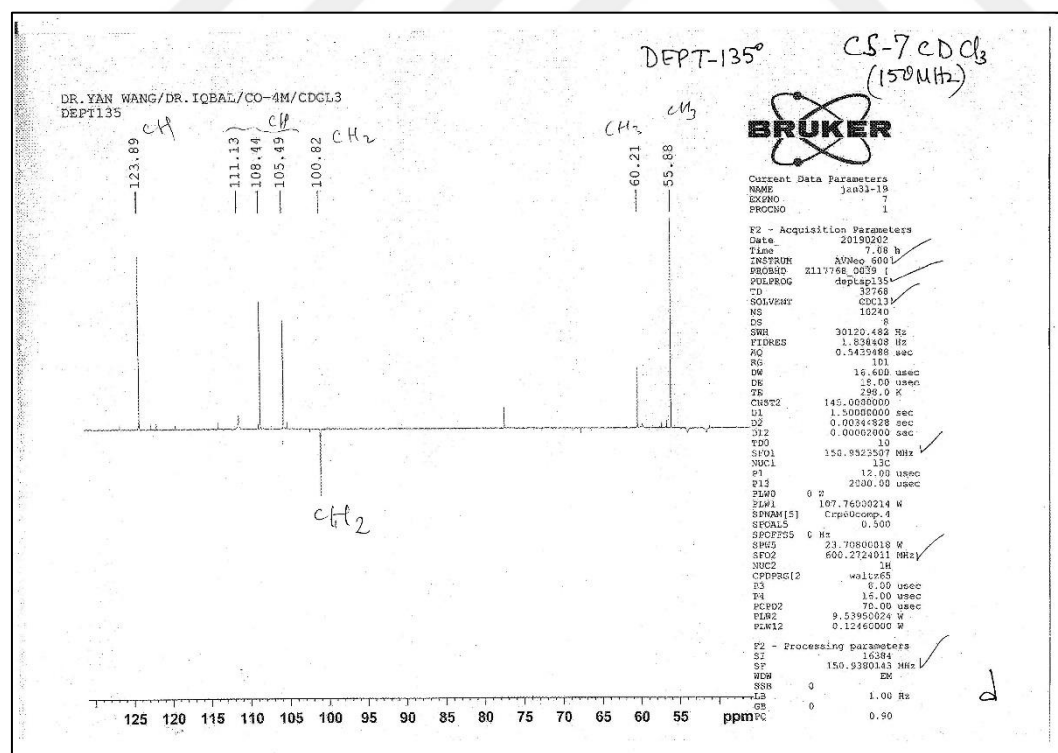


Şekil 4.10a. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃, 150 MHz)

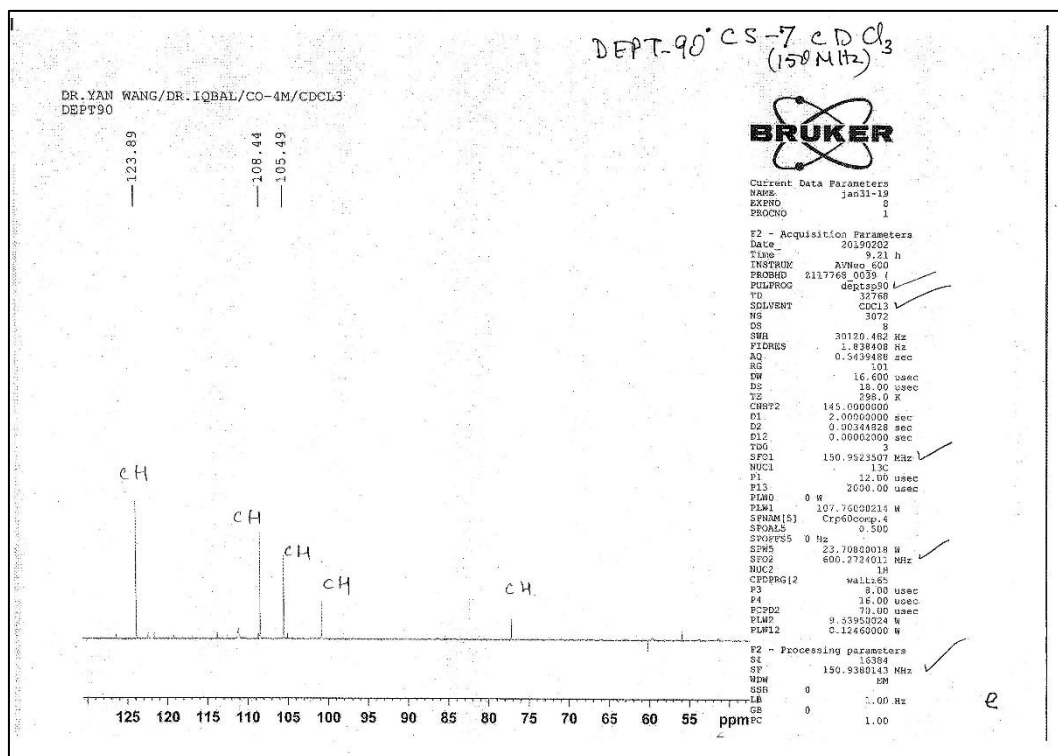


Şekil 4.10b. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ¹³C- NMRspektrumu (30-65 ppm) (CDCl₃, 150 MHz)

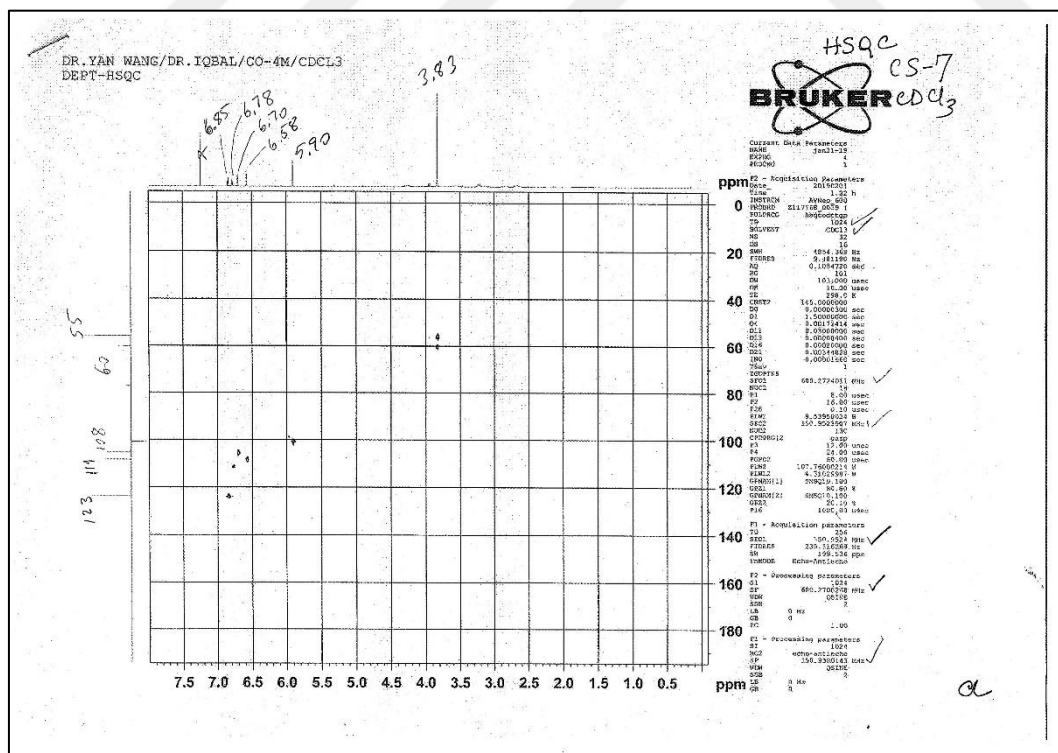
Şekil 4.10c. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ^{13}C -NMR spektrumu (105-150 ppm) (CDCl_3 , 150 MHz)



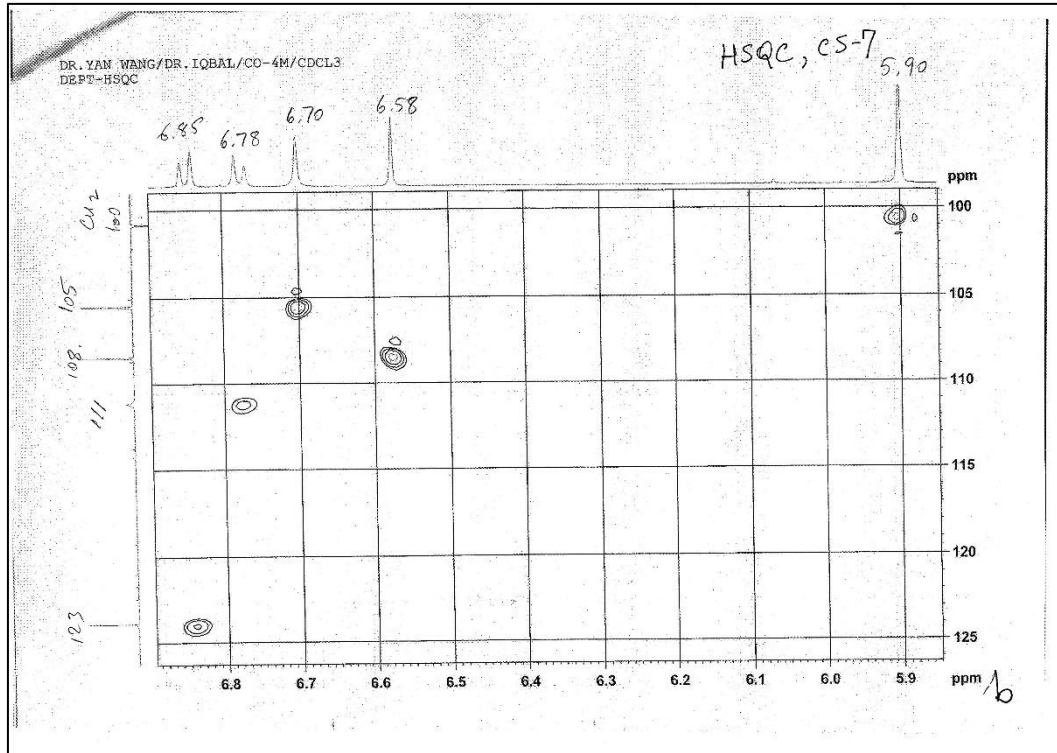
Şekil 4.10d. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ^{13}C -NMR- DEPT 135 spektrumu (CDCl_3 , 150 MHz)



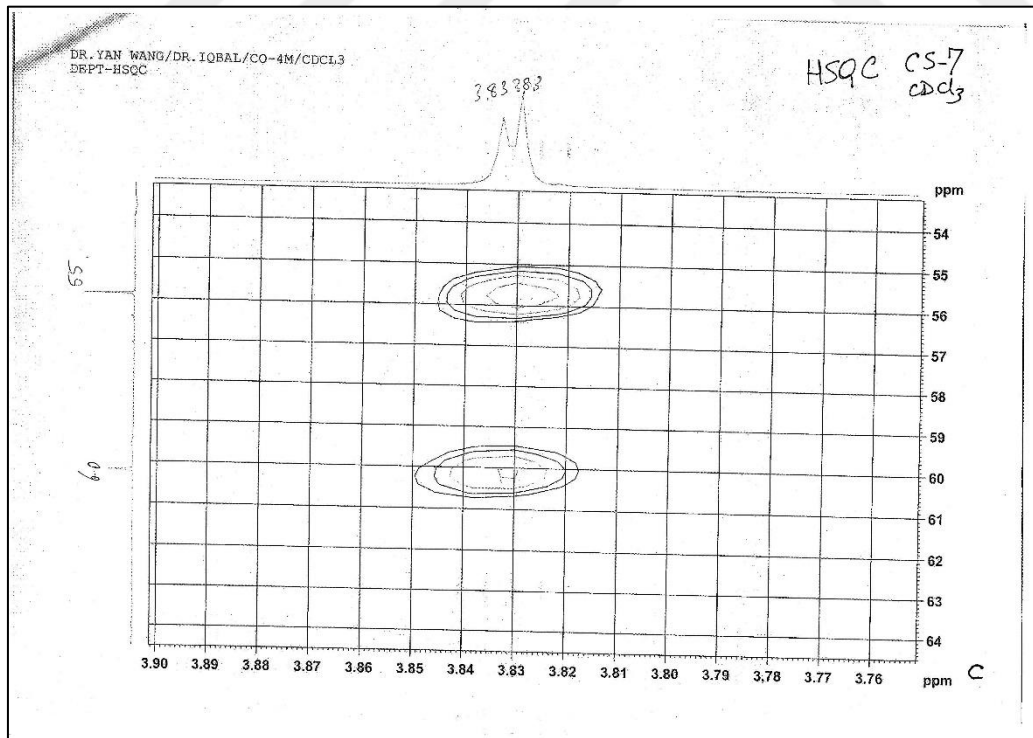
Şekil 4.10e. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) ¹³C-NMR- DEPT 90 spektrumu (CDCl₃, 150 MHz)



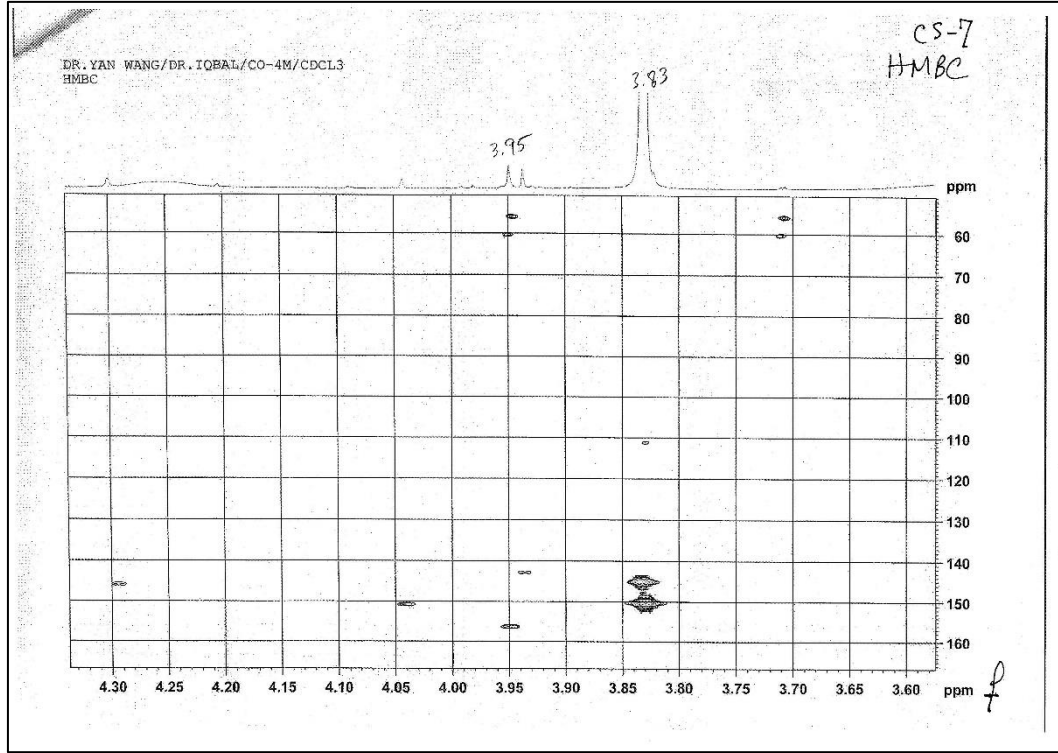
Şekil 4.11a. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) HSQC spektrumu (CDCl₃, 600 MHz, 150 MHz)



Şekil 4.11b. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) HSQC spektrumu (5.9-6.8 ppm) (CDCl₃, 600 MHz, 150 MHz)



Şekil 4.11c. CS-7 alkaloidinin (Kanadin) HSQC spektrumu (3.8-3.9 ppm) (CDCl₃, 600 MHz, 150 MHz)



Şekil 4.11f. CS-7 alkaloidinin (Kandarin) HMBC spektrumu (3.6-4.3 ppm) (CDCl_3 , 600 MHz, 150 MHz)

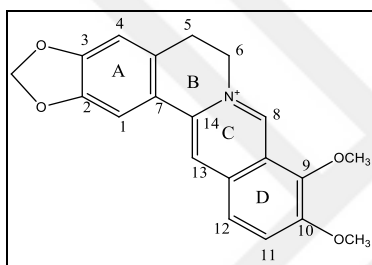
CS-9 kodlu alkaloit

EIMS 40 eV, m/z (rel. int.): 337 $\text{M}^+ + 1$ (2.1), 321 (96.1), 320 (57.2), 306 (40.4), 304 (25.6), 292 (42.0), 278 (100.0).

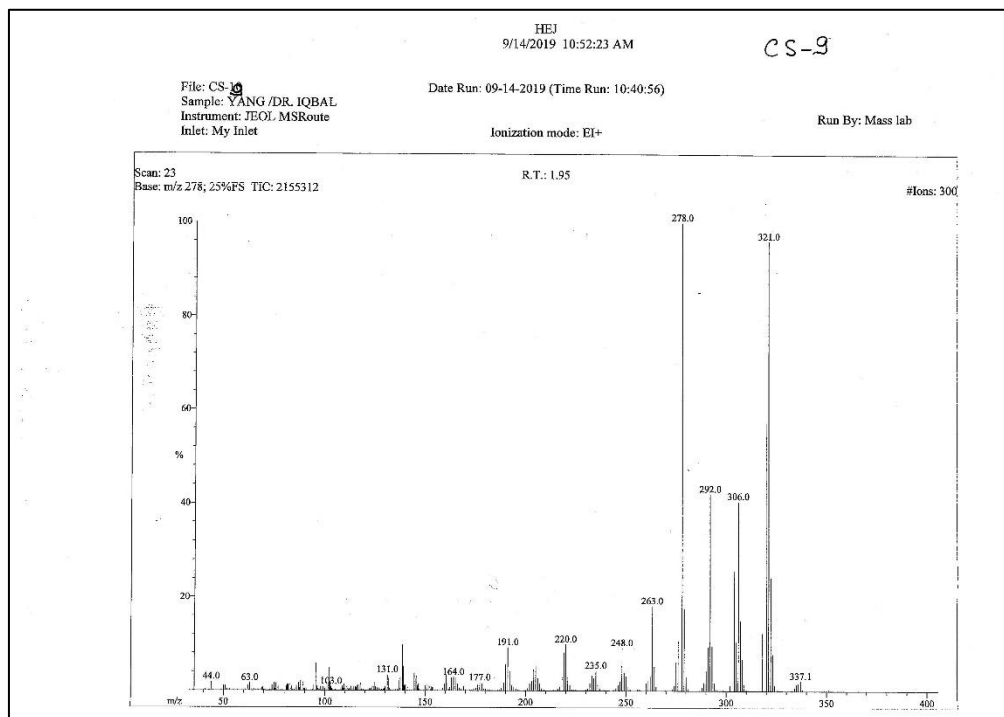
Kütle spektrumunda (Bkz. Şekil 4.13) belirlenen moleküler iyondan CH_3 , CH_4 , iki CH_3 ve CH_3OH kaybı ile oluşan m/z 321, 320, 306 ve 304 iyonları; moleküler iyondan CH_4 ve karbonil kaybı ile moleküler iyondan iki metil ve karbonil kaybı ile meydana gelen m/z 292 ve 278 iyonları protoberberin grubu alkaloitlerin parçalanma ürünleri için karakteristiktir (Mingqian, Jianxun, Lan ve Li, 2014). Bileşiğin sulu etanollü ekstrede de çözülmüş olması kuartern protoberberin türevi olabileceğini doğrulamaktadır. Bileşiğin dötörometanol çözeltisinin ^1H -NMR spektrumunda (Bkz. Şekil 4.14 a-d) izlenen kimyasal kayma değerlerinden 6.09 ppm molekülde bir metilendioksi; 3.30 ve 3.31 ppm'lerdeki üçer protonluk singletler iki metoksil grubuna işaret etmektedir. Spektrumun aşağı bölgesinde bulunan 9.76 ppm'deki singlet (C-8H), 8.67 ppm'deki singlet (C-13H) protonlarını; aromatik protonlara ait bölgesinde görülen 4 protondan 8.10, 7.98 ppm'deki dubletler orto konumundaki iki protona, 7.63 ve 6.95 ppm'deki iki singlet ise para konumundaki

protonlara aittir. 4.92 ve 3.25 ppm'deki tripletler izokinolin halkasındaki 5 ve 6. konumlardaki ikiyeşer protonlar için karakteristiktir. Aşağı bölgeye doğru kayma gösteren 4.21 ve 4.09 ppm'deki üçer protona karşı gelen singletler D halkasındaki iki metoksil grubuna işaret etmektedir.

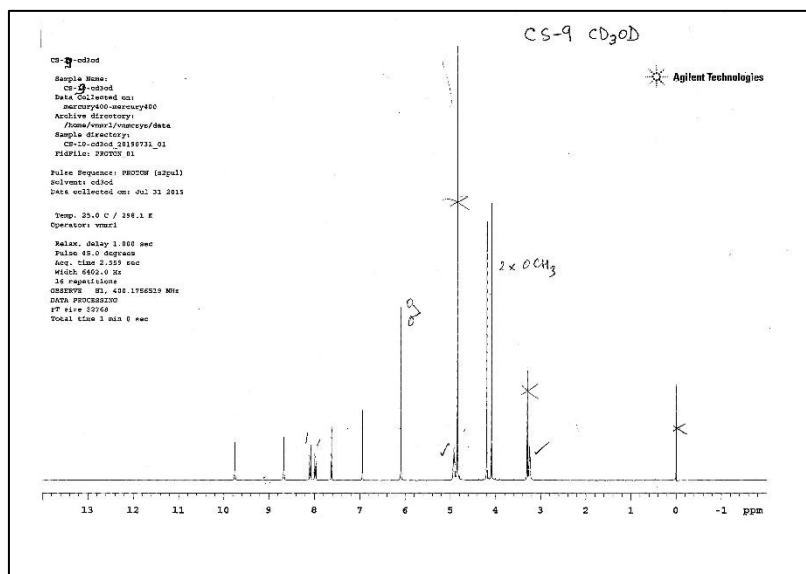
Kütle ve ^1H -NMR spektrumundaki bulguların literatürde kuarterner protoberberin grubu alkaloitlerden berberin alkaloidi için verilen değerlerle örtüşmesi (Şener ve Temizer, 1988) ve referans olarak temin edilen berberin ile LC-QTOF-MS analizinde de aynı moleküler iyon ve parçalanma ürünlerini vermesi nedeniyle CS-9 alkaloidi **BERBERİN** olarak tanımlanmıştır.



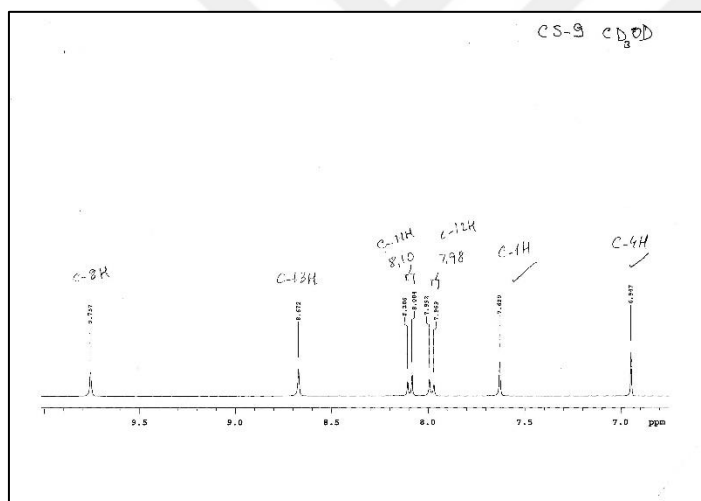
Şekil 4.12. Berberin kimyasal formülü



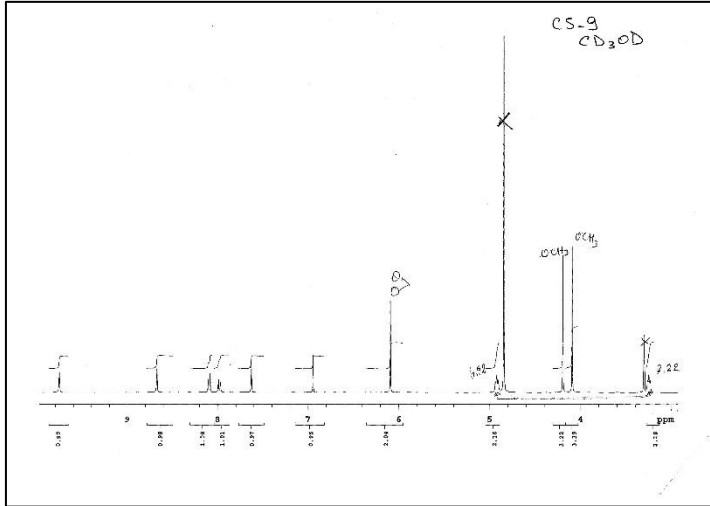
Şekil 4.13. CS-9 alkaloidinin (Berberin) EI kütle spektrumu



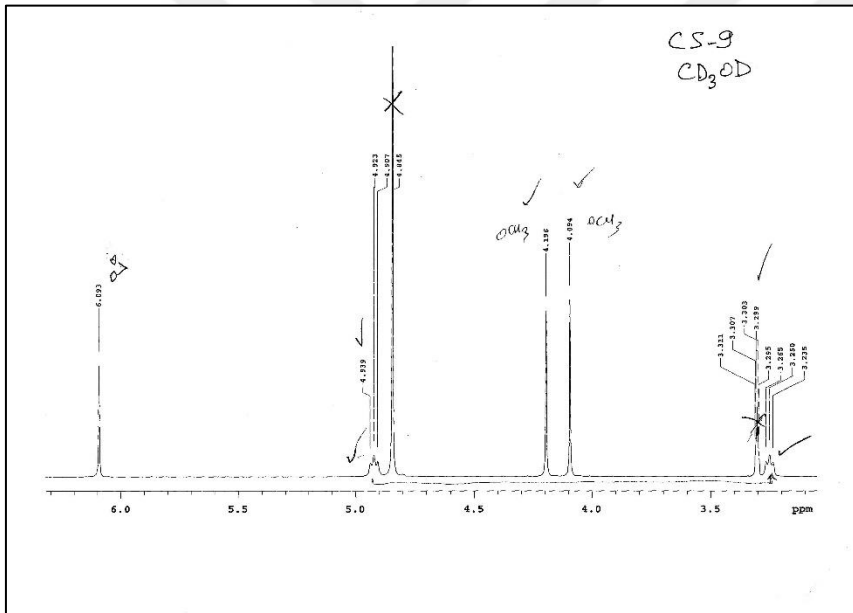
Şekil 4. 14a. CS-9 alkaloidinin (Berberin) ¹H-NMR spektrumu (CD₃OD, 400 MHz)



Şekil 4.14b. CS-9 alkaloidinin (Berberin) ¹H-NMR spektrumu (7.0-9.5 ppm) (CD₃OD, 400 MHz)



Şekil 4.14c. CS-9 alkaloidinin (Berberin) ¹H-NMR spektrumu (3.0-10.0 ppm) (CD₃OD, 400 MHz)



Şekil 4.14d. CS-9 alkaloidinin (Berberin) ¹H-NMR spektrumu (3.0-6.3 ppm) (CD₃OD, 400 MHz)

CS-10 kodlu alkaloit

LC-QTOF-MS: 10 eV/366.1708 (M⁺);

20eV/366.1705, 351.1430, 322,1441;

40eV/350.1389, 336.1233, 323.012, 308.1288, 292.0967, 278.024, 264.1034, 236.1115.

Bileşiğin LC-MS ile analizinde 22.20 dakikada görülen pik, alkaloit ekstrelerinde de bulunan majör bileşik ile aynı retansiyon zamanına sahiptir. Bu bileşiğin LC-QTOF/MS analizinde 10, 20 ve 40 eV'lerdeki spektrumları alındığında; moleküler iyonun m/z 366 (M^+) olduğu tespit edildi (Bkz. Şekil 4.16) Moleküler iyondan CH_4 kaybı ile oluşan m/z 350.1393; moleküler iyondan iki metil ayrılması ile teşekkül eden m/z 336.1237 ve bunlardan karbonil kaybı ile oluşan m/z 322.1433 ve 308.1289 iyonları protoberberin grubu alkaloitlerin parçalanma ürünleri için karakteristiktir (Mingqian ve diğerleri, 2014). Bileşiğin sulu etanollü ekstrede çözünmüş olması da kuarterner protoberberin türevi olabileceğini doğrulamaktadır.

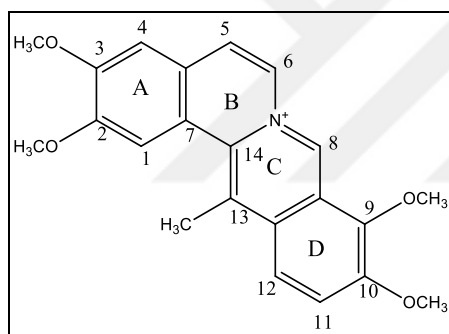
Bileşiğin dötörometanol çözeltisinin 1H -NMR spektrumunda (Bkz. Şekil 4.17 a,b,c) izlenen kimyasal kayma değerlerinden 4.21, 4.12, 3.96 ve 3.92 ppm'lerdeki üçer protonluk singletler molekülde dört metoksil grubunun varlığına işaret etmektedir. Spektrumun aşağı bölgesinde bulunan 9.78 ppm'deki singlet (C-8H), 8.16 ppm'deki dublet-dublet ($J=10.65$ Hz) orto konumundaki iki protona (C-11H, C-12H), 7.39 ve 7.13 ppm' deki iki singlet ise para konumundaki protonlara (C-1H, C-4H) aittir. 3.03 ppm' de ise bir metil grubuna ait singlet (C-13 CH_3) görülmektedir. Bileşiğin dötörokloroform çözeltisinin 1H -NMR spektrumunda (Bkz. Şekil 4.18) izlenen kimyasal kayma değerleri de dötörometanoldeki spektrumdaki kimyasal kayma değerleri ile örtüşmektedir. Ancak dötörometanolde metanol piki ile aynı yerde (4.85 ppm) bulunan CH_2 protonları dötörokloroform çözeltisindeki spektrumda 5.23 ppm'de (C-6) da daha belirgin olarak görülmüştür. Böylece 3.25 ve 5.23 ppm'lerde görülen tripletler izokinolin alkaloitlerinde B halkasında 5 ve 6. konumlardaki CH_2 protonları için karakteristik olan protonları işaret etmektedir.

Bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumunda kaydedilen 22C atomunun ^{13}C -DEPT-135° analizi ile 2 metilen (C-5, C-6), 5 metil (C-1, C-4, C-11, C-12, C-8) ve 5 metil (C-2, C-3, C-9, C-10, C-13) grubunun bulunduğunu gösterdi (Bkz. Şekil 4.19 a-e). Böylece ^{13}C -NMR spektrumundaki 10 kimyasal kayma değerinin de proton taşımayan C atomlarına ait olduğu tespit edildi. ^{13}C -DEPT-90° ölçümü de 144.92, 127.23, 121.99, 115.03, 112.01 ppm'deki kimyasal kayma değerlerinin 5 metil karbonuna ait olduğunu doğruladı.

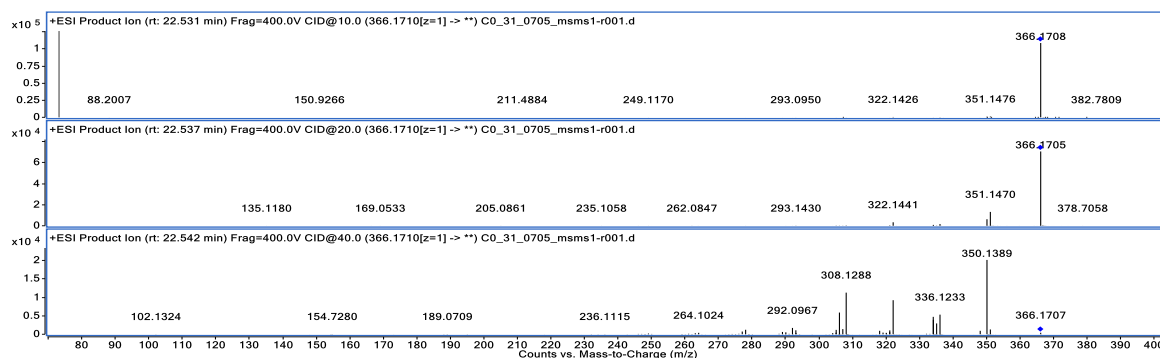
Bileşiğin HSQC spektrumunda (Bkz. Şek. 4.20 a,b) 9.78 ppm'deki protonun 144.92 ppm' deki C atomuna (C-8), 8.16 ppm'deki protonların 121.99 ve 127.23 ppm'deki C atomlarına (C-11, C-12), 7.39 ppm'deki protonun 115.03 ppm deki C atomuna (C-1), 7.13 ppm'deki

protonun 112.01 ppm'deki C atomuna (C-1) bağılı olduğu; C-9 (149.36 ppm)' a bağılı 4.21 ppm'deki metoksil grubunun C atomunun 62.60 ppm'de, C-10 (152.97 ppm)' a bağılı 4.12 ppm'deki metoksil grubunun C atomunun 57.54 ppm'de, C-2 (146.18 ppm)'ye bağılı 3.96 ppm'deki metoksil grubunun C atomunun 56.68 ppm ve C-3 (151.78 ppm)'e bağılı 3.92 ppm'deki metoksil grubunun C atomunun 57.10 ppm'de kimyasal kayma değerlerine sahip olduğu görüldü. 4.85 ppm'deki metilen protonlarının 58.75 ppm'deki C atomuna, 3.25 ppm'deki metilen protonlarının da 28.68 ppm'deki C atomuna bağılı oldukları belirlendi. 3.03 ppm'deki metil grubuna ait C atomunun ise 18.22 ppm kimyasal kayma değerine sahip olduğu saptandı.

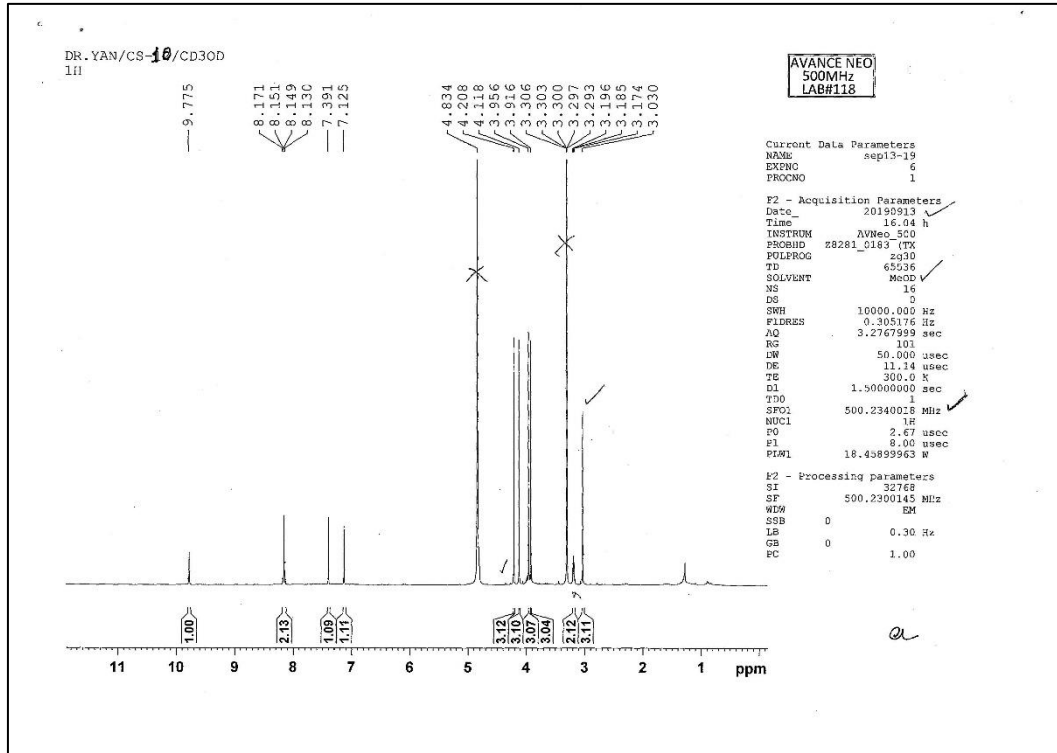
Bileşiğin HSQC spektrumunda gösterdiği korelasyonların literatürde (Mingqian ve diğerleri, 2014) protoberberin grubundan dehidrokoridalin ile uyumlu olması nedeniyle CS-10 kodlu alkaloid **DEHİDROKORİDALİN** olarak teşhis edildi.



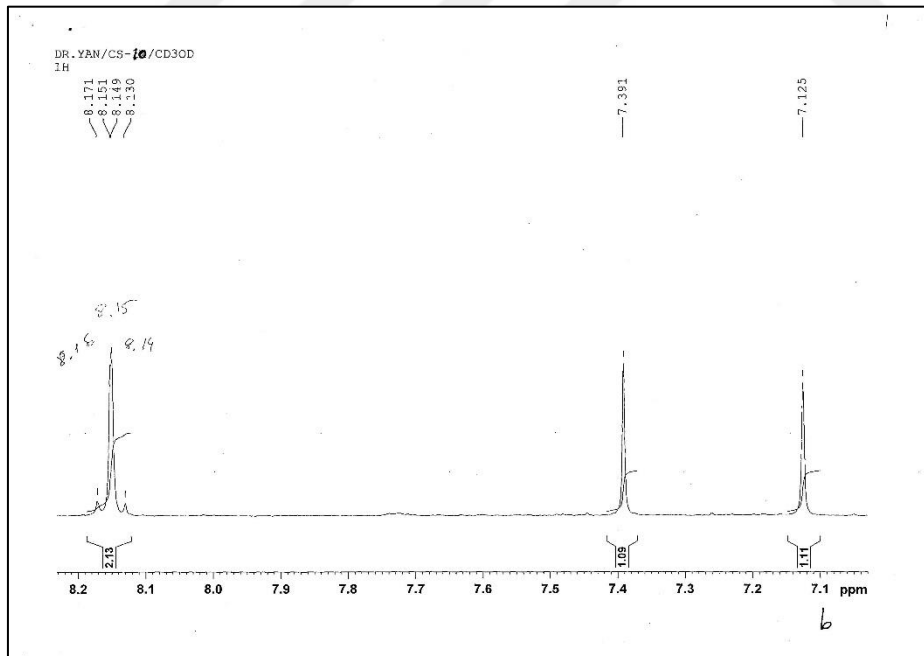
Şekil 4.15. Dehidrokoridalin kimyasal formülü



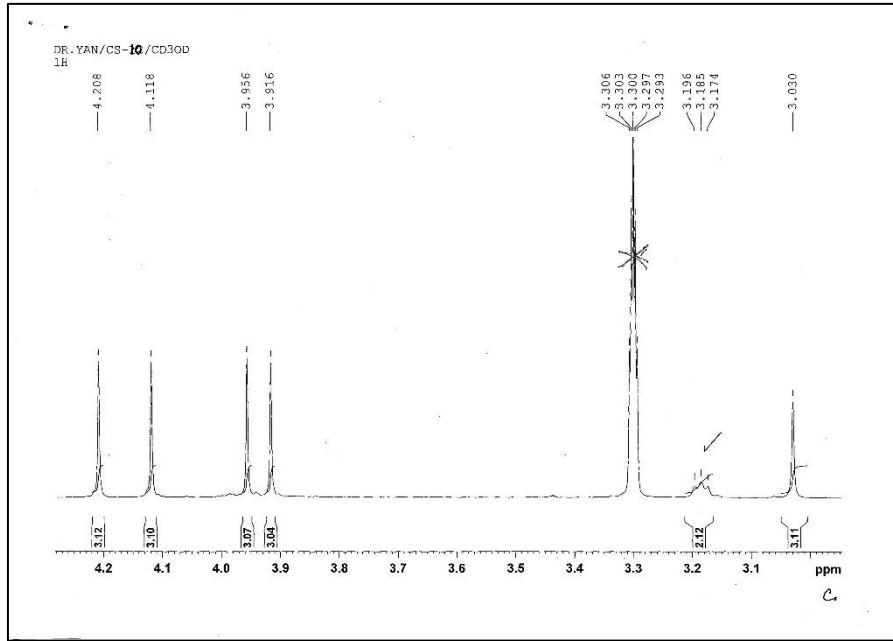
Şekil 4.16. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) EI kütle spektrumu



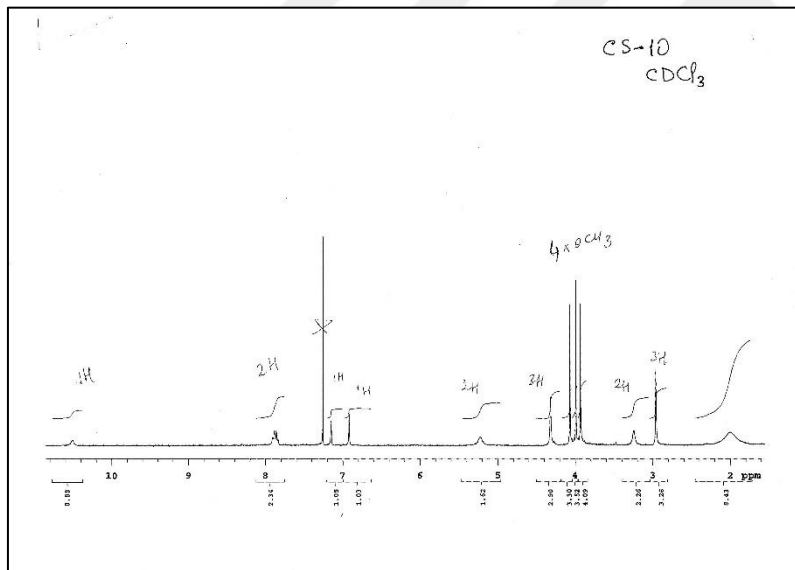
Şekil 4.17a. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^1H -NMR spektrumu (500 MHz, CD_3OD)



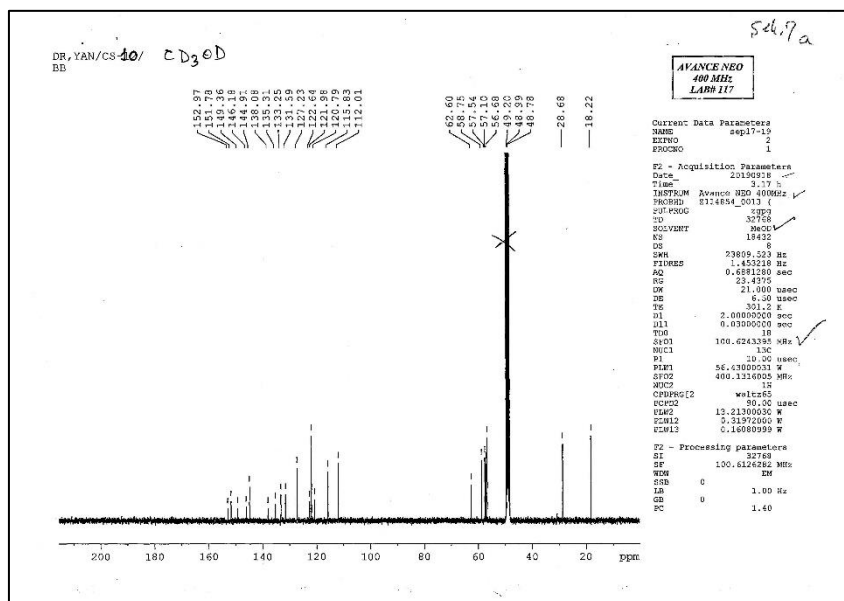
Şekil 4.17b. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^1H -NMR spektrumu (7.1-8.2 ppm) (500 MHz, CD_3OD)



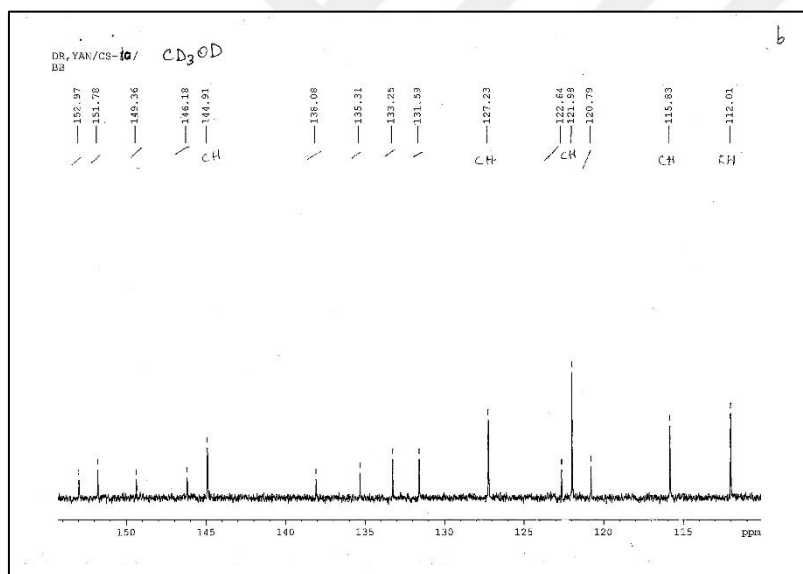
Şekil 4.17c. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^1H -NMR spektrumu (3.0-4.2 ppm) (500 MHz, CD_3OD)



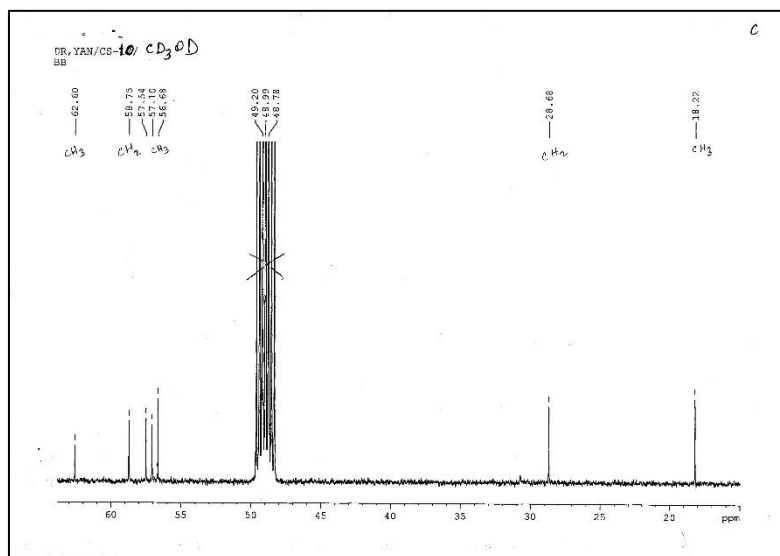
Şekil 4.18. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^1H -NMR spektrumu (500 MHz, CDCl_3)



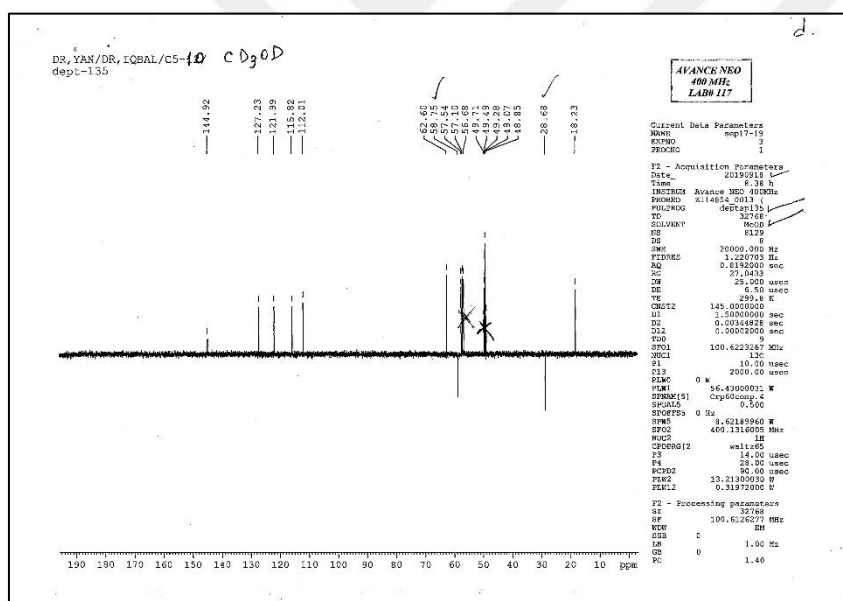
Şekil 4.19a. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^{13}C -NMR, spektrumu (100 MHz, CD_3OD)



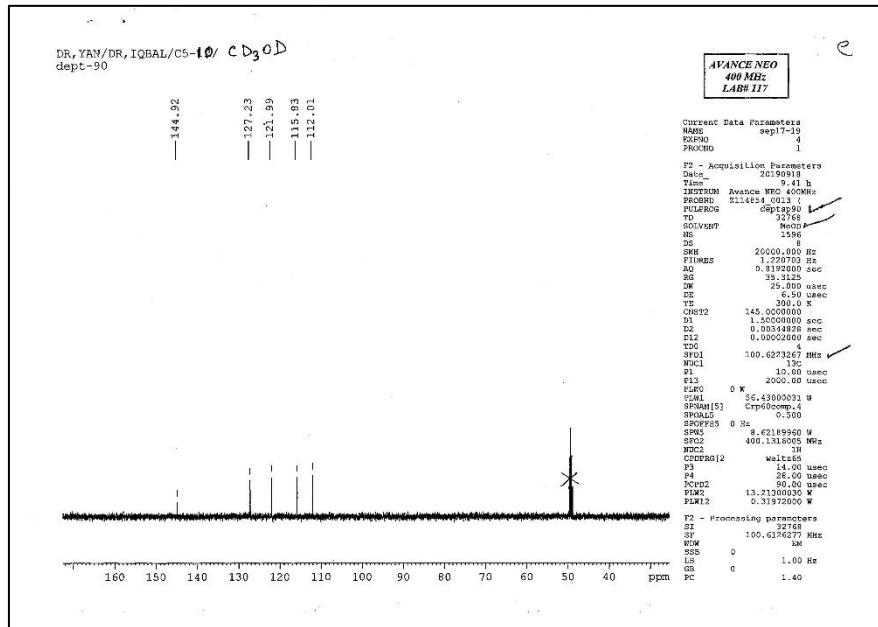
Şekil 4.19b. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^{13}C -NMR, spektrumu (110-155 ppm) (100 MHz, CD_3OD)



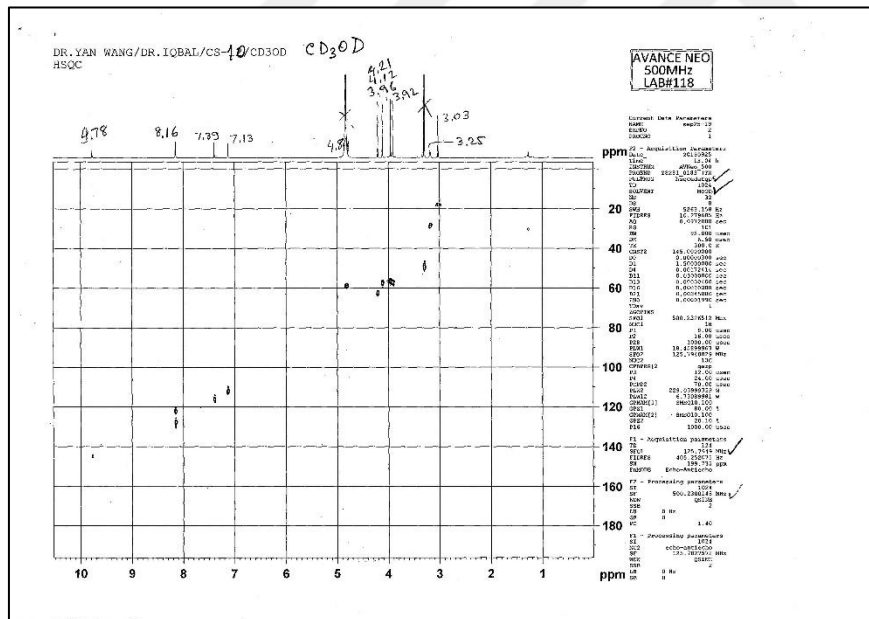
Şekil 4.19c. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoriadin) ^{13}C -NMR, spektrumu (10-65 ppm) (100 MHz, CD₃OD)



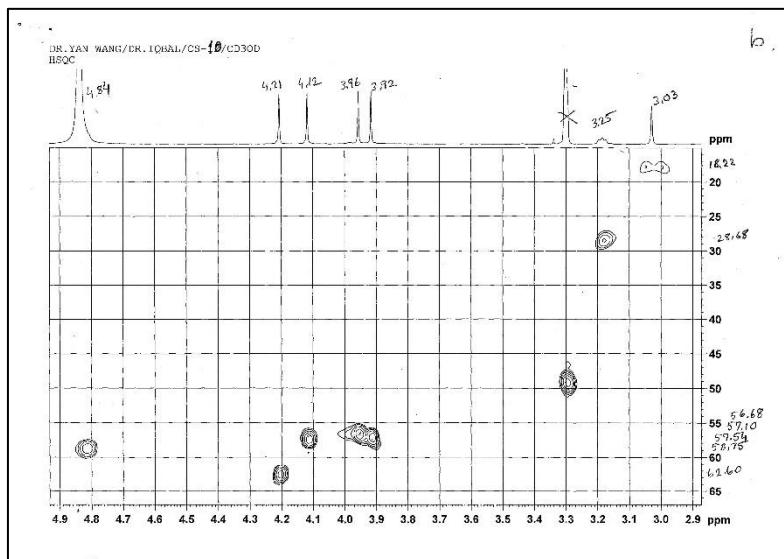
Şekil 4.19d. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoriadin) ^{13}C -NMR-DEPT 135° spektrumu (100 MHz, CD₃OD)



Şekil 4.19e. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) ^{13}C -NMR-DEPT 90° spektrumu (100 MHz, CD_3OD)



Şekil 4. 20a. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) HSQC spektrumu (500 MHz, 125 MHz, CD_3OD)



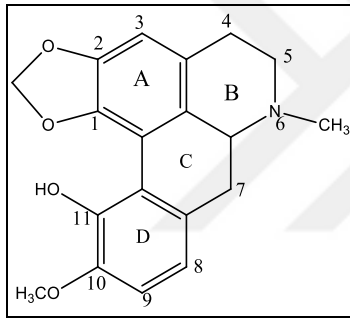
Şekil 4.20b. CS-10 alkaloidinin (Dehidrokoridalin) HSQC spektrumu (2.9-4.9 ppm) (500 MHz, 125 MHz, CD₃OD)

4.5.2. AChE enzim inhibisyonu % 75'in üzerinde olan alkaloidlerin (CS-4 ve CS-6) teşhisi

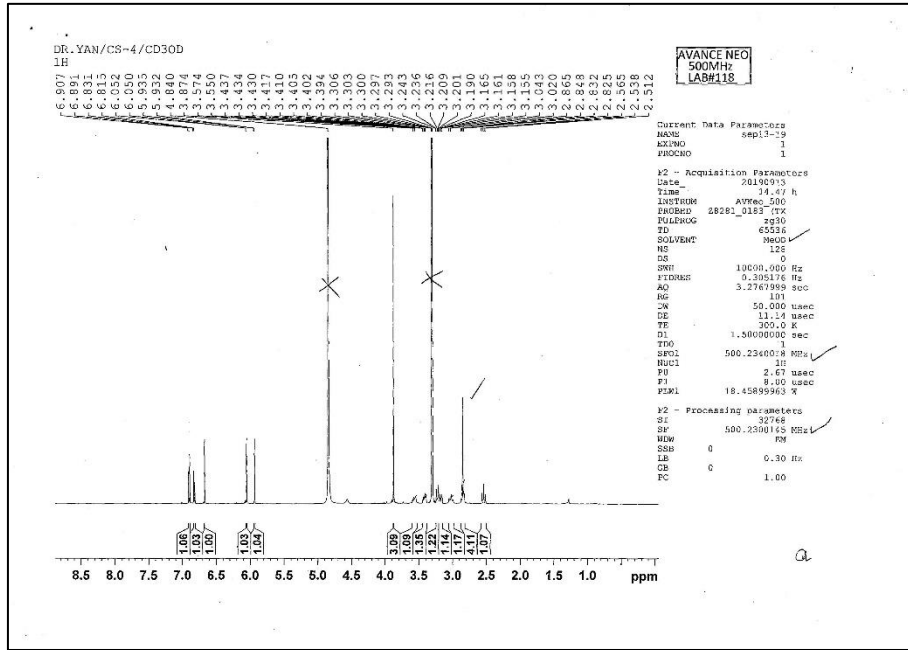
CS-4 kodlu alkaloid

CD 4-6 fraksiyonlarının koyu yeşil rengi ve İTK kromatogramlarında Dragendorff belirteci sonra yeşilimsi turuncu renk lekenin aporfin grubu alkaloidlere ait olabileceğini düşündürdü. Bileşiğin dötörometanol çözeltisinin ¹H-NMR spektrumunda (Bkz. Şekil 4.22 a-d) izlenen kimyasal kayma değerlerinden spektrumun aromatik protonlara ait bölgesinde görülen 6.90 ppm, 6.83 ppm'deki dupletler orto konumundaki iki ve 6.67 ppm'deki singlet üç protonun varlığını gösterdi. 5.93 ve 6.05 ppm'deki dublet-dubletler metilendioksi grubuna, 3.87 ppm'de üç protona karşı gelen singlet ise molekülde bir metoksil grubuna işaret etmektedir. Spektrumun yukarı bölgesinde izokinolin alkaloidlerinde tersiyer azot atomuna bağlı olan metil grubunu simgeleyen 2.84 ppm'deki üç protonluk singlet N-CH₃ grubunun varlığını kanıtladı. Bu veriler literatürde 1,2,10,11- tetrasüstitüe aporfin alkaloidlerine ait bulgularla uyum içindedir (Sener ve Temizer, 1986). Spektrumun yukarı bölgesinde bulunan 2.55, 3.23 ppm ve 2.84, 3.16 ppm'deki multipletler izokinolin halkasında 4 ve 5. konumlardaki CH₂ protonlarına aittir. Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumu, DEPT 135° ve DEPT 90° lerdeki spektrumlarından (Bkz. Şekil 4.23 a-e) molekülde 19 karbon atomunun bulunduğu; bunların 4 CH₂, 4 CH, 2 CH₃ ve 9 protonsuz karbon

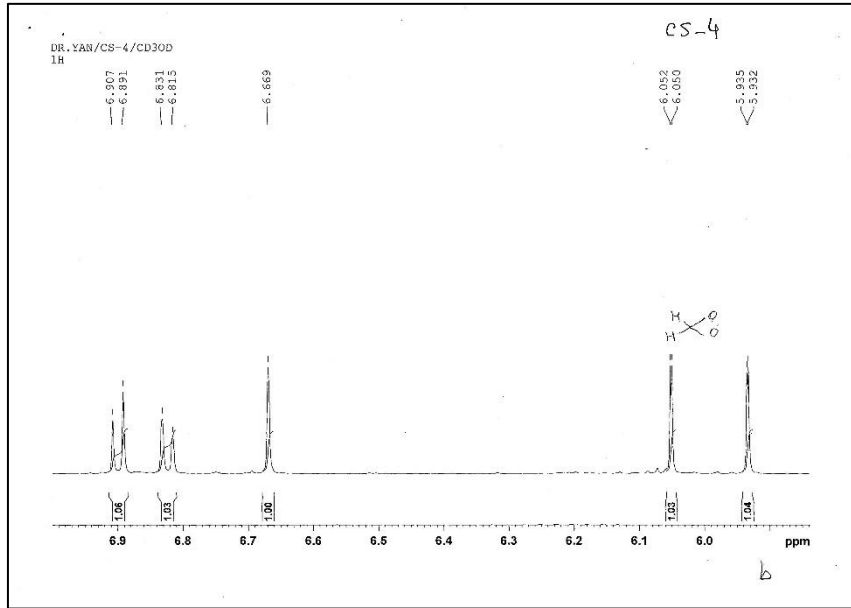
atomlarına ait olduğu tespit edildi. HSQC spektrumlarında (Bkz. Şekil 4.24 a-c), 6.90 ppm’deki protonun 112.09 ppm, 6.83 ppm’deki proton 119.57 ppm, 6.67 ppm’deki protonun 107.74 ppm, 5.93 ve 6.05 ppm’deki metilendioksi protonlarının 102.12 ppm’deki karbon atomlarına bağlı belirlendi. 3.87 ppm’deki metoksil C atomunun 56.71 ppm’de yer aldığı tespit edildi. 3.56 ppm’deki bir protona karşı gelen ve 64.31 ppm’deki karbon atomuna bağlı olan proton C-6 daki CH protonudur. 3.40 ve 3.04 ppm’deki multipletler 53.79 ppm’deki karbon atomuna bağlı olan C-7 deki CH₂ protonlarına ait olduğu kanıtlandı. 2.55 ve 3.23 ppm’deki multipletler 34.67 ppm’deki karbona bağlı C-5 deki CH₂; 2.84 ve 3.16 ppm’deki multipletler 28.07 ppm’deki karbona bağlı C-4 deki CH₂ olan izokinolin yapısı için belirgin protonlardır. CS-4 kodlu alkaloidin NMR spektral bulgularının literatürde (Şener, 1986) 1,2,10,11-tetrasüstitüe aporfın alkaloidlerinden bulbokapnin’e ait verilerle uyum içinde olmasından CS-4 kodlu alkaloid **BULBOKAPNİN** olarak teşhis edilmiştir.



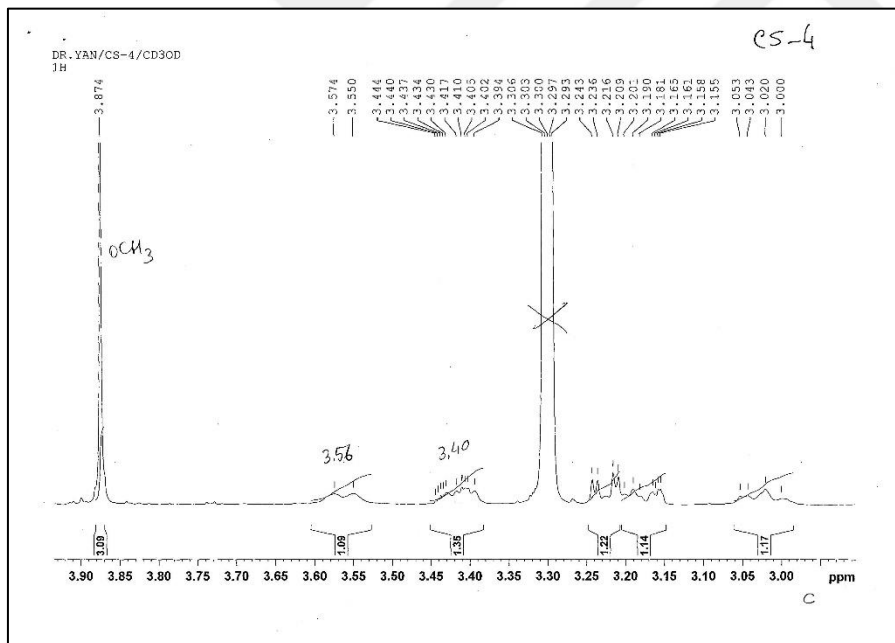
Şekil 4.21. Bulbokapnin kimyasal formülü



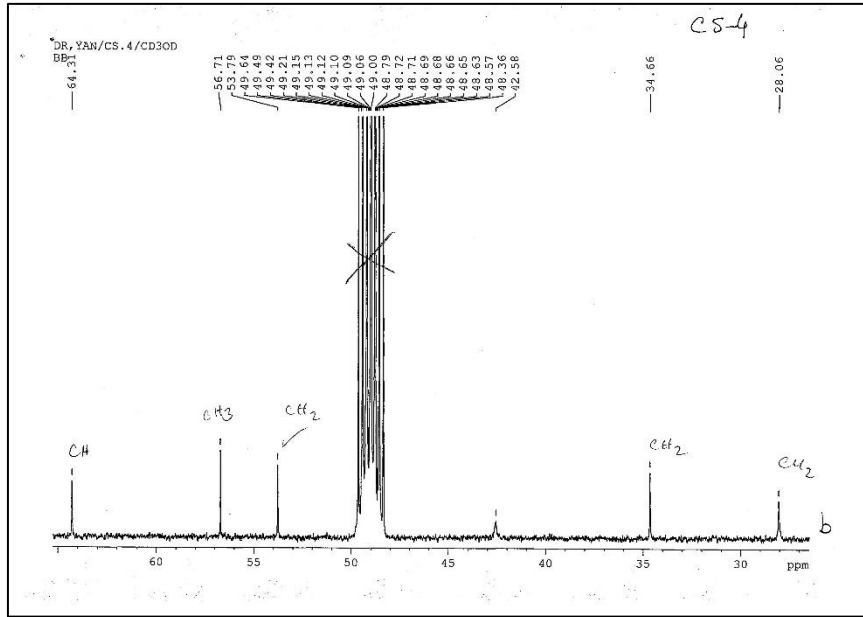
Şekil 4.22a. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^1H -NMR spektrumu (500 MHz, CD_3OD)



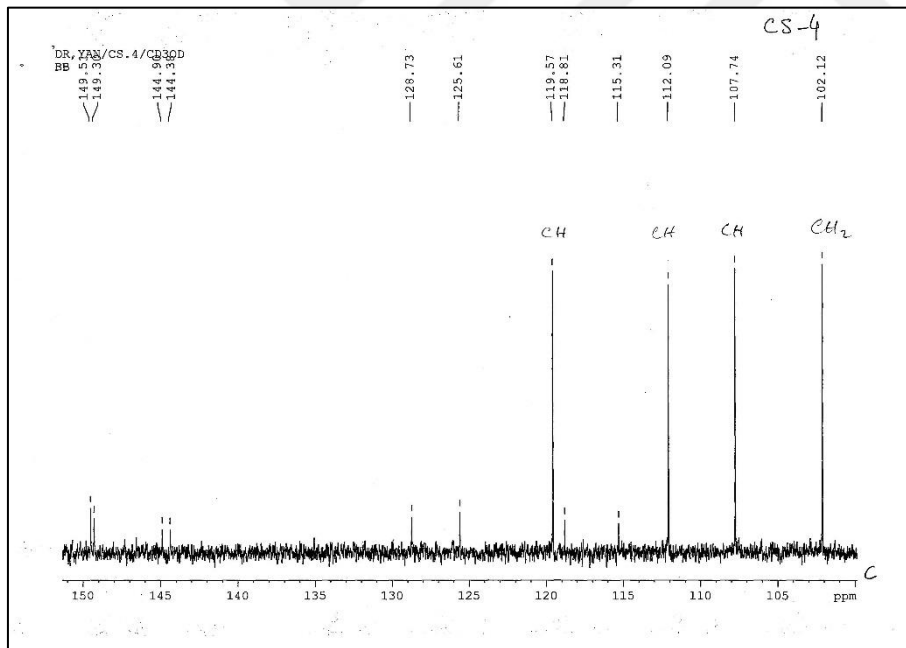
Şekil 4.22b. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^1H -NMR spektrumu (5.9-6.9 ppm) (500 MHz, CD_3OD)



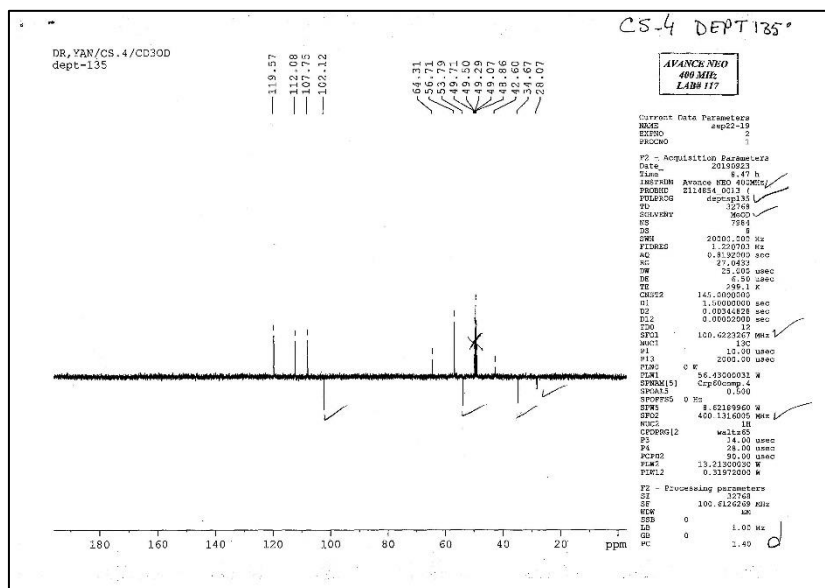
Şekil 4.22c. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^1H -NMR spektrumu (2.95-3.90 ppm) (500 MHz, CD_3OD)



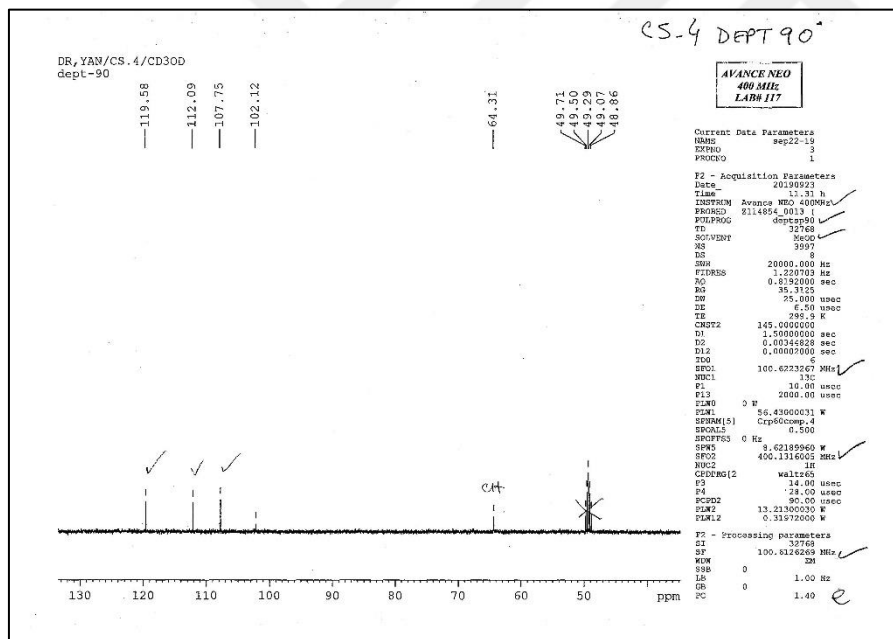
Şekil 4.23b. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^{13}C -NMR spektrumu (25-65 ppm) (100 MHz, CD_3OD)



Şekil 4.23c. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^{13}C -NMR spektrumu (100-150 ppm) (100 MHz, CD_3OD)



Şekil 4.23d. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^{13}C -NMR-DEPT 135°spektrumu (100 MHz, CD_3OD)



Şekil 4.23e. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) ^{13}C -NMR-DEPT 90°spektrumu (100 MHz, CD_3OD)

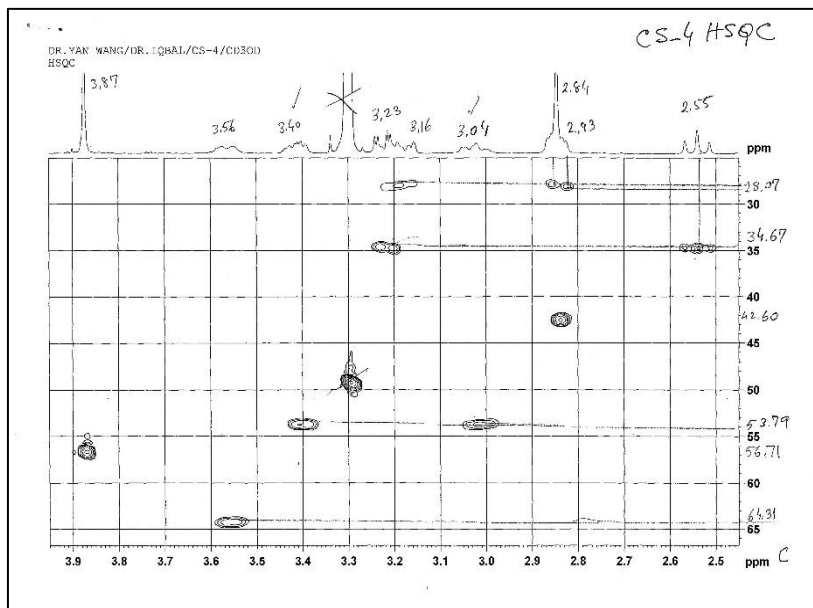
DR. YAN WANG/DR. IQBAL/CS-4/CD3OD
HSQC

6.90 6.83 6.67 6.05 5.93

105.12
102
104
106
107.4
108
110
112
112.09
114
116
118
120

ppm

Şekil 4.24b. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) HSQC spektrumu (6.0-6.9 ppm) (500 MHz, 125 MHz, CD₃OD)



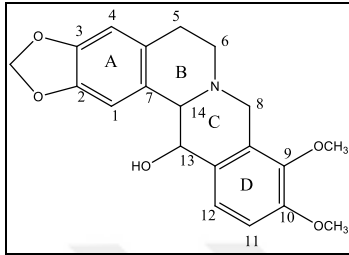
Şekil 4.24c. CS-4 alkaloidinin (Bulbokapnin) HSQC spektrumu (2.5-3.9 ppm) (500 MHz, 125 MHz, CD₃OD)

CS-6 kodlu alkaloit

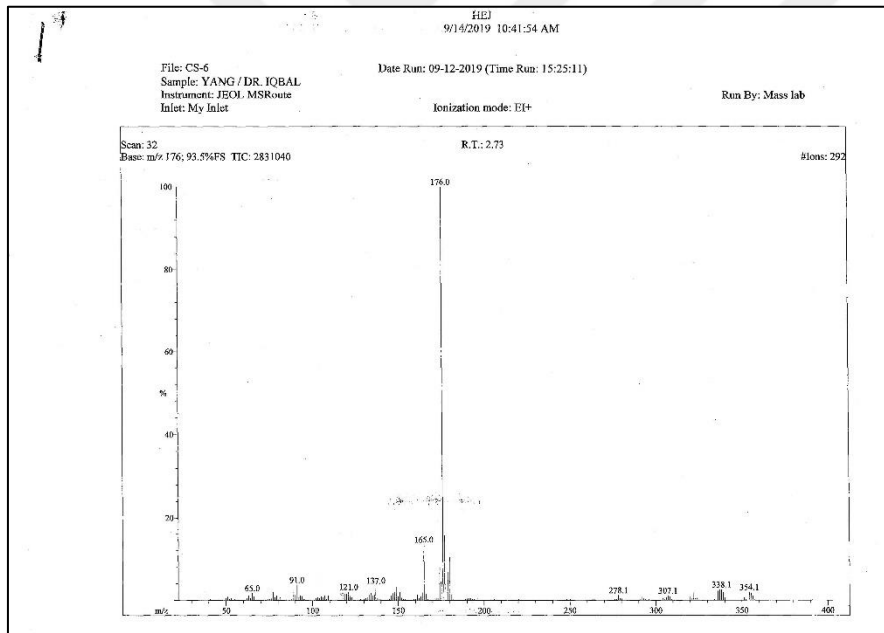
EIMS 40 eV, m/z (rel. int.): 355 M⁺, 354, 339, 325, 311, 297, 176 (100), 165, 121

Kütle spektrumunda (Bkz. Şekil 4.26) belirlenen moleküler iyon, moleküler iyondan (–CH₄) ve iki CH₃ kaybı ile oluşan m/z 339 ve m/z 325 iyonları; m/z 339 ve 325 iyonlarından karbonil kaybı ile meydana gelen m/z 311 ve 297 iyonları tetrahidroprotoberberin grubu alkaloitlerin parçalanma ürünleri için karakteristiktir. Ayrıca moleküler iyondan RDA (Retro-Diels Alder) reaksiyonuna göre meydana gelen m/z 174 ve 181 AB ve CD halkalarına ait yarılmaya ürünlerine aittir. m/z 149 iyonu ise m/z den metil kaybını işaret etmekte ve dolayısıyla metoksil gruplarının D halkasında bulunduğunu doğrulamaktadır (Şener, 1986). Bileşiğin dötörökloroform çözeltisinin ¹H-NMR spektrumunda (Bkz. Şekil 4.27 a-d) izlenen kimyasal kayma değerlerinden 5.91, 5.94 ppm'deki dublet molekülde bir metilendioksi; 3.85 ve 3.88 ppm'lerdeki üçer protonluk singletler iki metoksil grubuna işaret etmektedir. Spektrumun aromatik protonlara ait bölgesinde görülen 4 protondan 7.18 ve 6.90 ppm'deki dubletler orto konumundaki iki protona, 6.78 ve 6.60 ppm'deki iki singlet ise para konumundaki protonlara aittir. Aşağı bölgede görülen 4.80 ppm'deki dublet bir proton (C-14H) ve 3.60 ppm'deki dublet C-8'deki CH₂ protonlarına ait olduğu belirlendi. 4.25 ppm'deki bir proton hidroksil grubu taşıyan C-13'deki protona aittir. Spektrumun yukarı bölgesinde bulunan 2.66 ppm ve 3.16

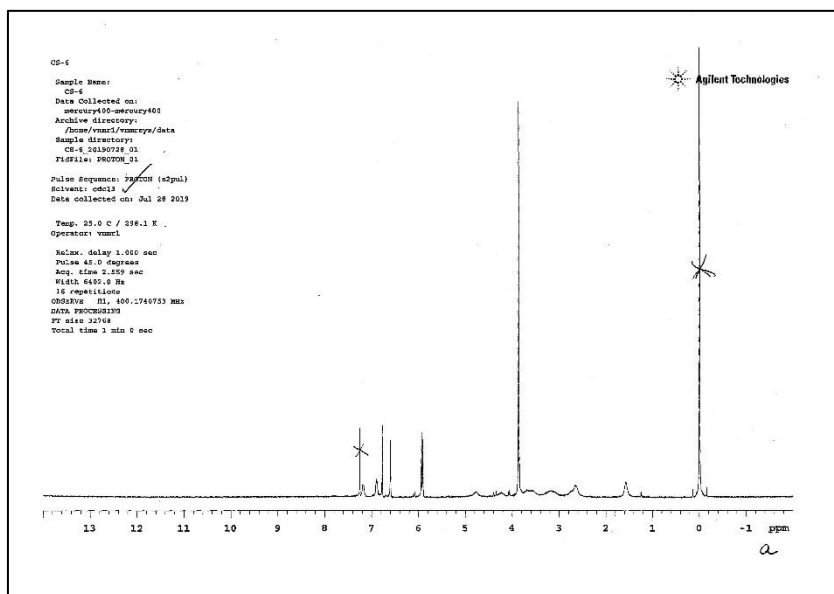
ppm'deki multipletler izokinolin halkasında 5 ve 6. konumlardaki CH₂ protonlarını karakterize eder. CS-6 kodlu alkaloidin kütle spektrumunda görülen yarıлма ürünleri ve ¹H-NMR spektral bulgularının literatürde (Mingqian ve diğerleri, 2014; Şener, 1986) tetrahidroprotoberberin grubu alkaloitlerden ofiokarpin alkaloidi için verilen değerlerle örtüşmesi üzerine CS-6 alkaloidi **OFİOKARPİN** olarak teşhis edilmiştir.



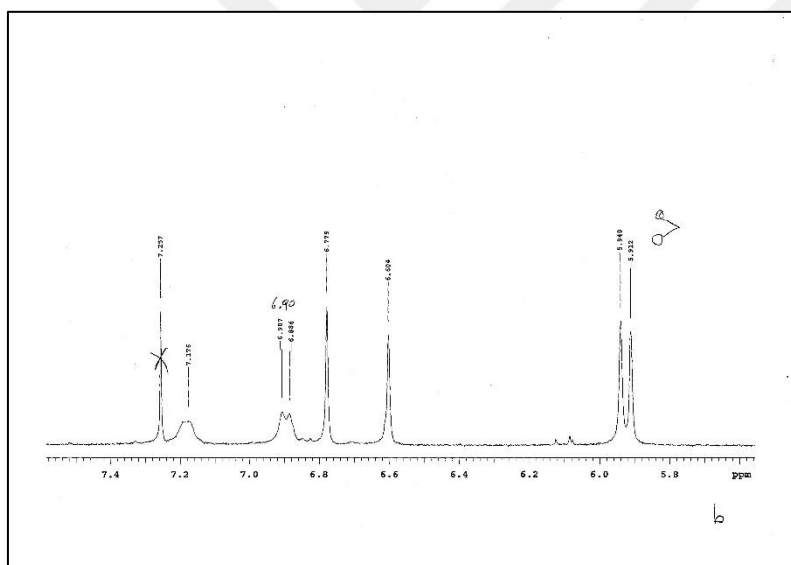
Şekil 4.25. Ofiokarpin kimyasal formülü



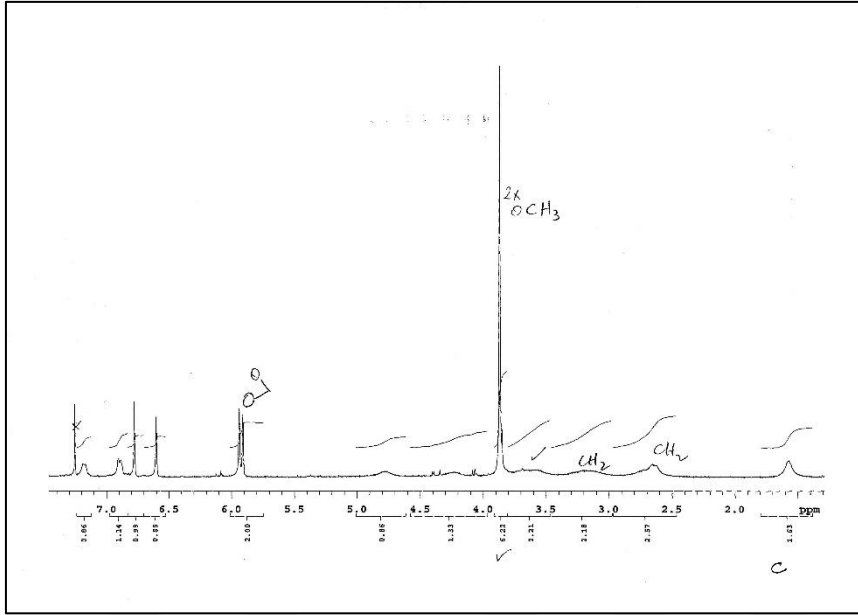
Şekil 4.26. CS-6 alkaloidinin (Ofiokarpin) EI kütle spektrumu



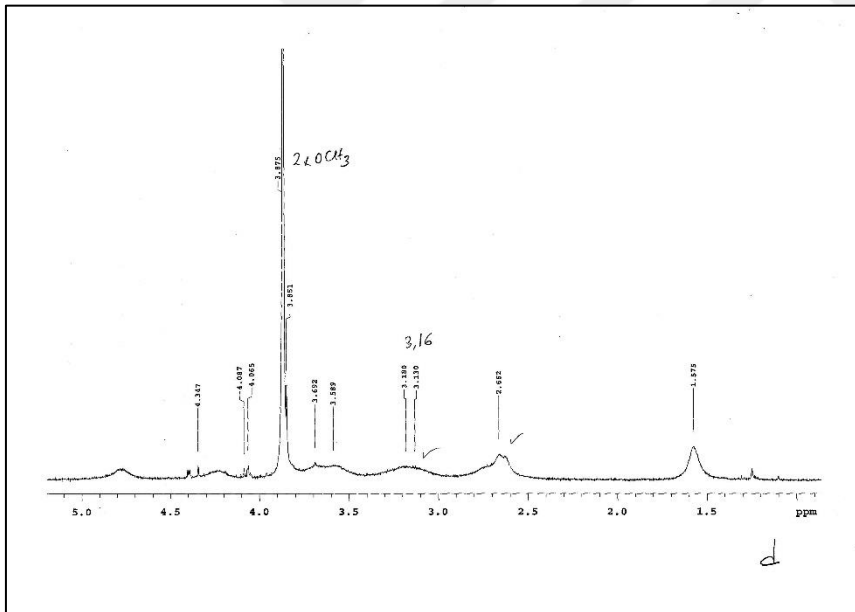
Şekil 4. 27a. CS-6 alkaloidinin (Ofiokarpin) ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)



Şekil 4.27b. CS-6 alkaloidinin (Ofiokarpin) ^1H -NMR spektrumu (5.6-7.4 ppm) (400 MHz, CDCl_3)



Şekil 4.27c. CS-6 alkaloidinin (Ofiokarpin) ^1H -NMR spektrumu (1.5-7.4 ppm) (400 MHz, CDCl_3)



Şekil 4.27d. CS-6 alkaloidinin (Ofiokarpin) ^1H -NMR spektrumu (1.0-5.0 ppm) (400 MHz, CDCl_3)

4.5.3. BChE enzim inhibisyonu % 80'nin üzerinde olan alkaloidlerin (CS-2 ve CS-3) teşhisi

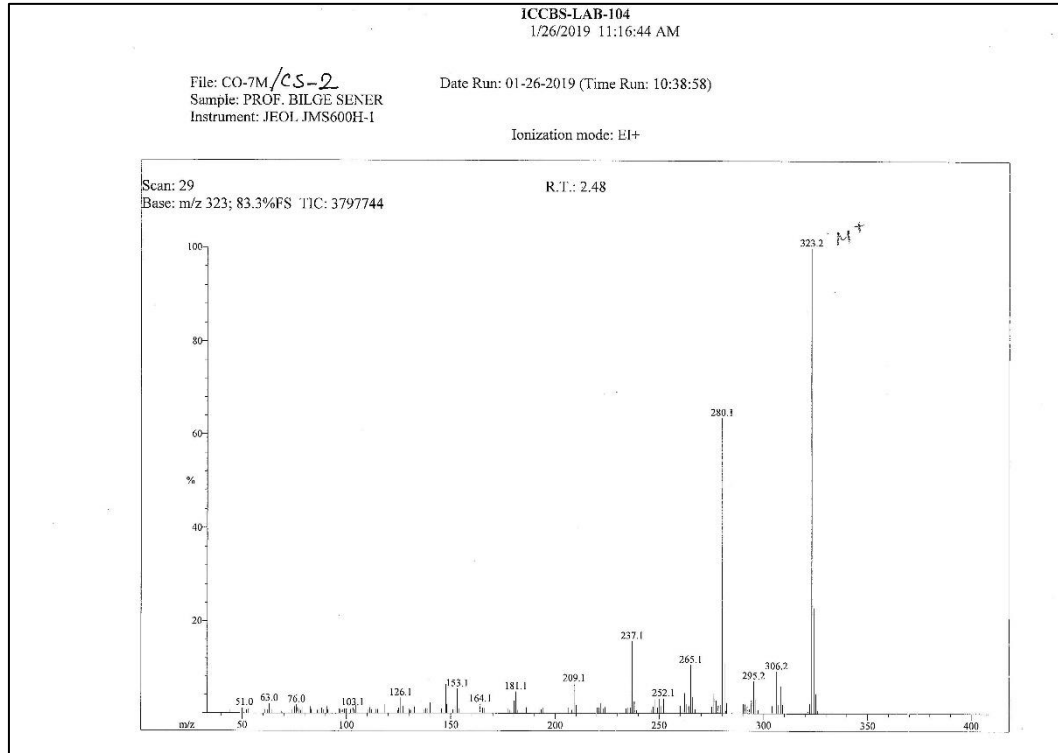
CD 3 no'lu fraksiyondan preparatif İTK ile yapılan saflaştırma sırasında CS-2 ve CS-3 kodu verilen iki bileşik elde edildi. Her iki bileşiğin AChE inhibitör aktivitelerinin çok düşük olmasına karşılık % 80 nin üzerinde BChE inhibisyonları belirlendi (Çizelge 4.8). Bu bileşiklerin saflık kontrolleri için LC-MS ile yapılan analizde CS-2 nin saf olduğu, CS-3 ün ise safsızlık içeren CS-2 olduğu belirlendi.

CS-2 kodlu alkaloid

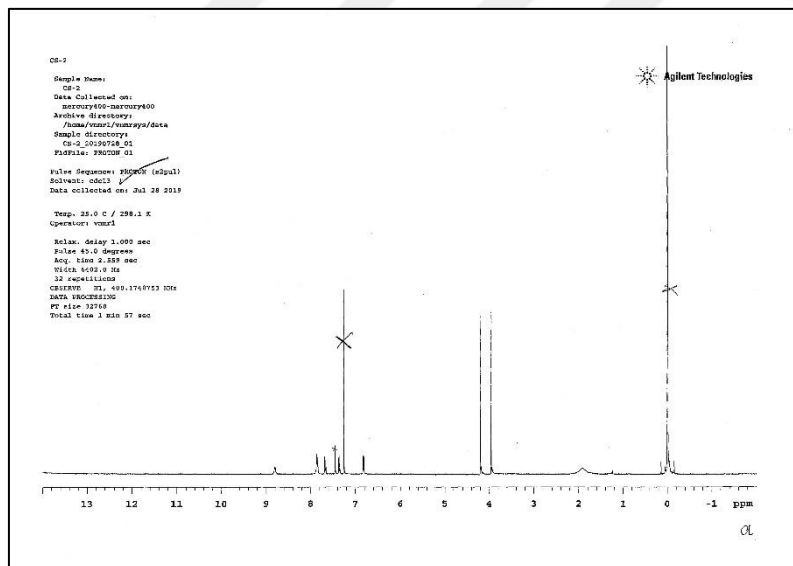
EIMS 40 eV, m/z (rel. int.): 323 M⁺ (100), 306, 295, 280, 265, 237, 209

Kütle spektrumunda (Bkz. Şekil 4.28) belirlenen moleküler iyon (m/z 323) kararlı olup aynı zamanda da temel piki oluşturur. Moleküler iyondan hidroksil ayrılmasıyla m/z 306, karbonil kaybı ile oluşan m/z 295 iyonları küların grubu alkaloidlerin parçalanma ürünleri ile uyumlu bulunmuştur.

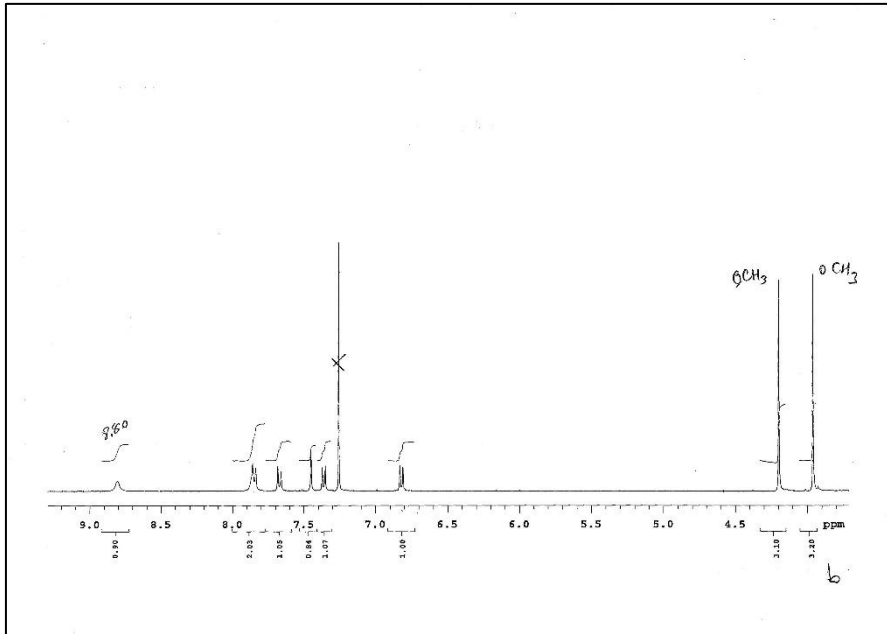
Bileşiğin dötörökloroform çözeltisinin ¹H-NMR spektrumunda (Bkz. Şekil 4.29 a-c) aromatik protonlara ait bölgesinde görülen 7.85 ve 7.67 ppm'deki dubletler ile 7.36 ve 6.82 ppm'deki dubletler (J=8.12 Hz) orto konumundaki dört protona işaret etmektedir. 8.80 ve 7.90 ppm'deki protonlar izokinolin iskeletinin B halkasında 5 ve 6. konumlardaki konjugasyona ait protonlar için belirgindir. 3.90 ve 4.20 ppm'de üçer protona karşı gelen singletler ise molekülde iki metoksil grubuna işaret etmektedir. 7.45 ppm'de görülen singlet aromatik halkada fenolik hidroksil grubu için karakteristiktir. CS-2 nin dötörökloroformdaki çözeltisine bir damla D₂O ilavesiyle alınan spektrumda 7.45 ppm'de görülen singletin kaybolması bu pikin hidroksil grubuna ait olduğunu kanıtlamıştır. Bileşiğin daha önce Papaveraceae familyası bitkilerinden *Corydalis* türlerinden elde ettiğimiz Oksosarkokapnidin olarak tayin edilen CO-7 alkaloidi (Şener ve Temizer, 1988) ile ¹H-NMR bulguları ve kütle spektrumlarının aynı olması nedeniyle CS-2 bileşiğinin **OKSOSARKOKAPNİDİN** olarak teşhis edilmesini sağlamıştır.



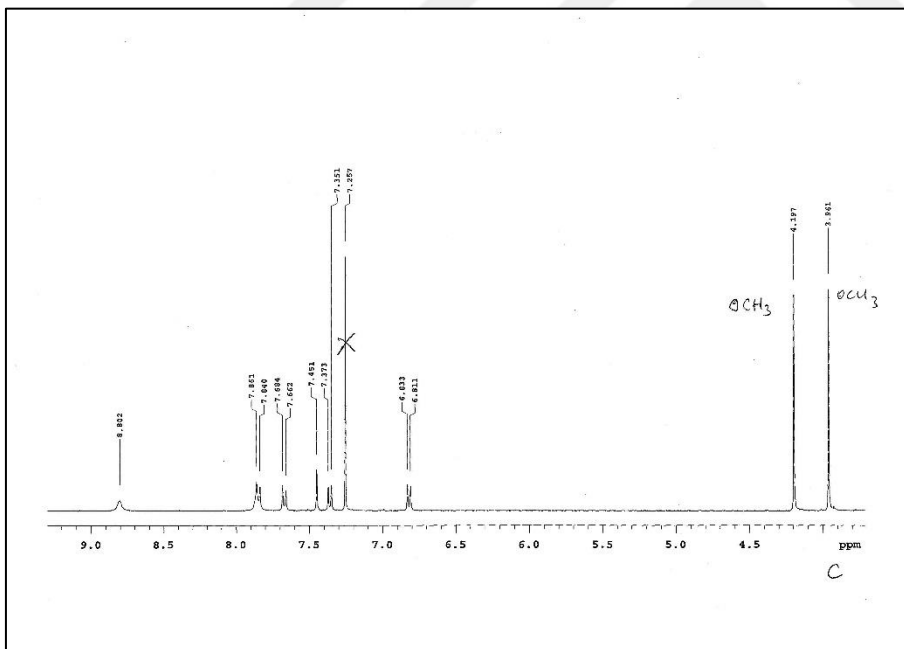
Şekil 4.28. CS-2 alkaloidinin (Oksosarkokapnidin) EI kütle spektrumu



Şekil 4.29a. CS-2 alkaloidinin (Oksosarkokapnidin) ^1H -NMRspektrumu (400 MHz, CDCl_3)



Şekil 4.29b. CS-2 alkaloidinin (Oksosarkokapnidin) ^1H -NMR spektrumu (3.8-9.0 ppm, integral) (400 MHz, CDCl_3)



Şekil 4.29c. CS-2 alkaloidinin (Oksosarkokapnidin) ^1H -NMR spektrumu (3.8-9.2 ppm) (400 MHz, CDCl_3)

4.5.4. AChE ve BChE enzim inhibisyonları % 60'ın üzerinde olan CS-5 alkaloidinin teşhisi

CS-5 kodlu alkaloit

CT-1 ve CT-2 alt fraksiyonlarının yoğunlaştırılması ve metanolden kristallendirilmesi ile CS-5 kodlu alkaloit beyaz amorf toz halinde elde edildi.

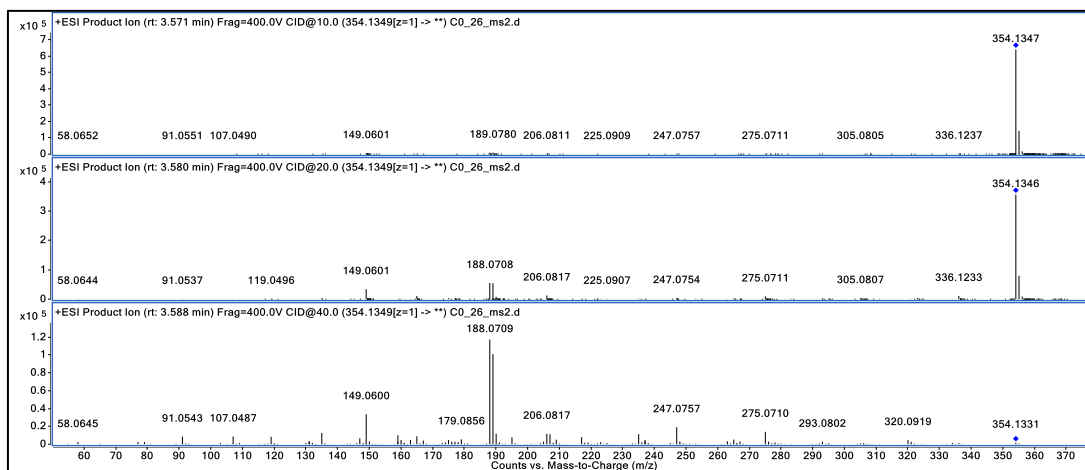
Bileşiğin LC-MS ile analizinde retansiyon zamanı 3.57 dakikada pik verdiği ve alkaloit ekstrelerinde de bulunan majör bileşik ile aynı retansiyon zamanına sahip olduğu tespit edildi. Bu bileşiğin LC-QTOF/MS analizinde 10, 20 ve 40 eV' lerdeki spektrumları alındığında; moleküler iyonun m/z 353 (M^+) olduğu tespit edildi (Bkz. Şek. 4.30).

LC-QTOF-MS: 10 eV/354.1347 ($M+1$)⁺

20eV/354.1346, 336.1233, 206.0817

40eV/354.1331, 320.0919, 275.0710, 247.0757, 206.0817, 188.0709, 149.0801

Moleküler iyondan su kaybı ile oluşan m/z 336.1233 ve moleküler iyondan RDA reaksiyonuna göre meydana gelen m/z 206.0817 ve 149.0801 AB ve CD halkalarına ait yarıлма ürünlerine aittir. m/z 206 olan parçalanma iyonundan su kaybı ile m/z 188.0709 iyonu oluşur. m/z 164.0801 iyonu ve metil kaybıyla teşekkül eden 149.00801 metoksil gruplarının D halkasında bulunduğunu doğrulamaktadır (Şener, 1986). Moleküler iyondan su kaybı ile oluşan m/z 336.1233'den CO ve CH₇N ayrılmasıyla 275.0710 iyonu ve bundan da CO ayrılmasıyla 247.0757 iyonları protopin grubu alkaloitlerin parçalanma ürünleri için karakteristiktir (Mingqian ve diğerleri, 2014). Bu bulgular CS-5 kodlu alkaloidin **PROTOPİN** olarak teşhisini doğrulamıştır.



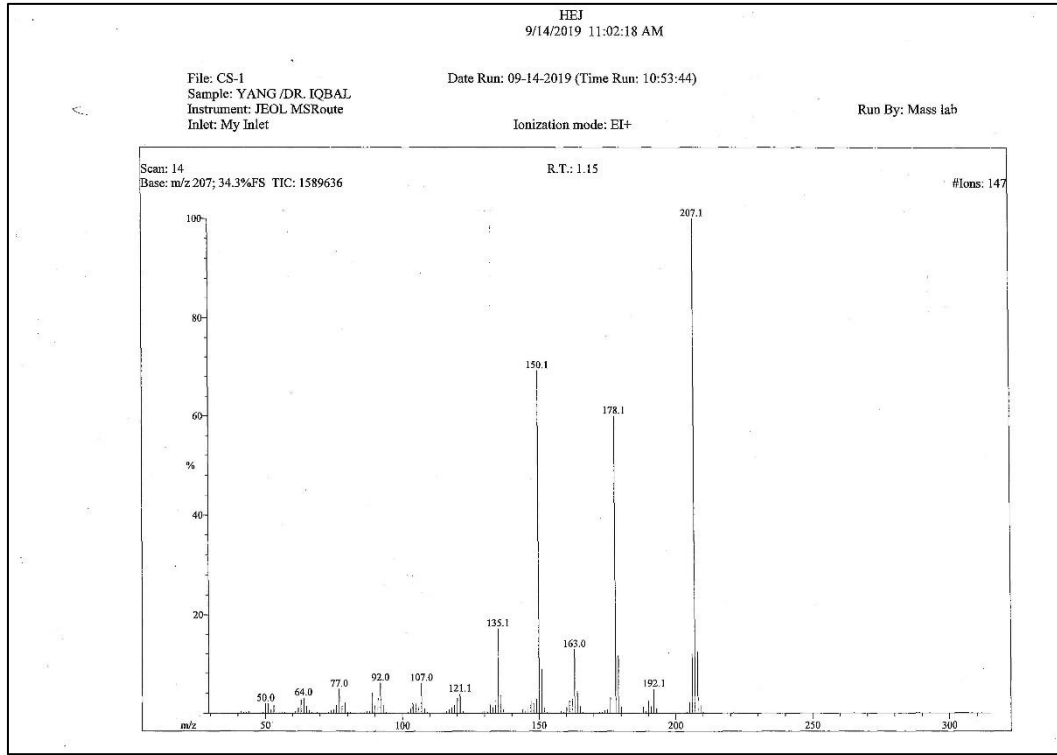
Şekil 4.30. CS-5 alkaloidinin (Protopin) EI kütle spektrumu

4.5.5. AChE ve BChE enzim inhibisyonları % 50'nin altında olan CS-1 ve CS-8 alkaloidlerinin teşhisi

CS-1 kodlu alkaloid

Her iki enzime karşı % inhibisyonları çok düşük olan (Bkz. Çizelge 4.8) CS-1 kodlu alkaloid CD-1 ve CD-2 no'lu fraksiyonlarından preparatif İTK ile saflaştırılmıştır. Bileşiğin kütle spektrumu alındı.

EIMS 40 eV, m/z (rel. int.): 207.1 M⁺ (100), 178.1, 163.0, 150.1, 135.1, 121.1, 107.0, 77.0 Kütle spektrumunda (Bkz. Şekil 4.31) belirlenen moleküler iyon kararlı olup, temel piki oluşturmaktadır. Moleküler iyondan (–CH₂=NH) ayrılması sonucu meydana gelen m/z 178.1 izokinolon grubu alkaloidlerin genel kütle parçalanma yolağı ile uygunluk göstermiştir (Şener, 1986). Referans olarak temin edilen koridaldin alkaloidinin kütle spektrumu ile CS-1 kodlu alkaloidin kütle spektrumlarının aynı olması nedeniyle daha ileri spektroskopik analizlere gerek bulunmadığı kanaatiyle CS-1 alkaloidi **KORİDALDİN** olarak teşhis edilmiştir.



Şekil 4.31. CS-1 alkaloidinin (Koridaldin) Kütle spektrumu

CS-8 kodlu alkaloit

Her iki enzime karşı % inhibisyonları çok düşük olan (Bkz. Çizelge 4.8) CS-8 kodlu alkaloit CT 6-11 no'lu fraksiyonlarından preparatif İTK ile saflaştırılmıştır. Bileşiğin LC-MS ile analizinde retansiyon zamanı 5.59 dk'da pik verdiği ve alkaloit ekstratlarında da bulunan majör bileşik ile aynı retansiyon zamanına sahip olduğu tespit edildi. Bu bileşiğin LC-QTOF/MS analizinde 10, 20 ve 40 eV'lerdeki spektrumları alındığında; moleküler iyonun m/z 369 (M^+) olduğu tespit edildi (Bkz. Şekil 4.32).

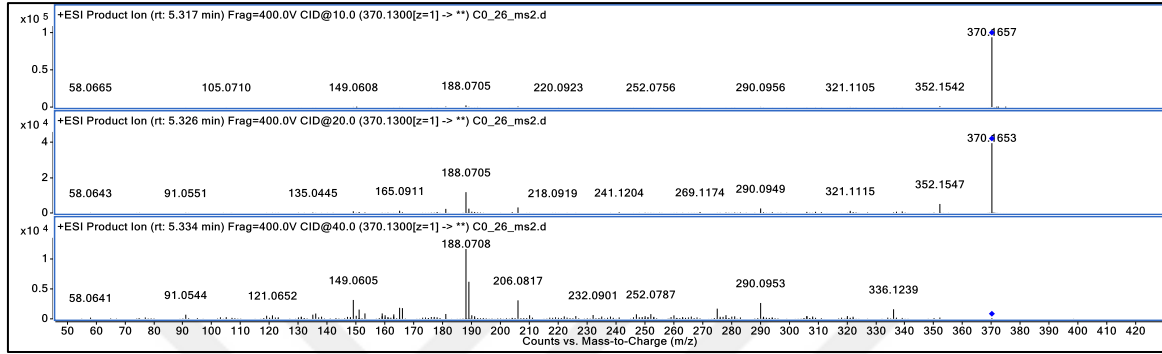
LC-QTOF-MS: 10 eV/370.1857 ($M+1$)⁺

20eV/370.1853, 352.1547, 321.1115, 188.0705, 165.0911

40eV/336.1239, 290.0953, 275.0710, 206.0817, 188.0708, 149.0605

Moleküler iyonun su kaybı ile oluşan m/z 352.1547 ve moleküler iyonun RDA reaksiyonuna göre meydana gelen m/z 206.0817 ve 165.0911 AB ve CD halkalarına ait yarılmış ürünlerine aittir. m/z 206.0817 olan parçalanma iyonundan su kaybı ile m/z 188.0708 iyonu oluşur. m/z 164.0801 iyonu ve metil kaybıyla teşekkül eden 149.0605 metoksil gruplarının D halkasında bulunduğunu doğrulamaktadır (Şener, 1986). Moleküler

iyondan su kaybı ile oluşan m/z 352.1547'den CH_4 ayrılmasıyla m/z 336. 1239 iyonu oluşur. Bu iyondan $-CO-NH_3$ ve CH_3 kaybı ile oluşan m/z 290.0953 ve 275.0710 iyonları protopin grubu alkaloitlerin parçalanma ürünleri için karakteristiktir (Mingqian ve diğerleri, 2014). Bu bulgular CS-8 kodlu alkaloidin **ALLOKRİPTOPİN** olarak teşhisini doğrulamıştır.



Şekil 4.32. CS-8 kodlu alkaloidin EI kütle spektrumu

4.6. *Corydalis* Türlerinde Antioksidan Kapasite Tayinine Ait Bulgular

Çiçekli dönemde toplanan *Corydalis* türlerinden hareketle ve 54 farklı popülasyonu temsilen seçilen her bir türe ait etanol ekstratlarının DPPH, metal şelasyon etki ve demir indirgeme kapasitesine ait bulgular çizelge 4.11.'de verilmiştir. Ekstrelerde belirgin bir antioksidan kapasite tespit edilmemiştir.

Çizelge 4.11. *Corydalis* örneklerine ait etanollü ekstrelerinin DPPH serbest radikal süpürücü, metal şelasyon etki ve demir indirgeme kapasitesine ait bulgular (% Süpürücü etki $\pm$ S.S.*)

Örnek kodu	Tür isimleri	DPPH Radikal Süpürücü Etki (% Süpürme $\pm$ S.S.*)	Metal Şelasyon Etki (% Şelasyon $\pm$ S.S.*)	Demir-indirgeme antioksidan gücü (700 nm'de absorbans $\pm$ S.S.*)
		2000 μ g/ml**	2000 μ g/ml**	2000 μ g/ml**
C-3	<i>Corydalis tauricola</i>	5,80 $\pm$ 1,41	6,67 $\pm$ 0,13	0,264 $\pm$ 0,007
C-7	<i>Corydalis paschei</i>	6,68 $\pm$ 1,09	8,30 $\pm$ 2,82	0,294 $\pm$ 0,017
C-18	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	6,46 $\pm$ 2,35	7,66 $\pm$ 1,33	0,270 $\pm$ 0,006
C-24	<i>Corydalis integra</i>	10,6 5 $\pm$ 2,54	7,03 $\pm$ 0,96	0,315 $\pm$ 0,009
C-26	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>incisa</i>	12,81 $\pm$ 0,91	7,54 $\pm$ 1,56	0,340 $\pm$ 0,007
C-27	<i>Corydalis caucasica</i> subsp. <i>caucasica</i>	13,28 $\pm$ 1,45	5,90 $\pm$ 0,09	0,377 $\pm$ 0,011
C-28	<i>Corydalis nariniana</i>	12,54 $\pm$ 2,34	6,77 $\pm$ 0,20	0,363 $\pm$ 0,017
C-29	<i>Corydalis conorhiza</i>	11,71 $\pm$ 2,19	4,18 $\pm$ 0,88	0,304 $\pm$ 0,007
C-30	<i>Corydalis triternata</i>	11,74 $\pm$ 2,80	8,32 $\pm$ 0,50	0,320 $\pm$ 0,005
C-32	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	***	6,04 $\pm$ 0,50	0,273 $\pm$ 0,009
C-42	<i>Corydalis lydica</i>	12,94 $\pm$ 1,63	***	0,352 $\pm$ 0,012
C-44	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>solida</i>	4,50 $\pm$ 0,55	8,58 $\pm$ 1,96	0,265 $\pm$ 0,003
C-45	<i>Corydalis cava</i> subsp. <i>cava</i>	29,79 $\pm$ 2,32	7,02 $\pm$ 0,73	0,586 $\pm$ 0,010
C-47	<i>Corydalis haussknechtii</i>	***	9,59 $\pm$ 1,12	0,227 $\pm$ 0,001
C-49	<i>Corydalis paschei</i>	3,26 $\pm$ 0,60	13,11 $\pm$ 1,55	0,274 $\pm$ 0,025
C-50	<i>Corydalis erdelii</i>	10,65 $\pm$ 1,38	7,06 $\pm$ 0,44	0,344 $\pm$ 0,011
C-52	<i>Corydalis oppositifolia</i>	15,14 $\pm$ 0,49	8,91 $\pm$ 1,96	0,382 $\pm$ 0,004
	Kersetin ^a - 1000 μ g/ml	90,26 $\pm$ 0,26		1,367 $\pm$ 0,009
	EDTA ^b - 2000 μ g/ml		96,87 $\pm$ 0,10	

4.7. *Corydalis* Türlerinde Sitotoksik Aktiviteye Ait Bulgular

Çiçekli dönemde toplanan *Corydalis* türlerinden hareketle ve 54 farklı popülasyonu temsilen seçilen her bir tür üzerinden hazırlanan etanol ekstrelerinin MCF-7 meme kanseri hücreleri ile 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri çizelge 4.12 ve 4.13'de verilmiştir. Türler 3T3 sağlıklı normal hücrelerde sitotoksikite göstermediği halde; *C. solia* susp. *incisa*, *C. caucasica* subsp. *caucasica* ve *C.nariniana* etanol ekstrelerinin MCF-7 hücre hattında aktivitesinin bulunduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.12. *Corydalis* türlerinden hazırlanan etanollü ekstrelerin MCF-7 hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri

Numune kodu	Tür isimleri	Konsantrasyon	% inhibisyon	IC ₅₀ ± S.S*
C-3	<i>Corydalis tauricola</i>	50 µg/mL	30,12	İnaktif
C-7	<i>Corydalis paschei</i>	50 µg/mL	10,23	İnaktif
C-18	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	50 µg/mL	1,09	İnaktif
C-24	<i>Corydalis integra</i>	50 µg/mL	5,33	İnaktif
C-26	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>incisa</i>	50 µg/mL	57,38	21,92 ± 1,45
C-27	<i>Corydalis caucasica</i> subsp. <i>caucasica</i>	50 µg/mL	54,23	24,32 ± 2,65
C-28	<i>Corydalis nariniana</i>	50 µg/mL	58,11	19,25 ± 0,2
C-29	<i>Corydalis conorhiza</i>	50 µg/mL	26,23	İnaktif
C-30	<i>Corydalis triternata</i>	50 µg/mL	7,11	İnaktif
C-32	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	50 µg/mL	25,11	İnaktif
C-33	<i>Corydalis triternata</i>	50 µg/mL	44,39	İnaktif
C-42	<i>Corydalis lydica</i>	50 µg/mL	30,69	İnaktif
C-44	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>solida</i>	50 µg/mL	1,25	İnaktif
C-45	<i>Corydalis cava</i> subsp. <i>cava</i>	50 µg/mL	38,11	İnaktif
C-47	<i>Corydalis haussknechtii</i>	50 µg/mL	29,61	İnaktif
C-49	<i>Corydalis paschei</i>	50 µg/mL	22,11	İnaktif
C-50	<i>Corydalis erdelii</i>	50 µg/mL	29,23	İnaktif
C-52	<i>Corydalis oppositifolia</i>	50 µg/mL	46,88	İnaktif
	Doksorubisin ^a	50 µM	89,19	0,92 ± 0,1

Çizelge 4.13. *Corydalis* türlerinden hazırlanan etanollü ekstrelerin 3T3 fare fibroblast hücrelerindeki sitotoksik aktiviteleri

Numune kodu	Tür isimleri	Konsantrasyon	% inhibisyon	IC ₅₀ ± S.S*
C-3	<i>Corydalis tauricola</i>	30 µg/mL	30,12	İnaktif
C-7	<i>Corydalis paschei</i>	30 µg/mL	10,23	İnaktif
C-18	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>congesta</i>	30 µg/mL	1,09	İnaktif
C-24	<i>Corydalis integra</i>	30 µg/mL	5,33	İnaktif
C-26	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>incisa</i>	30 µg/mL	57,38	İnaktif
C-27	<i>Corydalis caucasica</i> subsp. <i>caucasica</i>	30 µg/mL	54,23	İnaktif
C-28	<i>Corydalis nariniana</i>	30 µg/mL	58,11	İnaktif
C-29	<i>Corydalis conorhiza</i>	30 µg/mL	26,23	İnaktif
C-30	<i>Corydalis triternata</i>	30 µg/mL	7,11	İnaktif
C-32	<i>Corydalis wendelboi</i> subsp. <i>wendelboi</i>	30 µg/mL	25,11	İnaktif
C-33	<i>Corydalis triternata</i>	30 µg/mL	44,39	İnaktif
C-42	<i>Corydalis lydica</i>	30 µg/mL	30,69	İnaktif
C-44	<i>Corydalis solida</i> subsp. <i>solida</i>	30 µg/mL	1,25	İnaktif
C-45	<i>Corydalis cava</i> subsp. <i>cava</i>	30 µg/mL	38,11	İnaktif
C-47	<i>Corydalis haussknechtii</i>	30 µg/mL	29,61	İnaktif
C-49	<i>Corydalis paschei</i>	30 µg/mL	22,11	İnaktif
C-50	<i>Corydalis erdelii</i>	30 µg/mL	29,23	İnaktif
C-52	<i>Corydalis oppositifolia</i>	30 µg/mL	46,88	İnaktif
	Sikloheksamin ^a	30 µM	85	0,3 ± 0,02

^{a)} referans *Standart sapma



5. TARTIŞMA

Türkiye’de yetişen Papaveraceae familyasına ait *Corydalis* DC. türlerinin *in vitro* kolinesteraz inhibitörü aktivitelerinin tayin edilmesi ve yüksek aktivite gösteren tür/türlerden aktiviteden sorumlu bileşik/bileşiklerin belirlenmesi üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Dünyada takriben 470 kadar tür, ülkemizde 8’i endemik 17 tür ile temsil edilen *Corydalis* DC. cinsinin 22 taksonu bulunmaktadır. Bazı *Corydalis* türleri halk ilacı olarak Avrupa ve Çin’de hafıza güçlendirici olarak kullanılmıştır (Adsersen ve diğerleri, 2007). 54 farklı popülasyondan toplanan *Corydalis* yumruları (Bkz. Çizelge 4.3) asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri açısından *in vitro* olarak modifiye edilmiş spektrofotometrik yöntem ile test edilmiştir. Yumruların etanollü ekstrelerinde belirgin olarak tespit edilen antikolinesteraz etkinin (Bkz. Çizelge 4.4) türlerde bulunan kuaterner alkaloidlerden kaynaklanabileceği (Bkz. Çizelge 4.5, Resim 4.7 ve 4.8) ve geofitlerde sekonder metabolitlerin uyku döneminde yüksek olduğu bilindiğinden yumrulardan hazırlanan alkaloid ekstreleri hem antikolinesteraz aktivite tayini hem de alkaloid içerikleri açısından kromatografik yöntemlerle incelenmiştir (Bkz. Şekil 4.1-4.4). Antikolinesteraz aktivite tayininde yumruların alkaloid ekstrelerinin 200 µg/mL konsantrasyonda referans galantaminle ($98,795 \pm 0,643$ AChE inhibisyonu ve $74,951 \pm 1,204$ BChE inhibisyonu) kıyaslandığında $70,979 \pm 2,155$ - $98,425 \pm 0,827$ aralığında AChE inhibisyonu, $86,178 \pm 1,876$ - $94,187 \pm 0,887$ aralığında ise BChE inhibisyonu yönünden belirgin aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.5). *Corydalis* türlerinde yapılan aktivite çalışmaları incelendiğinde, Türkiye’de yetişen *Corydalis* türleri üzerinde 2003 yılında İlkey Orhan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, *Corydalis solida* (L.) Swartz subsp. *solida* bitkisinin kloroform:metanol (1:1) ile hazırlanan alkaloid ekstrelerinin, sırasıyla AChE ve BChE enzimlerini 87.56 ± 1.2 ve 93.18 ± 0.89 oranında inhibe ederek kayda değer bir inhibe edici aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Referans:galantamin: 80.31 ± 1.14 ve 48.80 ± 0.31) (Orhan ve diğerleri, 2004). 2019 yılında Çin’de yetişen *Corydalis cava* bitkisinden izole edilen (+)-taliktrikavin ve (+)-kanadin bileşiklerinin insan hAChE ve hBChE üzerindeki inhibitör aktiviteleri incelendiğinde, bu alkaloidlerin IC₅₀ değerleri sırasıyla 0.38 ± 0.05 µM ve 0.70 ± 0.07 µM olarak hesaplanmış (referans galantamin IC₅₀= 0.26 ± 0.01) ve hAChE karşı inhibitör etki gösterdikleri tespit edilirken hBChE karşı (IC₅₀ > 100 µM) etkisiz oldukları belirtilmiştir (Chlebek ve diğerleri, 2019). Türkiye’nin Kocaeli ilinden toplanan *Corydalis cava* L. subsp. *cava* (C-45) bitkisinin yumrularından

hazırlanan etanol ekstresinin % $95,392 \pm 2,001$ inhibisyon değeri ile yüksek AChE inhibitör aktivite ve % $81,498 \pm 0,845$ inhibisyonu ile de anlamlı BChE inhibitör aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.3).

Bulgularımızın literatür verileri ile de uyum içinde bulunduğu görülmüştür. Alkaloit ekstrelerinde aktivite-yönlendirmeli fraksiyonlama ile en yüksek aktivite gösteren alkaloitler kromatografik (LC-ESI-QTOF/MS) ve ileri spektroskopik teknikler ile tayin edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre kanadin, berberin ve dehidrokoridalin hem AChE hem de BChE inhibitör etki açısından referans olarak kullanılan galantamin ile aynı oranda inhibisyona sahip olmaları (Bkz. Çizelge 4.8) bileşiklerin aktiviteden sorumlu olabileceği görüşünü kuvvetlendirmiştir. Ayrıca bulbokapnin, ofiokarpin ve protopin isimli izokinolin alkaloitleri de % 50 nin üzerinde her iki enzime karşı aktivite göstermiştir. Bulbokapnin'in BChE enzimine % 90 nin üzerinde etkisi bulunmaktadır. Alkaloitlerin aktivitelerinin doza bağlı olarak değiştiği tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.9, Çizelge 4.10). İzokinolin alkaloitlerinden özellikle protoberberin grubunun antikolinesteraz aktivite açısından önemli olduğu literatürdeki verilerle de doğrulanmıştır (Kilic ve diğerleri, 2019). Diğer taraftan geleneksel olarak Avrupa ülkeleri ve Çin'de hafıza güçlendirici olarak kullanılan *Corydalis* yumrularının Alzheimer hastalığının semptomatik tedavi mekanizmalarından birisi olan asetilkolin düzeyinin yükseltilmesini sağlayabileceği görüşü ile bulgularımız uyumludur (Adersen ve diğerleri, 2007).

Antioksidan aktivitenin birçok hastalığın tedavisinde önemli olduğu bilinmektedir. Demans tipi AH'nın ilerlemesini yavaşlatmak ve nörodejenerasyonu azaltmada da antioksidanların yardımcı olduğu düşünülmektedir (Houghton ve Howes, 2020). Tez çalışmamız kapsamında gerçekleştirdiğimiz DPPH radikal süpürücü etki, metal şelasyon etki ve demir-indirgeme antioksidan gücü tayini sonuçlarına göre *Corydalis* türlerinden hazırlanan etanol ekstrelerinin referans kersetin ve EDTA ile kıyaslandığında belirgin bir antioksidan aktivite göstermedikleri tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.11).

Ayrıca türlerin sitotoksik aktiviteleri de sağlıklı (3T3) ve tümör (MCF-7) hücre hatlarında test edildiğinde (Bkz. Çizelge 4.12 ve 4.13); sağlıklı hücrelerde etki görülmezken; *Corydalis solida* (L.) Clairv. subsp. *incisa* Lidén ($IC_{50}=21.92\pm1.45$ µg/mL), *Corydalis caucasica* DC. subsp. *caucasica* ($IC_{50}=24.32\pm2.65$ µg/mL), *Corydalis nariniana* Fed.

($IC_{50} = 19.25 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$) türlerinin MCF-7 hücrelerinde referans doksorubisin ($IC_{50} = 0.92 \pm 0.1 \mu\text{g/mL}$) ile kıyaslandığında toksisite gösterdikleri tespit edilmiştir.





6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Papaveraceae familyasına ait *Corydalis* DC. cinsinin Türkiye’de yetişen 8 i endemik 17 türünden oluşan 22 takson *in vitro* kolinesteraz inhibitörü aktiviteleri açısından test edilmiştir. 54 farklı popülasyona ait *Corydalis* taksonların yumrularından hazırlanan etanollü ekstratlar, modifiye edilmiş Ellman metodu ile kolinesteraz inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca türlerin *ex situ* olarak Yalova Atatürk Bahçe Kùltürleri Merkez Araştırma Enstitüsü bahçesinde muhafaza edilmesi sağlanmıştır.

Referans olarak kullanılan 1 µg/mL konsantrasyondaki galantamin ($97,992 \pm 0,595$ ve $75,649 \pm 1,593$ sırasıyla AChE ve BChE inhibisyonu) ile kıyaslandığında; *Corydalis tauricola* Cullen & Davis (CO-2, CO-37), *Corydalis wendelboi* L. subsp. *congesta* (CO-5, CO-16, CO-17), *Corydalis wendelboi* L. subsp. *wendelboi* (CO-10, CO-36), *Corydalis integra* Major & Barbey (CO-15, CO-24), *Corydalis solida* L. subsp. *incisa* (CO-26), *Corydalis triternata* Zucc. (CO-31, CO-33), *Corydalis solida* L. subsp. *solida* (CO-44), *Corydalis haussknechtii* Lidén (CO-47), *Corydalis pashei* L. (CO-49), *Corydalis henrikii* L. (CO-54) türlerinden hazırlanan etanol ekstratları % 82, 25 - 94,257 aralığında AChE inhibisyonu, % 65,083 - 91,486 aralığında ise BChE inhibisyonu göstermişlerdir (Bkz. Çizelge 4.4.). Aynı türlerden hazırlanan alkaloit ekstratları ise referans galantaminle ($98,795 \pm 0,643$ AChE inhibisyonu ve $74,951 \pm 1,204$ BChE inhibisyonu) kıyaslandığında; % 70,979-98,425 aralığında AChE inhibisyonu, % 86,178-94,417 aralığında ise BChE inhibisyonu yönünden de belirgin aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.5). Elde edilen bulgular major sekonder metabolit olarak alkaloit taşıyan *Corydalis* türlerinde aktivitenin alkaloitlerden kaynaklandığını göstermiştir. Aktivite yönlendirmeli izolasyon çalışması ile AChE inhibitör etkinin, referans olarak kullanılan galantamin ($IC_{50}=15.407 \pm 0.914$ µg/mL) ile karşılaştırıldığında; berberin ($IC_{50}=6.096 \pm 1.081$ µg/mL) ve dihidrokoridalin ($IC_{50}=12.907 \pm 1.271$ µg/mL) isimli kuaterner protoberberin tipi alkaloitlerden kaynaklandığı saptanmıştır (Bkz. Çizelge 4.8). BChE inhibitör etki açısından elde edilen alkaloitler değerlendirildiğinde; referans olarak kullanılan galantamin ($IC_{50}=64.873 \pm 4.485$ µg/mL)’e göre oksosarkokapninin isimli küların tipi alkaloidin ($IC_{50}=58.593 \pm 13.338$ µg/mL) daha yüksek aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmada ülkemizdeki türler alkaloit içerikleri açısından da kromatografik (İTK, LC-MS) olarak incelenmiştir (Bkz. Şekil.4.1-4.4). Türler arasında nitel yönden alkaloitlerde farklılık bulunmamasına karşılık; örn. *C. pashei* de diğer türlerde majör alkaloit olarak görülen dihidrokoridalin miktarının düşük olduğu; *C. henrikii* de ise yine diğer türlerde majör alkaloit olarak bulunan protopin ve allokriptopin isimli alkaloitlerin miktarlarının oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu durum türler arasında nitel yönden bir fark bulunmamasına karşılık nicel farklılıkların bulunduğunu ve kemotaksonomik yönden belirgin bir verinin olmadığını ortaya koymuştur.

Corydalis türleri üzerinde gerçekleştirdiğimiz DPPH radikal süpürücü etki, metal şelasyon etki ve demir-indirgeme testleri ile antioksidan kapasitelerinde etanollü ekstrelerinin referans olarak kullanılan kersetin ve EDTA ile karşılaştırıldığında, belirgin bir antioksidan kapasite göstermedikleri tespit edilmiştir (Bkz. Çizelge 4.11).

Yumrulardan hazırlanan etanol ekstrelerinin MCF-7 meme kanseri hücreleri ile 3T3 fare fibroblast hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri incelendiğinde; referans 50 μM konsantrasyonda doksorubisinle (% 89,19 inhibisyon, $\text{IC}_{50}=0.92\pm0.1 \mu\text{M}$) kıyaslandığında; 50 $\mu\text{g/ml}$ konsantrasyondaki etanol ekstrelerinin *Corydalis solida* (L.) Clairv. subsp. *incisa* Lidén (C-26) (%57,38 inhibisyon, $\text{IC}_{50}=21.92\pm1.45 \mu\text{M}$), *Corydalis caucasica* DC. subsp. *caucasica* (C-27) (%54,23 inhibisyon, $\text{IC}_{50}=24.32\pm2.65 \mu\text{M}$), *Corydalis nariniana* Fed. (C-28) (%58,11 inhibisyon, $\text{IC}_{50}=19.25\pm0.2 \mu\text{M}$) anlamlı derecede sitotoksik etki gösterdikleri saptanmıştır (Bkz. Çizelge 4.12). 3T3 fare fibroblast hücrelerindeki sitotoksik etkiler değerlendirildiğinde; referans 30 μM konsantrasyonda sikloheksaminle kıyaslandığında (% 85 inhibisyon) *Corydalis* türlerinin sitotoksik etki göstermedikleri, sağlıklı hücrelere karşı inaktif oldukları tespit edilmiştir.

Türkiye’de yetişen *Corydalis* türlerinin antikolinesteraz aktiviteye sahip bileşiklerinin belirlendiği ve türlerin alkaloit içeriklerinin karşılaştırmalı olarak incelendiği ilk çalışma olan bu araştırmayı; aktiviteden sorumlu bileşiklerinin *in silico* çalışmaları⁷, sentezlerinin yapılması⁸, yapı-etki ilişkilerinin incelenmesinden sonra *in vivo* deneylerle

⁷ *In silico* çalışmalarını yapacak olan Prof. Dr. Gökçen Eren’e (Gazi Üniv. Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya ABD) ve

⁸ Sentez çalışmalarını yapan Prof.Dr. Dilip Kumar Maiti’ye (University of Calcutta, Department of Chemistry, Kolkata-Hindistan) teşekkür ederiz.

antikolinesteraz aktivitelerinin araştırılması takip edecektir. Ayrıca, alkaloidlerin analjezik ve antienflamatuar aktivite açısından da test edilmesi planlanmıştır.





KAYNAKLAR

- Adewusi, E.A., Moodley, N., and Steenkamp, V. (2010). Medicinal plants with cholinesterase inhibitory activity: A review. *African Journal of Biotechnology*, 9(49), 8257-8276.
- Adersen, A., Kjolbye, A., Dall, O., and Jäger, A. K. (2007). Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory compounds from *Corydalis cava* Schweigg. & Kort. *Journal of Ethnopharmacology*, 113(1), 179-182.
- Ahn, B. N., Kim, J. A., Kong, C. S., Seo, Y., and Kim, S. K. (2013). Photoprotective effect of libanoridin isolated from *Corydalis heterocarpa* on UVB stressed human keratinocyte cells. *Experimental Dermatology*, 22(2), 155-157.
- Ahn, B.N., Kim, J.A., Kong, C.S., Seo, Y., and Kim, S.K. (2012). Protective effect of (2'S)-columbianetin from *Corydalis heterocarpa* on UVB-induced keratinocyte damage. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 109, 20-27.
- Allais, D.P., and Guinaudeau, H. (1983). Three new cularine alkaloids: culacorine, norcularicine, and oxocularine. *Journal of Natural Products*, 46(6), 881-883.
- Altundag, E., and Ozturk, M. (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 19, 756-777.
- Arnold, S.E., and Kumar, A. (1993). Reversible dementias. *Medical Clinics of North America*, 77(1), 215-230.
- Bachman, D., Wolf, P. A., Linn, R., Knoefel, J., CobbS, J., Belanger, A., D'Agostino, R., and White, L. (1992). Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham Study. *Neurology*, 42(1), 115.
- Beard, C. M., Kokmen, E., O'brien, P., and Kurland, L. (1995). The prevalence of dementia is changing over time in Rochester, Minnesota. *Neurology*, 45(1), 75-79.
- Bei, W. J., Guo, J., Wu, H. Y., and Cao, Y. (2012). Lipid-regulating effect of traditional chinese medicine: Mechanisms of actions. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 125-130.
- Benigni, R., Capra, C., and Cattorini, P. (1971). *Hypericum plante medicinali: chimica, farmacologia e terapia* (Vol 1). Italy: Inverni & Della Beffa, 45-52.
- Blaschke, G., and Scriba, G. (1985). Fumariaceae alkaloids including the biogenetic precursor of cularine. *Phytochemistry*, 24(3), 585-588.
- Boente, J., Castedo, L., Dominguez, D., and De Lera, A. R. (1986). Noyaine, the first C-ring secocularine alkaloid. *Tetrahedron Letters*, 27(45), 5535-5538.
- Bruce, W., Fonder, H., Compton, J., and Garrett, N. (2009). Investigation of modulation of the α -2 receptor in tetrahydropalmatine (THP) analgesia in male sprague-dawley rats. *Journal of Dietary Supplements*, 6(1), 13-21.

- Callejon, D., Riul, T., Feitosa, L., Guaratini, T., Silva, D., Adhikari, A., Shrestha, R., Marques, L., Baruffi, M., and Lopes, J. (2014). Leishmanicidal evaluation of tetrahydroprotoberberine and spirocyclic erythrina-alkaloids. *Molecules*, 19(5), 5692-5703.
- Cao, F.L., Shang, G.W., Wang, Y., Yang, F., Li, C.L., and Chen, J. (2011). Antinociceptive effects of intragastric dl-tetrahydropalmatine on visceral and somatic persistent nociception and pain hypersensitivity in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 100(1), 199-204.
- Chang, S., Yang, Z., Han, N., Liu, Z., and Yin, J. (2018). The antithrombotic, anticoagulant activity and toxicity research of ambinine, an alkaloid from the tuber of *Corydalis ambigua* var. *amurensis*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 95, 175-181.
- Chen, J., Gao, K., Liu, T., Zhao, H., Wang, J., Wu, H., Liu, B., and Wang, W. (2013). Aporphine alkaloids: a kind of alkaloids' extract source, chemical constitution and pharmacological actions in different botany. *Asian Journal of Chemistry*, 25(18).
- Chen, J., Lu, X., Lu, C., Wang, C., Xu, H., Xu, X., Gou, H., Zhu, B., and Du, W. (2016). 13-Methyl-palmatrubine induces apoptosis and cell cycle arrest in a 549 cells *in vitro* and *in vivo*. *Oncology Reports*, 36(5), 2526-2534.
- Cheng, C., Qian, J., Wang, Z., Li, W., Huang, C., Chen, M., Dong, Y., Lian, L., and Sun, W. (2019). Influences of *Corydalis decumbens* on the activities of CYP450 enzymes in rats with a cocktail approach. *BioMed Research International*, 19, 240-249.
- Cheng, X., Wang, D., Jiang, L., and Yang, D. (2008). Simultaneous determination of eight bioactive alkaloids in *Corydalis saxicola* by high-performance liquid chromatography coupled with diode array detection. *Phytochemical Analysis*, 19(5), 420-428.
- Cheng, X.Y., Shi, Y., Zheng, S.L., Jin, W., and Sun, H. (2008). Two new protoberberine quaternary alkaloids from *Corydalis yanhusuo*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 10(12), 1117-1121.
- Chlebek, J., De Simone, A., Hošťálková, A., Opletal, L., Pérez, C., Pérez, D. I., Havlikova, L., Cahliková, L., and Andrisano, V. (2016). Application of BACE1 immobilized enzyme reactor for the characterization of multifunctional alkaloids from *Corydalis cava* (Fumariaceae) as Alzheimer's disease targets. *Fitoterapia*, 109, 241-247.
- Chlebek, J., Korábečný, J., Doležal, R., Štěpánková, Š., Pérez, D. I., Hošťálková, A., Opletal, L., Cahliková, L., Macáková, K., and Kučera, T. (2019). *In vitro* and *in silico* acetylcholinesterase inhibitory activity of thalictricavine and canadine and their predicted penetration across the blood-brain barrier. *Molecules*, 24(7), 1340.
- Choi, J.G., Kang, S.Y., Kim, J.M., Roh, D.H., Yoon, S.Y., Park, J.B., Lee, J.H., and Kim, H.W. (2012). Antinociceptive effect of *Cyperis* rhizoma and *Corydalis* tuber extracts on neuropathic pain in rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 16(6), 387-392.

- Davis, P. H., Coode, M. J. E., and Cullen, J. (Editors) (1965). *Corydalis* Medik. In P. H. Davis (Ed.), *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* (Vol.1). Edinburgh: Edinburgh University Press, pp. 238-242.
- Deng, J., Xiao, X., Li, G., and Ruan, G. (2009). Application of microwave-assisted extraction coupled with high-speed counter-current chromatography for separation and purification of dehydrocavidine from *Corydalis saxicola* Bunting. *Phytochem Anal*, 20(6), 498-502.
- Dong, H., Yan, G., Wang, Z., Wu, C., Cui, B., Ren, Y., and Yang, C. (2018). Liquid chromatography-tandem mass spectrometry simultaneous determination and pharmacokinetic study of fourteen alkaloid components in dog plasma after oral administration of *Corydalis bungeana* Turcz extract. *Molecules*, 23(8), 1927.
- Dong, Z.B., Zhang, Y.H., Zhao, B.J., Li, C., Tian, G., Niu, B., Qi, H., Feng, L., and Shao, J.G. (2015). Screening for anti-inflammatory components from *Corydalis bungeana* Turcz. based on macrophage binding combined with HPLC. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 363.
- Du, W., Jin, L., Li, L., Wang, W., Zeng, S., Jiang, H., and Zhou, H. (2018). Development and validation of a HPLC-ESI-MS/MS method for simultaneous quantification of fourteen alkaloids in mouse plasma after oral administration of the extract of *Corydalis yanhusuo* Tuber: Application to pharmacokinetic study. *Molecules*, 23(4), 714.
- Eckert, G. P. (2010). Traditional used plants against cognitive decline and alzheimer disease. *Frontiers in Pharmacology*, 1, 138.
- Egamberdieva, D., Mamadalieva, N., Khodjimatrov, O., and Tiezzi, A. (2013). Medicinal plants from chatkal biosphere reserve used for folk medicine in Uzbekistan. *Medicinal Aromatic Plant Science Biotechnology*, 7(1), 56-64.
- Faison, S.L., Schindler, C.W., Goldberg, S.R., and Wang, J.B. (2016). 1-tetrahydropalmatine reduces nicotine self-administration and reinstatement in rats. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 17(1), 49.
- Fu, R., Wang, Y., and Liu, S. (2013). Acetylcorynoline impairs the maturation of mouse bone marrow-derived dendritic cells via suppression of I κ B kinase and mitogen-activated protein kinase activities. *Pols One*, 8(3), 1-11.
- Fu, R.H., Wang, Y.C., Chen, C.S., Tsai, R.T., Liu, S.P., Chang, W.L., Lin, H.L., Lu, C.H., Wei, J.R., and Wang, Z.W. (2014). Acetylcorynoline attenuates dopaminergic neuron degeneration and α -synuclein aggregation in animal models of parkinson's disease. *Neuropharmacology*, 82, 108-120.
- Fu, R.H., Wang, Y.C., Liu, S.P., Chu, C.L., Tsai, R.T., Ho, Y.C., Chang, W.L., Chiu, S.C., Harn, H.J., and Shyu, W.C. (2013). Acetylcorynoline impairs the maturation of mouse bone marrow-derived dendritic cells via suppression of I κ B kinase and mitogen-activated protein kinase activities. *Plos One*, 8(3), 109-125.

- Fu, Y.C., Zhang, Y., Tian, L.Y., Li, N., Chen, X., Cai, Z.Q., Zhu, C., and Li, Y. (2016). Effects of allocryptopine on outward potassium current and slow delayed rectifier potassium current in rabbit myocardium. *Journal Of Geriatric Cardiology: JGC*, 13(4), 316.
- Gao, C., Du, Y., Wang, X., Cao, H., Lin, B., Liu, Y., and Di, X. (2018). Hexahydrobenzophenanthridine alkaloids from *Corydalis bungeana* Turcz. and their anti-inflammatory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28(13), 2265- 2269.
- Guan, H., Li, K., Wang, X., Luo, X., Su, M., Tan, W., Chang, X., and Shi, Y. (2017). Identification of metabolites of the cardioprotective alkaloid dehydrocorydaline in rat plasma and bile by liquid chromatography coupled with triple quadrupole linear ion trap mass spectrometry. *Molecules*, 22(10), 1686.
- Guo, Z., Cai, R., Su, H., and Li, Y. (2014). Alkaloids in processed rhizoma *Corydalis* and crude rhizoma *Corydalis* analyzed by GC/MS. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2014, 281-190.
- Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T., and Başer, K.H.C. (Editors) (2000). *Corydalis* DC. In P. H(Güner Ed.) *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* (Vol. 11). Edinburg: Edinburg University Press, pp. 22-28.
- Hagel, J. M., and Facchini, P. J. (2013). Benzylisoquinoline alkaloid metabolism: A century of discovery and a brave new world. *Plant and Cell Physiology*, 54(5), 647-672.
- Halbsguth, C., Meißner, O., and Häberlein, H. (2003). Positive cooperation of protoberberine type 2 alkaloids from *Corydalis cava* on the GABAA binding site. *Planta Medica*, 69(4), 305-309.
- Han, A.R., Kim, H.R., Kil, Y.S., Kang, U., Jang, D.S., and Seo, E.K. (2018). Isoquinoline alkaloids from *Corydalis pallida*. *Chemistry of Natural Compounds*, 54(5), 1020-1022.
- Han, B. H. (1996). *International collation of traditional and folk medicine* (Vol 1) Northeast Asia: World scientific, 205-220.
- Han, N., Yang, Z., Liu, Z., Liu, H., and Yin, J. (2016). Research progress on natural benzophenanthridine alkaloids and their pharmacological functions: A review. *Natural Product Communications*, 11(8), 120-126.
- He, K., and Gao, J.L. (2014). Protopine inhibits heterotypic celladhesion in MDA-MB-231 cells through down-regulation of multi-adhesive factors. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 11(2), 415-424.
- He, Z.B., Chen, P., Peng, Z.Y., and Jin, L.Y. (2014). Effect of corynoline isolated from *Corydalis bungeana* Turcz on lipopolysaccharides-induced sepsis *in vivo* and *in vitro*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(1), 81-86.

- Hebert, L.E., Scherr, P.A., Beckett, L.A., Albert, M.S., Pilgrim, D.M., Chown, M.J., Funkenstein, H.H., and Evans, D.A. (1995). Age-specific incidence of Alzheimer's disease in a community population. *Jama*, 273(17), 1354-1359.
- Hill, R., Simmonds, M., and Straughan, D. (1971). Evidence that bicuculline can both potentiate and antagonize GABA. *British Journal Of Pharmacology*, 42(4), 639.
- Hiraoka, N., Bhatt, I. D., Sakurai, Y., and Chang, J.I. (2004). Alkaloid production by somatic embryo cultures of *Corydalis ambigua*. *Plant Biotechnology*, 21(5), 361-366.
- Hong, Z., Cai, G., Ma, W., Wen, J., Chai, Y., and Fan, G. (2012a). Rapid determination and comparative pharmacokinetics of tetrahydropalmatine in spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. *Biomedical Chromatography*, 26(6), 749-753.
- Hong, Z., Zhao, L., Wang, X., Le, J., Jia, J., Chai, Y., and Zhang, G. (2012b). High-performance liquid chromatography–time-of-flight mass spectrometry with adjustment of fragmentor voltages for rapid identification of alkaloids in rat plasma after oral administration of rhizoma *Corydalis* extracts. *Journal of Separation Science*, 35(13), 1690-1696.
- Houghton, P.J., and Howes, M.J. (2020). Natural products and derivatives affecting neurotransmission relevant to Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neurosignals*, 14(1-2), 6-25.
- Huang, Q., Chen, J., Zhang, W., Zhou, B., Zhang, C., Gerwick, W. H., and Cao, Z. (2018). Alkaloids from *Corydalis decumbens* suppress neuronal excitability in primary cultures of mouse neocortical neurons. *Phytochemistry*, 150, 85-92.
- Huang, Q., Zhang, W., Yan, L., Chen, J., Zhou, B., Zou, X., Zhang, C., and Cao, Z. (2017). Alkaloid constituents from *Corydalis decumbens*. *Journal of China Pharmaceutical University*, 48(5), 563-567.
- Hung, H.Y., and Wu, T.S. (2016). Recent progress on the traditional chinese medicines that regulate the blood. *Journal of Food and Drug Analysis*, 24(2), 221-238.
- Hung, T. M., Thuong, P. T., Nhan, N. T., Mai, N. T. T., Quan, T. L., Choi, J. S., Woo, M. H., Min, B. S., and Bae, K. (2011). Cholinesterase inhibitory activities of alkaloids from *Corydalis tuber*. *Natural Product Sciences*, 17(2), 108-112.
- Huo, W., Zhang, Y., Liu, Y., Lei, Y., Sun, R., Zhang, W., Huang, Y., Mao, Y., Wang, C., and Ma, Z. (2018). Dehydrocorydaline attenuates bone cancer pain by shifting microglial M1/M2 polarization toward the M2 phenotype. *Molecular Pain*, 14, 174-178
- Iranshahy, M., Quinn, R., and Iranshahi, M. (2014). Biologically active isoquinoline alkaloids with drug-like properties from the genus *Corydalis*. *RSC Advances*, 4(31), 15900- 15913.

- Ishiguro, K., Ando, T., Maeda, O., Watanabe, O., and Goto, H. (2011). Dehydrocorydaline inhibits elevated mitochondrial membrane potential in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *International Immunopharmacology*, 11(9), 1362-1367.
- Jann, M. W. (1998). Preclinical pharmacology of metrifonate. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 18(2), 55-67.
- Jeong, H.J., Na, H.J., Kim, S.J., Rim, H.K., Myung, N.Y., Moon, P.D., Han, N.R., Seo, J.U., Kang, T.H., and Kim, J.J. (2009). Anti-inflammatory effect of columbianetin on activated human mast cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32(6), 1027- 1031.
- Jha, R., Pandey, M., Singh, A., Singh, S., and Singh, V. (2009). New alkaloids from *Corydalis* species. *Natural Product Research*, 23(3), 250-255.
- Ji, H. Y., Liu, K. H., Lee, H., Im, S. R., Shim, H. J., Son, M., and Lee, H. S. (2011). Corydaline inhibits multiple cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzyme activities in human liver microsomes. *Molecules*, 16(8), 6591-6602.
- Jia, W. (2018). Study on quality standard of *Corydalis tomentella* Franch. *Medicinal Plant*, 9(3), 241-248.
- Jiang, L., Li, M., Zhao, F., Chu, S., Zha, L., Xu, T., Peng, H., and Zhang, W. (2018). Molecular identification and taxonomic implication of herbal species in genus *Corydalis* (Papaveraceae). *Molecules*, 23(6), 1393.
- Jun-min, S., Wei-li, H., Wen-cai, Y., Shek-kiu, C., Yi-tao, W., and Qing-wen, Z. (2011). Phytochemical investigation of *Corydalis yanhusuo*. *Natural Product Research & Development*, 23(4), 234-239.
- Kametani, T., and Honda, T. (1985). *In the alkaloids: chemistry and pharmacology* (Vol 24) America: Elsevier, 153-251.
- Kang, H., Jang, S.W., Pak, J.H., and Shim, S. (2015). Glaucine inhibits breast cancer cell migration and invasion by inhibiting MMP-9 gene expression through the suppression of NF- κ B activation. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 403(1-2), 85-94.
- Kang, K.H., Kong, C.S., Seo, Y., Kim, M.M., and Kim, S.K. (2009). Anti-inflammatory effect of coumarins isolated from *Corydalis heterocarpa* in HT-29 human colon carcinoma cells. *Food and Chemical Toxicology*, 47(8), 2129-2134.
- Khan, A. Y., and Kumar, G. S. (2015). Natural isoquinoline alkaloids: binding aspects to functional proteins, serum albumins, hemoglobin, and lysozyme. *Biophysical Reviews*, 7(4), 407-420.
- Khodorova, N.V., Shavarda, A. L., Lequart-Pillon, M., Laberche, J.C., Voitsekhovskaja, O. V., and Boitel-Conti, M. (2013). Biosynthesis of benzyloisoquinoline alkaloids in *Corydalis bracteata*: compartmentation and seasonal dynamics. *Phytochemistry*, 92, 60-70.

- Khodorova, N., and Boitel-Conti, M. (2013). The role of temperature in the growth and flowering of geophytes. *Plants*, 2(4), 699-711.
- Kilic, M., Kaya, E., Aysal, A.İ., Sener, B. (2019). Evaluation of some biological activities of the tubers of *Corydalis solida* (L.) Clairv. ssp. *incisa* Lidén species growing in Turkey. *South African Journal of Botany*, 127(2019),195-200
- Kilic, M., Kaya, E., Aysal, A.İ. and Sener, B. (Baskıda) (2020). Neuroprotective potential of the tubers of *Corydalis triternata* Zucc. growing in Turkey. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 42(4).
- Kim, D. K. (2002). Inhibitory effect of corynoline isolated from the aerial parts of *Corydalis incisa* on the acetylcholinesterase. *Archives of Pharmacal Research*, 25(6), 817.
- Kim, D.K., Lee, K.T., Baek, N.I., Kim, S.H., Park, H.W., Lim, J.P., Shin, T.Y., Eom, D.O., Yang, J.H., and Eun, J.S. (2004). Acetylcholinesterase inhibitors from the aerial parts of *Corydalis speciosa*. *Archives of Pharmacal Research*, 27(11), 1127.
- Kim, J.H., Ryu, Y.B., Lee, W.S., and Kim, Y.H. (2014). Neuraminidase inhibitory activities of quaternary isoquinoline alkaloids from *Corydalis turtschaninovii* rhizome. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22(21), 6047-6052.
- Kim, J.J., Kang, T.H., Seo, J.U., Na, H.J., Kim, S.J., Moon, P.D., Kim, N.H., Choi, I.Y., Myung, N.Y., and Hong, S.H. (2010a). Libanoridin inhibits the mast cell-mediated allergic inflammatory reaction. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 32(2), 258-264.
- Kim, Y.A., Kong, C.S., Yea, S.S., and Seo, Y. (2010b). Constituents of *Corydalis heterocarpa* and their anti-proliferative effects on human cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*, 48(2), 722-728.
- Kim, Y.J., Lim, H.S., Kim, Y., Lee, J., Kim, B.Y., and Jeong, S.J. (2017). Neuroprotective effect of *Corydalis ternata* extract and its phytochemical quantitative analysis. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 65(9), 826-832.
- Kim, Y., Kong, C.S., Park, H., Lee, E., Jang, M.S., Nam, K.H., and Seo, Y. (2015). Anti-inflammatory activity of heterocarpin from the salt marsh plant *Corydalis heterocarpa* in LPS-induced RAW 264.7 macrophage cells. *Molecules*, 20(8), 14474-14486.
- Kong, C.S., Kim, Y. A., Kim, H., and Seo, Y. (2016). Evaluation of a furochromone from the halophyte *Corydalis heterocarpa* for cytotoxic activity against human gastric cancer (AGS) cells. *Food & Function*, 7(12), 4823-4829.
- Kukula-Koch, W., and Widelski, J. (2017). *In pharmacognosy*. America: Elsevier, 163-198.
- Lee, H., Lee, S.J., Bae, G.U., Baek, N.I., and Ryu, J.H. (2017). Canadine from *Corydalis turtschaninovii* stimulates myoblast differentiation and protects against myotube atrophy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2748.

- Lee, T.H., Kim, K.H., Lee, S.O., Lee, K.R., Son, M., and Jin, M. (2011). Tetrahydroberberine, an isoquinoline alkaloid isolated from *Corydalis* tuber, enhances gastrointestinal motor function. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 338(3), 917-924.
- Lee, T.H., Son, M., and Kim, S.Y. (2010). Effects of corydaline from *Corydalis* tuber on gastric motor function in an animal model. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 33(6), 958-962.
- Lei, Y., Tan, J., Wink, M., Ma, Y., Li, N., and Su, G. (2013). An isoquinoline alkaloid from the chinese herbal plant *Corydalis yanhusuo* WT. Wang inhibits P-glycoprotein and multidrug resistance-associate protein 1. *Food Chemistry*, 36(3-4), 1117-1121.
- Li, C.H., Chen, C., Zhang, Q., Tan, C.N., Hu, Y.J., Li, P., Wan, J.B., Feng, G., Xia, Z.N., and Yang, F.Q. (2017). Differential proteomic analysis of platelets suggested target-related proteins in rabbit platelets treated with rhizoma *Corydalis*. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 76-87.
- Li, M., Wang, J., Mo, B., Zeng, J., Yao, D., Chen, F., Jiang, M., Rao, L., and Du, Y. (2018). Total alkaloids of *Corydalis saxicola* Bunting inhibits migration of A549 cells by suppressing Cdc42 or Vav1. *Oncology Letters*, 15(1), 475-482.
- Li, Q., Guan, H., Wang, X., He, Y., Sun, H., Tan, W., Luo, X., Su, M., and Shi, Y. (2017). Fingerprint–efficacy study of the quaternary alkaloids in *Corydalis yanhusuo*. *Journal of Ethnopharmacology*, 207, 108-117.
- Li, W., Huang, H., Zhang, Y., Fan, T., Liu, X., Xing, W., and Niu, X. (2013). Anti-inflammatory effect of tetrahydrocoptisine from *Corydalis impatiens* is a function of possible inhibition of TNF- α , IL-6 and NO production in lipopolysaccharide-stimulated peritoneal macrophages through inhibiting NF- κ B activation and MAPK pathway. *European Journal of Pharmacology*, 715(1-3), 62-71.
- Liao, C., Chang, S., Yin, S., Wang, Z., and Meng, Y. (2014). A HPLC–MS/MS method for the simultaneous quantitation of six alkaloids of rhizoma *Corydalis decumbentis* in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B*, 944, 101-106.
- Ling, H., Wu, L., and Li, L. (2006). *Corydalis yanhusuo* rhizoma extract reduces infarct size and improves heart function during myocardial ischemia/reperfusion by inhibiting apoptosis in rats. *Phytotherapy Research*, 20(6), 448-453.
- Liu, X.W., Tang, C.L., Zheng, H., Wu, J.X., Wu, F., Mo, Y.Y., Liu, X., Zhu, H.J., Yin, C.L., and Cheng, B. (2018). Investigation of the hepatoprotective effect of *Corydalis saxicola* Bunting on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats by 1H-NMR based metabonomics and network pharmacology approaches. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 159, 252-261.
- MacLean, D. (1985). *In the alkaloids: chemistry and pharmacology* (Vol 24) America: Elsevier, 253- 286.

- Manske, R. (1954). *In the alkaloids: chemistry and physiology* (Vol 4). America: Elsevier, 1-6.
- Mao, X., Peng, Y., and Zheng, J. (2015). *In vitro* and *in vivo* characterization of reactive intermediates of corynoline. *Drug Metabolism and Disposition*, 43(10), 1491-1498.
- Mao, Z., Di, X., Zhang, J., Wang, X., Liu, Y., and Di, X. (2017a). Rapid and cost-effective method for the simultaneous quantification of seven alkaloids in *Corydalis decumbens* by microwave-assisted extraction and capillary electrophoresis. *Journal of Separation Science*, 40(14), 3008-3014.
- Mao, Z., Wang, X., Liu, Y., Huang, Y., Liu, Y., and Di, X. (2017b). Simultaneous determination of seven alkaloids from rhizoma *Corydalis decumbentis* in rabbit aqueous humor by LC-MS/MS: application to ocular pharmacokinetic studies. *Journal of Chromatography B*, 1057, 46-53.
- Mattson, M. P. (2008). Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 430(7000), 631.
- Mei, Z.G., Cheng, C.G., and Zheng, J.F. (2011). Observations on curative effect of high-frequency electric sparkle and point-injection therapy on knee osteoarthritis. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 31(4), 311-315.
- Meyer, A., and Imming, P. (2011). Benzylisoquinoline alkaloids from the Papaveraceae: the heritage of Johannes Gadamer. *Journal of Natural Products*, 74(11), 2482-2487.
- Michael Franz, B., Daniel Williams, B., Alat, S. M. (2011). Evaluation of the anxiolytic properties of tetrahydropalmatine, a *Corydalis yanhusuo* compound, in the male sprague-dawley rat. *American Association Nurse Anesthetists Journal*, 79(4), 75.
- Min, X., Lee, D. T., Jinhua, X., Wenjun, D., Li, C., Bin, D., Pingxiang, D., Wingho, L., Xiaoyin, T., and Xiaohui, Z. (2007). A database on treating drug addiction with traditional Chinese medicine. *Addiction*, 102(2), 282-288.
- Mingqian, S., Jianxun, L., Lan, M., Li, L. (2014). Alkaloid profiling of the traditional Chinese medicine rhizoma *Corydalis* using high performance liquid chromatography-tandem quadrupole time-of-flight massspectrometry. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4, 208-216.
- Miyazawa, M., Yoshio, K., Ishikawa, Y., and Kameoka, H. (1998). Insecticidal alkaloids from *Corydalis bulbosa* against *Drosophila melanogaster*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(5), 1914-1919.
- Muhammad, N., Lal Shrestha, R., Adhikari, A., Wadood, A., Khan, H., Khan, A. Z., Maione, F., Mascolo, N., and De Feo, V. (2015). First evidence of the analgesic activity of govaniadine, an alkaloid isolated from *Corydalis gowaniana* Wall. *Natural Product Research*, 29(5), 430-437.
- Naseri, M., Emami, S. A., Asili, J., Tayarani-Najaran, Z., Dehghan, G., Schneider, B., and Iranshahi, M. (2018). Rupestrines A-D, alkaloids from the aerial parts of *Corydalis rupestris*. *Bioorg Chem*, 77, 651-659.

- Nawrot, R., Wolun-Cholewa, M., Bialas, W., Wyrzykowska, D., Balcerkiewicz, S., and Gozdzicka-Jozefiak, A. (2010). Cytotoxic activity of proteins isolated from extracts of *Corydalis cava* tubers in human cervical carcinoma HeLa cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 10(1), 78.
- Nawrot, R., Zauber, H., and Schulze, W. X. (2014). Global proteomic analysis of *Chelidonium majus* and *Corydalis cava* (Papaveraceae) extracts revealed similar defense-related protein compositions. *Fitoterapia*, 94, 77-87.
- Niu, L., Xie, Z., Cai, T., Wu, P., Xue, P., Chen, X., Wu, Z., Ito, Y., Li, F., and Yang, F. (2011). Preparative isolation of alkaloids from *Corydalis bungeana* Turcz. by high-speed counter-current chromatography using stepwise elution. *Journal of Separation Science*, 34(9), 987-994.
- Niu, X., Hu, H., Li, W., Li, Y., Huang, H., Mu, Q., Yao, H., and Li, H. (2014). Protective effect of total alkaloids on lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Journal of Surgical Research*, 189(1), 126-134.
- Niu, X., Li, W., Xu, H., Liu, X., and Qi, L. (2013). Simultaneous quantification of 11 isoquinoline alkaloids in *Corydalis impatiens* (Pall.) Fisch by HPLC. *Journal of Separation Science*, 36(13), 2090-2095.
- Orhan, I., Özçelik, B., Karaoğlu, T., and Şener, B. (2007). Antiviral and antimicrobial profiles of selected isoquinoline alkaloids from *Fumaria* and *Corydalis* species. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 62(1-2), 19-26.
- Orhan, I., Şener, B., Choudhary, M., and Khalid, A. (2004). Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activity of some Turkish medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 91(1), 57-60.
- Pandey, V., Dasgupta, B., Bhattacharya, S., Lal, R., and Das, P. (1971). Chemistry and pharmacology of the major alkaloid of *Fumaria indica* (Haussk) Pugsley. *Current Science*, 455-457.
- Park, S.Y. (2010). Potential therapeutic agents against Alzheimer's disease from natural sources. *Archives of Pharmacal Research*, 33(10), 1589-1609.
- Perrot, É., Paris, R., and Pâris, R. (1971). *Les plantes médicinales*. France: Universitaires France, 1075-1082.
- Preininger, V., Thakur, R., and Šantav, F. (1976). Isolation and chemistry of alkaloids from plants of the family Papaveraceae LXVII: *Corydalis cava* (L.) Sch. et K. (*C. tuberosa* DC.). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65(2), 294-296.
- Roper, E.G., Blomster, R.N., Farnsworth, N.R., Draus, F.J. (1965). Studies on alkaloid detecting reagents II. *Planta Medica*, 13(1), 98-103.
- Saido, T. (2000). Degradation of amyloid-beta peptide: a key to Alzheimer pathogenesis, prevention and therapy. *Neuroscience News*, 3, 52-62.

- Selkoe, D.J. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Reviews*, 81(2), 741-766.
- Shamma, M. (2012). *The isoquinoline alkaloids chemistry and pharmacology* (Vol 25). America: Elsevier, 236-241.
- Sharma, P. K., Chauhan, N., and Lal, B. (2004). Observations on the traditional phytotherapy among the inhabitants of Parvati valley in western Himalaya, India. *Journal of Ethnopharmacology*, 92(2-3), 167-176.
- Shi, J., Zhang, X., Ma, Z., Zhang, M., and Sun, F. (2010). Characterization of aromatase binding agents from the dichloromethane extract of *Corydalis yanhusuo* using ultrafiltration and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Molecules*, 15(5), 3556-3566.
- Shrestha, R. S., Adhikari, A., Marasini, B. P., Jha, R., and Choudhary, M. I. (2013). Novel inhibitors of urease from *Corydalis govaniana* Wall. *Phytochemistry Letters*, 6(2), 228-231.
- Šimánek, V. (1985). *In the alkaloids: chemistry and pharmacology* (Vol 26) America: Elsevier, 185-240.
- Sivakumaran, N., Samarakoon, S. R., Adhikari, A., Ediriweera, M. K., Tennekoon, K. H., Malavige, N., Thabrew, I., and Shrestha, R. L. S. (2018). Cytotoxic and apoptotic effects of govaniadine isolated from *Corydalis govaniana* Wall. roots on human breast cancer (MCF-7) cells. *Biomed Research International*, 2018, 3171348.
- Sturm, S., Seger, C., Godejohann, M., Spraul, M., and Stuppner, H. (2007a). Conventional sample enrichment strategies combined with high-performance liquid chromatography-solid phase extraction-nuclear magnetic resonance analysis allows analyte identification from a single minuscule *Corydalis solida* plant tuber. *Journal of Chromatography A*, 1163(1-2), 138-144.
- Sturm, S., Seger, C., and Stuppner, H. (2007b). Analysis of central european *Corydalis* species by nonaqueous capillary electrophoresis-electrospray ion trap mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1159(1-2), 42-50.
- Sun, M., Liu, J., Lin, C., Miao, L., and Lin, L. (2014). Alkaloid profiling of the traditional Chinese medicine rhizoma *Corydalis* using high performance liquid chromatography-tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4(3), 208-216.
- Sun, T., Zhang, Z., Lee, R., Gong, Q., and Qin, H. (2013). Quantitative determination and variation trends of six alkaloids in crude and processed *Corydalis yanhusuo*. *Analytical Letters*, 46(16), 2542-2556.
- Sun, T., Li, T., R, R., Zhang, Z., Gong, J., Q, F., and Qin, H.L. (2015). Investigation of factors affecting the quality of *Corydalis yanhusuo* samples based on chromatographic fingerprints. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 38(4), 506- 513.

- Şener, B. (1986). Mass spectra of some isoquinoline alkaloids. *Journal of Molecular Spectroscopy Special Issues*, 108-116.
- Şener, B., and Temizer, H. (1991). Chemical studies on the minor isoquinoline alkaloids from *Corydalis solida* subsp. *brachyloba*. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 13(1), 63-66.
- Şener, B., ve Temizer, H. (1989). Protoberberin türevi alkaloitler. *Pharmacia-Journal of Turkish Pharmacist Association*, 45-50.
- Şener, B., ve Temizer, H. (1988). *Corydalis* Medik. türleri ve alkaloitlerinin farmakolojik etkileri. *Pharmacia- Journal of Turkish Pharmacist Association* 62 (3), 94-98.
- Şener, B., ve Temizer, H. (1988). *Corydalis solida* (L.) Swartz ssp. *brachyloba* (Boiss.) Cullen and Davis üzerindeki farmakognozik araştırmalar. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 8(2), 69-75.
- Şener, B., Temizer, H., and Koyuncu, M. (1992a). Benzophenanthridine alkaloids from *Corydalis rutifolia* (sibth and sm) DC. subsp. *erdellii* (Zucc) Cullen and Davis. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 14(3), 228-229.
- Şener, B., Temizer, H., and Koyuncu, M. (1992b). Culirine-type alkaloids from *Corydalis rutifolia* subsp. *erdellii*. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(2), 111-113.
- Şener. (1988). Minor alkaloids of *Corydalis rutifolia* (Sibth. and Sm.) DC subsp. *kurdica* Cullen and Davis of Turkish origin. *International Journal of Crude Drug Research*, 26(3), 155-159.
- Şener. (1989). Spirobenzylisoquinoline alkaloids from *Corydalis caucasica*. *International Journal of Crude Drug Research*, 27(3), 161-166
- Şenol, F. S., Orhan, I., Yilmaz, G., Cicek, M., and Şener, B. (2010). Acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase, and tyrosinase inhibition studies and antioxidant activities of 33 *Scutellaria* L. taxa from Turkey. *Food and Chemical Toxicology*, 48(3), 781-788.
- Tanker, M., and Şener, B. (1981). Alkaloids of *Corydalis solida* (L.) Swartz. subsp. *solida* I. corysolidaline. a new alkaloid from *Corydalis solida* (L.) Swartz. subsp. *solida*. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 11(2), 154-159.
- Thomsen, T., Zendeh, B., Fischer, J., and Kewitz, H. (1945). *In vitro* effects of various cholinesterase inhibitors on acetyl- and butyrylcholinesterase of healthy volunteers. *Biochemical Pharmacology*, 41(1), 139-141.
- Tianjiao, L., Shuai, W., Xiansheng, M., Yongrui, B., Shanshan, G., Bo, L., Lu, C., Lei, W., and Xiaorong, R. (2014). Metabolomics coupled with multivariate data and pathway analysis on potential biomarkers in gastric ulcer and intervention effects of *Corydalis yanhusuo* alkaloid. *Plos One*, 9(1), 145-151.

- Tong, S., Yan, J., and Lou, J. (2005). Preparative isolation and purification of alkaloids from *Corydalis yanhusuo* WT. Wang by high speed counter-current chromatography. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 28(18), 2979-2989.
- Tong, S., Yu, Q., Li, X.N., and Yan, J. (2013). Preparative separation of tertiary alkaloids from *Corydalis yanhusuo* WT. Wang by pH-zone-refining counter-current chromatography. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 36(2), 229-238.
- Wang, M., Liu, Y., Fu, S., Zhang, Q., Wang, Q., and Gao, X. (2017). Applying target data screening followed by characteristic fragment filtering for the comprehensive screening and identification of alkaloids in *Corydalis yanhusuo* WT. Wang by UPLC-Q-TOF/MS E. *RSC Advances*, 7(84), 151-158.
- Wang, X., Dong, H., Shu, X., Zheng, Z., Yang, B., and Huang, L. (2012). Large-scale separation of alkaloids from *Corydalis bungeana* Turcz. by pH-zone-refining counter-current chromatography. *Molecules*, 17(12), 14968-14974.
- Wang, Y., Wang, D., Zhang, J., Liu, D., Wang, Z., and Meng, D. (2018). Isoquinolines from *Corydalis tomentella* from Tibet, China, possess hepatoprotective activities. *Phytochemistry*, 155, 93-99.
- Wangchuk, P., Giacomini, P. R., Pearson, M. S., Smout, M. J., and Loukas, A. (2016). Identification of lead chemotherapeutic agents from medicinal plants against blood flukes and whipworms. *Scientific Reports*, 6, 132-140.
- Wangchuk, P., Keller, P. A., Pyne, S. G., Willis, A. C., and Kamchonwongpaisan, S. (2012). Antimalarial alkaloids from a bhutanese traditional medicinal plant *Corydalis dubia*. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(1), 310-313.
- Wei, X., Shen, H., Wang, L., Meng, Q., and Liu, W. (2016). Analyses of total alkaloid extract of *Corydalis yanhusuo* by comprehensive RP× RP liquid chromatography with pH difference. *Journal of Analytical Methods In Chemistry*, 340-345.
- Wiart, C. (2012). *Lead compounds from medicinal plants for the treatment of cancer* (Vol 1) America: Academic Press, 142-450.
- Wimo, A., Winblad, B., Aguero-Torres, H., and von Strauss, E. (2020). The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 17(3), 63-70.
- Wu, C., Yan, R., Zhang, R., Bai, F., Yang, Y., Wu, Z., and Wu, A. (2013). Comparative pharmacokinetics and bioavailability of four alkaloids in different formulations from *Corydalis decumbens*. *Journal of Ethnopharmacology*, 149(1), 55-61.
- Wu, H., Waldbauer, K., Tang, L., Xie, L., McKinnon, R., Zehl, M., Yang, H., Xu, H., and Kopp, B. (2014). Influence of vinegar and wine processing on the alkaloid content and composition of the Traditional Chinese Medicine *Corydalis rhizoma* (*yanhusuo*). *Molecules*, 19(8), 11487-11504.

- Wu, H., Wang, P., Liu, M., Tang, L., Fang, J., Zhao, Y., Zhang, Y., Li, D., Xu, H., and Yang, H. (2015). A ¹H-NMR-based metabonomic study on the anti-depressive effect of the total alkaloid of *Corydalis rhizoma*. *Molecules*, 20(6), 10047-10064.
- Wu, L., Ling, H., Li, L., Jiang, L., and He, M. (2007). Beneficial effects of the extract from *Corydalis yanhusuo* in rats with heart failure following myocardial infarction. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59(5), 695-701.
- Wu, L., Zhang, W., Qiu, X., Wang, C., Liu, Y., Wang, Z., Yu, Y., Ye, R., and Zhang, Y. (2018). Identification of alkaloids from *Corydalis yanhusuo* WT. Wang as dopamine D1 receptor antagonists by using CRE-luciferase reporter gene assay. *Molecules*, 23(10), 2585.
- Xiao, H.T., Peng, J., Liang, Y., Yang, J., Bai, X., Hao, X.Y., Yang, F.-M., and Sun, Q.Y. (2011). Acetylcholinesterase inhibitors from *Corydalis yanhusuo*. *Natural Product Research*, 25(15), 1418-1422.
- Xiaohui, S. (2014). Antifungal activity of *Corydalis* chloroform extract against several kinds of pathogenic fungi of corn and soybean. *Plant Diseases & Pests*, 5(3), 196-205.
- Xu, W., Wang, Y., Ma, Z., Chiu, Y.T., Huang, P., Rasakham, K., Unterwald, E., Lee, D. Y.W., and Liu-Chen, L.Y. (2013). L-isocorypalmine reduces behavioral sensitization and rewarding effects of cocaine in mice by acting on dopamine receptors. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(2), 693-703.
- Xu, Z., Chen, X., Fu, S., Bao, J., Dang, Y., Huang, M., Chen, L., and Wang, Y. (2012). Dehydrocorydaline inhibits breast cancer cells proliferation by inducing apoptosis in MCF-7 cells. *The American Journal of Chinese Medicine*, 40(1), 177-185.
- Xu, Z., Chen, X., Zhang, Q., Chen, L., and Wang, Y. (2011). *Corydalis yanhusuo* WT. Wang extract inhibits MCF-7 cell proliferation by inducing cell cycle G2/M arrest. *The American Journal of Chinese Medicine*, 39(3), 579-586.
- Yan, J., He, X., Feng, S., Zhai, Y., Ma, Y., Liang, S., and Jin, C. (2014). Up-regulation on cytochromes P450 in rat mediated by total alkaloid extract from *Corydalis yanhusuo*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(1), 306.
- Yang, C., Xiao, Y., Wang, Z., Wang, S., Chen, L., Wu, L., and Liu, G. (2014a). UHPLC–ESI–MS/MS determination and pharmacokinetic study of two alkaloid components in rat plasma after oral administration of the extract of *Corydalis bungeana* Turcz. *Journal of Chromatography B*, 960, 59-66.
- Yang, Z.Y., Jiang, B.H., Teng, F.K., Han, N., Liu, Z.H., Zhou, J.J., Wang, Y., Guo, D.A., and Yin, J. (2014b). Ambiguanine A–G, hexahydrobenzophenanthridine alkaloids from *Corydalis ambigua* var. *amurensis*. *Phytochemistry*, 105, 158-163.
- Yang, C., Zhang, C., Wang, Z., Tang, Z., Kuang, H., and Kong, A.N. (2016). Corynoline isolated from *Corydalis bungeana* Turcz. exhibits anti-inflammatory effects via modulation of Nfr2 and MAPKs. *Molecules*, 21(8), 975.

- Yin, X., Zhao, F., Feng, X., Li, J., Yang, X., Tu, P., and Chai, X. (2018). Four new spirobenzylisoquinoline N-oxide alkaloids from the whole plant of *Corydalis hendersonii*. *Fitoterapia*, 128, 31-35.
- Yin, Z.Y., Li, L., Chu, S.S., Sun, Q., Ma, Z.L., and Gu, X.P. (2016). Antinociceptive effects of dehydrocorydaline in mouse models of inflammatory pain involve the opioid receptor and inflammatory cytokines. *Scientific Reports*, 6, 27129.
- Yoo, M., Lee, S. J., Kim, Y. K., Seo, D. W., Baek, N. I., Ryu, J. H., Kang, J. S., and Bae, G.U.(2016).Dehydrocorydaline promotes myogenic differentiation via p38 MAPK activation. *Molecular Medicine Reports*, 14(4), 3029-3036.
- Yu, Q., Liu, T., Li, S., Feng, J., Wu, L., Wang, W., Chen, K., Xia, Y., Niu, P., and Xu, L. (2018). The protective effects of levo-tetrahydropalmatine on conA-induced liver injury are via TRAF6/JNK signaling. *Mediators of Inflammation*, 208-215.
- Yu, Q., Tong, S., Yan, J., Hong, C., Zhai, W., and Li, Y. (2011). Preparative separation of quaternary ammonium alkaloids from *Corydalis yanhusuo* WT Wang by pH-zone-refining counter-current chromatography. *Journal of Separation Science*, 34(3), 278-285.
- Yue, K., Ma, B., Ru, Q., Chen, L., Gan, Y., Wang, D., Jin, G., and Li, C. (2012). The dopamine receptor antagonist levo-tetrahydropalmatine attenuates heroin self-administration and heroin-induced reinstatement in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 102(1), 1-5.
- Zeng, F.L., Xiang, Y.F., Liang, Z.R., Wang, X., Huang, D.E., Zhu, S.N., Li, M.M., Yang, D.P., Wang, D.M., and Wang, Y.F. (2013). Anti-hepatitis B virus effects of dehydrocheilanthifoline from *Corydalis saxicola*. *The American Journal of Chinese Medicine*, 41(1), 119-130.
- Zhang, B., Huang, R., Hua, J., Liang, H., Pan, Y., Dai, L., Liang, D., and Wang, H. (2016). Antitumor lignanamides from the aerial parts of *Corydalis saxicola*. *Phytomedicine*, 23(13), 1599-1609.
- Zhang, J., Jin, Y., Liu, Y., Xiao, Y., Feng, J., Xue, X., Zhang, X., and Liang, X. (2009). Purification of alkaloids from *Corydalis yanhusuo* WT Wang using preparative 2-D HPLC. *Journal of Separation Science*, 32(9), 1401-1406.
- Zhang, S., Wang, X., Ouyang, F., Su, Z., Wang, C., and Gu, M. (2008). Separation and purification of dl-tetrahydropalmatine from *Corydalis yanhusuo* WT. Wang by HSCCC with a new solvent system screening method. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 31(17), 2632-2642.
- Zhang, X., Zhang, S., Yang, Q., Cao, W., Xie, Y., Qiu, P., and Wang, S. (2015). Simultaneous quantitative determination of 12 active components in Yuanhu Zhitong prescription by RP-HPLC coupled with photodiode array detection. *Pharmacognosy Magazine*, 11(41), 61.

- Zhang, Y., Wang, C., Guo, Z., Zhang, X., Wang, Z., Liang, X., and Civelli, O. (2014a). Discovery of N-methyltetrahydroprotoberberines with κ -opioid receptor agonists-opioid receptor agonist activities from *Corydalis yanhusuo* WT. Wang by using two-dimensional liquid chromatography. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(3), 1597-1602.
- Zhang, Y., Wang, C., Wang, L., Parks, G. S., Zhang, X., Guo, Z., Ke, Y., Li, K.W., Kim, M. K., and Vo, B. (2014b). A novel analgesic isolated from a traditional Chinese medicine. *Current Biology*, 24(2), 117-123.
- Zhao, Y., Gao, J.L., Ji, J.W., Gao, M., Yin, Q.S., Qiu, Q.L., Wang, C., Chen, S.Z., Xu, J., and Liang, R.S. (2014). Cytotoxicity enhancement in MDA-MB-231 cells by the combination treatment of tetrahydropalmatine and berberine derived from *Corydalis yanhusuo* WT. Wang. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 3(2), 68.
- Zheng, X.K., Li, D.D., Yan, H., Li, M., He, J.L., and Feng, W.S. (2013). Two new alkaloids from *Corydalis humosa*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 15(11), 1158- 1162.
- Zhou, Q., Deng, A.J., and Qin, H.L. (2012). Two new quaternary protoberberine alkaloids from *Corydalis yanhusuo*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 14(5), 476-481.
- Ziegler, J., Facchini, P. J., Geißler, R., Schmidt, J., Ammer, C., Kramell, R., Voigtländer, S., Gesell, A., Pienkny, S., and Brandt, W. (2009). Evolution of morphine biosynthesis in opium poppy. *Phytochemistry*, 70(15-16), 1.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KILIÇ PORSNOK Mehtap
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 25.02.1989, Ankara
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 05050974097
 e-mail : klcmehtap89@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi / Farmakognozi ABD	2014-Devam
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2013
Lise	Yavuz Sultan Selim Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2014-Halen	Gazi Üniversitesi	Araştırma Görevlisi
2013-2015	Gazi Üniv. Ecz. Fak. Farmakognozi A.B.D TÜBİTAK-KAMAG-110G107	Bursiyer

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

1. Salehi, B., Nanjangud V., Kumar, A., Sener, B., Sharifi-Rad, M., **Kilic, M.**, Mahady, G.B., Vlaisavljevic, S., Iriti, M., Kobarfard, F., Setzer, W.N., Ayatollahi, S.A., Ata, A., Sharifi-Rad, J. (2018). Medicinal plants used in the treatment of human immunodeficiency virus. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 1459-1511; doi:10.3390/ijms19051459.

2. Salehi, B., Mishra, A.P., Nigam, M., Sener, B., **Kilic, M.**, Sharifi-Rad, M., Fokou, P.V.T., Martins, N., Sharifi-Ra, J. (2018). Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*, 6, 91-101; doi:10.3390/biomedicines6030091.

3. **Kilic, M., Kaya, E., Aysal, A.İ., Sener, B.** (2019). Evaluation of some biological activities of the tubers of *Corydalis solida* (L.) Clairv. ssp. *incisa* Lidén species growing in Turkey. *South African Journal of Botany*, 127(2019),195-200; doi.org/10.1016/j.sajb.2019.08.055.
4. Salehi, B., Selamoglu, Z., Sener, B., **Kilic, M.**, Jugran, A.K., Tommasi, N., Sinisgalli, C., Milella, L., Rajkovic, J., Morais-Braga, M.F.B., Bezerra, C.F., Rocha, J.E., Coutinho, H.D.M., Ademiluyi, A.O., Shinwari, Z.K., Jan, S.A., EroL, E., Ali, Z., Ostrander, E.A., Sharifi-Rad, J., Luz Cádiz-Gurrea, M., Taheri, Y., Martorell, M., Segura-Carretero, A., C. Cho, W. (2019). *Berberis* plants drifting from farm to food applications. *Phytotherapy, and Phytopharmacology*, 8, 522-549.
5. **Kilic, M., Kaya, E., Aysal, A.İ., Sener, B.** Neuroprotective potential of the tubers of *Corydalis triternata* Zucc. growing in Turkey (2020). *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 42(4).
6. Salehi, B., Sener, B., **Kilic, M.**, Sharifi-Rad, J., Naz, R., Yousaf, Z., Mudau, F.N., Fokou, P.V.T., Ezzat, S.M., Mahitab, H.E.B., Taherij, Y., Lucariello, G., Durazzo, A., Lucarini, M., Suleria, H.A.R., and Santini, A.(2019). Dioscorea Plants: A genus rich in vital nutraceuticals. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 18, 68-89; doi: 10.22037/ijpr.2019.112501.13795
7. Şener, B., **Kilic M.** (2019). Herbal extracts used in dental disorders. *Biomed Journal of Scientific and Technical Research*, 19(1), 14107-14111; doi: 10.26717/BJSTR.2019.19.003254.
8. **Kilic, M., Bilge Şener** (2020).21. Yüzyılın altın tohumu: chia-nutrasötik özellikleri, biyolojik aktiviteleri ve teknolojik kullanımı. *Farmakoloj*, 1(2),

Bildiriler (Uluslararası)

1. Sener, B., Erdogan Orhan, I., Senol, F.S., **Kilic, M.**, Topuz, D., Kaya, E., Geophytes and Their Potential Role in Neurodegenerative Diseases, *ISCNP 28 & ICOB 8*, Oct. 20-24, 2014, Shanghai-China.
2. **Kilic, M.**, Sevim, D., Senol, F. S., Erdogan Orhan, I., Izgı Sarac, Y., Kaya, E., Sener, B., Cholinesterase Inhibitory and Radical Scavenging Activity and LC MS Analysis of the Bulbs of Selected *Tulipa* Taxa from Turkey, *DRD 2015 International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development*, Oct. 15-17, 2015, Eskişehir-Turkey.
3. Sener, B., Erdogan Orhan, I., Senol, F.S., **Kilic, M.**, Profiling Memory-Enhancement Potential of Selected Turkish Medicinal Plants, *14th Eurasia Conference on Chemical Sciences (EuAs C₂S-14)*, December 15-18, 2016, Karachi-Pakistan.
4. Erdogan Orhan, I., Sener, B., Senol, F.S., **Kilic, M.**, Kaya, E., Erken, K., Aslay, M., Izgı Sarac, Y., Rastgeldi, U., Hocagil, M.M., Recent Data on Botanical Revision, Cultivation and Phytochemical Analysis of the Geophytes Growing in Turkey, *The 29th International Symposium on the Chemistry of Natural Products (ISCNP-29) and the 9th International Conference on Biodiversity (ICOB-9)*, September 24-27, 2016, İzmir-Turkey.

5. **Kilic, M.,** Senol, F.S., Kaya, E., Erdogan Orhan, I., Sener, B., Potential Effect of Turkish *Corydalis* Medik. Species Relevant to Alzheimer's Disease, *The 29th International Symposium on the Chemistry of Natural Products (ISCNP-29) and the 9th International Conference on Biodiversity (ICOB-9)*, September 24-27, 2016, İzmir-Turkey.
6. **Kilic, M.,** Sevim, D., Senol, F.S., Erdogan Orhan, I., Izgi Sarac, Y., Kaya, E., Sener, B., Phytochemical Analysis and Some Biological Activities of the Bulbs of Selected *Hyacinthus* Taxa from Turkey, *3rd Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants (MESMAP-3)*, April 13-15, 2017 Girne- The Northern Cyprus.
7. **Kilic, M.,** Senol, F.S., Sevim, D., Budakoglu, E., Erdogan Orhan, I., Sener, B., Kaya, E., Cholinesterase Inhibitory Activity and LC-MS Analysis of the Bulbs of Selected *Lilium* L. Species Growing in Turkey, *2nd International Gazi Pharma Symposium Series-GPSS-2017*, October 11-13, 2017, Ankara-Turkey.
8. **Kilic, M.,** Senol, F.S., Erdogan Orhan, I., Aslay, M., Kaya, E., Sener, B., Cholinesterase Inhibitory and LC-MS Analysis of the Bulbs of *Fritillaria* L. Species from Turkey, *3rd International Conference on Natural Products Utilization from Plants to Pharmacy Shelf (ICNPU-2017)*, October 18-21, 2017, Bansko-Bulgaria.
9. **Kilic, M.,** Sevim, D., Budakoglu, E., Topuz, D., Senol, F.S., Erdogan Orhan, I., Kaya, E., Erken, K., Aslay, M., İzgi Sarac, Y., Rastgeldi U., Hocagil, M.M., Sener, B., Phytochemical Studies on Some Geophytes Growing in Turkey, *4th Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants (MESMAP-4)*, April 18-22, 2018, Antalya-Turkey.
10. Yaris, E., **Kilic, M.,** Aslay, M., Kaya, E., Sener, B., Neuroprotective Effects of Some *Fritillaria* L. Species Growing in the East Anatolia, *12th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS-12)*, June 26-29, 2018, Ankara-Turkey.
11. **Kilic, M.,** Kaya, E., Sener, B., Evaluation of Some Biological Activities of the Tubers of *Corydalis solida* (L.) Clairv. ssp. *incisa* Lidén Species Growing in Turkey, *The Fifth International Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants (MESMAP-5)*, April 24-26, 2019, Cappadocia-Turkey.
12. **Kilic, M.,** Kaya, E., Aysal, A.I., Sener, B., Evaluation of Anticholinesterase Activity of the Tubers of *Corydalis triternata* Zucc. Growing in Turkey, *2nd International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences-(EurasianBioChem 2019)*, June 28-29, 2019, Ankara-Turkey.
13. **Kilic, M.,** Kaya, E., Sener B., Potential Drug Candidates for Neurodegenerative Diseases from *Corydalis* DC. Species Growing in Turkey, *6th World Congress on Medicinal and Aromatic Plants for Human and Animal Welfare (WOCMAP VI)*, Nov. 13-17, 2019, Famagusta-N.Cyprus.
14. Sener, B., Erdogan Orhan, I., Senol, F.S., **Kilic, M.,** Kaya, E., Erken, K., Aslay, M., İzgi Sarac, Y., Rastgeldi, U., Türkiye’de Yetişen Bazı Geofitlerin Fitokimyasal Analizleri ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar, *XXII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (BİHAT-2016)*, 31 Ağustos-5 Eylül, 2016, Trabzon

Bildiriler (Ulusal)

15. SENER, B., ERDOĞAN ORHAN, I., SENOL, F.S., **KILIC, M.**, KAYA, E., ERKEN, K., ASLAY, M., İZGİ SARAC, Y., RASTGELDI, U., Türkiye’de Yetişen Bazı Geofitlerin Fitokimyasal Analizleri ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar, *XXII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (BİHAT-2016)*, 31 Ağustos-5 Eylül, 2016, Trabzon.

Projeler

1. KAYA, E., ŞENER, B., ERDOĞAN ORHAN, İ., OĞRAŞ, T., RASTGELDI, U., İZGİ SARAC, Y., ASLAY, M., KESİCİ, A., HOCAGİL, M., M., Türkiye Geofitlerinin Kültüre Alınması, Yeni Tür ve Çeşitlerin İlgili Sektörlere Kazandırılması, *TUBITAK-KAMAG (110G007) (PSUP) (2010-2015-2018)*. (Bursiyer 2013-2015)
2. ŞENER, B., KILIC, M., Türkiye’de Yetişen Bazı *Corydalis* DC. Türleri Üzerinde Farmakognozok Araştırmalar Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri *BAP (02/2017-13) (2017-2020)* (Araştırmacı 2017-2020)

Hobiler

Spor yapmak, örgü örmek, yemek yapmak.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

