



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

**YÜKSEK  
LİSANS  
TEZİ**

**Rubus sanctus Schreber BİTKİSİ  
ÜZERİNDE YAPILAN FİTOKİMYASAL ve  
BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

**Emine ARAS**

**FARMAKOĞNOZİ  
ANABİLİM DALI**

**TEMMUZ 2014**



***Rubus sanctus* Schreber BİTKİSİ ÜZERİNDE YAPILAN FİTOKİMYASAL  
ve BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

**Emine ARAS**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI  
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TEMMUZ 2014**

Ecz. Emine ARAS tarafından hazırlanan “ *Rubus Sanctus* Scheber bitkisi üzerinde yapılan Fitokimyasal ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Programında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof. Dr. Esra KÜPELİ AKKOL

Farmakognozi Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



**Başkan :** Prof. Dr. Bilge ŞENER

Farmakognozi Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



**Üye :** Prof. Dr. Funda Nuray YALÇIN

Farmakognozi Ana Bilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Tez Savunma Tarihi:16.07.2014

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....  
Prof. Dr. Mustafa KEREM

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.

Emine ARAS



16/07/2014

*RUBUS SANCTUS* SCHREBER BİTKİSİ ÜZERİNDE YAPILAN FİTOKİMYASAL  
VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI  
(Yüksek Lisans Tezi)

Emine ARAS

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Haziran 2014

ÖZET

*Rubus* türlerinin genç sürgünleri halk tıbbında yara iyileştirici olarak, enfekte olmuş böcek ısırıkları ve sivilcelerin iyileştirilmesinde yüzyıllardır kullanılmaktadır. Ülkemizde geniş bir yayılış gösteren ve halk tıbbında kullanılan *R. sanctus* bitkisinin fitoterapide kullanılabilirliğini belirlemek ve yara iyileştirici aktivitesinin değerlendirilmesi amacıyla bitkinin toprak üstü kısımlarından metanollü ekstre hazırlanmıştır. Metanollü ekstrenin yara iyileştirici etkisi yara iyileşmesinde önemli rol oynayan ve metalloproteinaz enzimler olarak bilinen hyaluronidaz, kolajenaz ve elastaz enzim inhibisyonunun ölçülmesi suretiyle yapılmıştır. Yapılan aktivite çalışmasında metanollü ekstrenin aktif çıkmasına bağlı olarak bu ekstre silikajel kolon kromatografisi tekniği kullanılarak fraksiyonlanmış ve aktif çıkan fraksiyonda yapılan preparatif ince tabaka kromatografisi ile etkiden sorumlu bileşik olarak "Kersetin-3-O- $\beta$ -galaktozit (hiperozit)" izole edilmiştir. Kersetin-3-O- $\beta$ -galaktozit'in etki mekanizmasını aydınlatmak üzere yapılan *in vitro* deneylerde bu bileşiğin kolajenaz enzimini inhibe ederek yara iyileşmesinde rol oynadığı tespit edilmiştir.

Bilim Kodu : -  
Anahtar Sözcükler : Elastaz, fitoterapi, hiperozit, hyaluronidaz, kolajenaz, Rosaceae, *Rubus sanctus*, yara  
Sayfa Adedi : 99  
Danışman : Prof. Dr. Esra KÜPELİ AKKOL

PHYTOCHEMICAL AND BIOLOGICAL ACTIVITY STUDIES ON *RUBUS*  
*SANCTUS* SCHREBER  
(Ph. D. Thesis)

Emine ARAS

GAZİ UNIVERSITY  
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES  
June 2014

ABSTRACT

Young shoots of *Rubus* species have been used for healing of wounds, infected insect bites and pimples in folk medicine for ages. In order to detect the phytotherapeutical usage and evaluate the wound healing activity of *R. sanctus* distributed widely in our country and used in folk medicine, methanol extract from the aerial parts of the plant was prepared. The wound healing activity of the methanol extract was evaluated by measuring the inhibition of metalloprotease enzymes called hyaluronidase, collagenase and elastase which play an important role in healing process. The methanol extract of the aerial parts of the plant which was found to be active was fractionated by using silicagel column chromatography. The active fraction was subjected to preparative thin layer chromatography to obtain the active compound "quercetin-3-O- $\beta$ -galactoside (hyperoside)". The *in vitro* studies were performed to enlighten the compound's mechanism of action. It has been suggested that the isolated compound plays a role in wound treatment via the inhibition of the collagenase enzyme.

Science Code : -  
Key Words : Elastase, phytotherapy, hyperoside, hyaluronidase, collagenase, Rosaceae, *Rubus sanctus*, wound.  
Page Number : 99  
Supervisor : Prof. Dr. Esra KÜPELİ AKKOL

## TEŞEKKÜR

Bu tezi gerçekleştirirken, çalışmalarımın yürütülmesine olanak sağlayan, değerli zamanını ve bilgi birikimini paylaşarak her konuda beni aydınlatan, sevgili hocam ve Tez Danışman'ım Sayın Prof. Dr. Esra KÜPELİ AKKOL'a, akademik olarak özverili yaklaşımına hayranlık duyduğum, değerli fikirleriyle çalışmalarımın büyük katkı sağlayan canım arkadaşım Dr. Arş. Gör. İpek SÜNTAR'a, laboratuvar çalışmalarımın yardım ve desteklerini esirgemeyen, ileride çok başarılı olacağına inandığım Arş. Gör. Ecz. Mert İLHAN'a, Farmakognozi Anabilim Dalı'ndaki hepsi birbirinden değerli tüm Öğretim üye ve yardımcılarına, ayrıca manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan canım ailem ve sevgili eşim Ecz. Harun ARAS'a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
TEŞEKKÜR .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ .....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....	x
RESİMLERİN LİSTESİ .....	xi
KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Botanik Bölüm .....	4
2.1.1. Rosaceae familyası.....	4
2.2. Kimyasal Bölüm.....	14
2.2.1. <i>Rubus</i> türlerinin kimyasal bileşimi üzerinde yapılan çalışmalar.....	14
2.3. <i>Rubus</i> Türlerinin Kullanılış Amaçları ve Biyolojik Etkileri.....	26
2.3.1. <i>Rubus</i> türlerinin halk arasında ve geleneksel tedavi sistemlerinde kullanılışı .....	26
2.3.2. <i>Rubus</i> türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları .....	30
2.4. Yara ve Yara İyileşme Aşamaları .....	51
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	53
3.1. Gereç .....	53
3.1.1. Materyal .....	53
3.1.2. Kullanılan madde ve solvanlar .....	53
3.2. Yöntem.....	54
3.2.1. Kimyasal çalışmalar .....	54

3.2.2. Biyolojik aktivite çalışmaları .....	59
4. BULGULAR .....	63
4.1. Kimyasal Analiz Bulguları .....	63
4.1.1. Yapı tayini .....	63
4.2. Biyolojik Aktivite Deney Bulguları .....	70
4.2.1. Hyaluronidaz, kolajenaz ve elastaz enzim inhibisyonu sonuçları .....	70
6. SONUÇ .....	77
KAYNAKLAR .....	79
ÖZGEÇMİŞ .....	99

## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. <i>Rubus</i> türlerinin içerdiği alkaloitler .....	14
Çizelge 2.2. <i>Rubus</i> türlerinin içerdiği antosiyaninler .....	15
Çizelge 2.3. <i>Rubus</i> türlerinin içerdiği antrasenozitler .....	18
Çizelge 2.4. <i>Rubus</i> türlerinin içerdiği diterpenoitler .....	18
Çizelge 2.5. <i>Rubus</i> türlerinin içerdiği fenolik asitler .....	18
Çizelge 2.6. <i>Rubus</i> türlerinin içerdiği flavonoitler .....	21
Çizelge 2.7. <i>Rubus</i> türlerinin içerdiği saponinler .....	23
Çizelge 2.8. <i>Rubus</i> türlerinin içerdiği steroller .....	24
Çizelge 2.9. <i>Rubus</i> türlerinin içerdiği tanenler .....	25
Çizelge 2.10. Piyasada satılan <i>Rubus</i> türlerini içeren ürünler .....	29
Çizelge 3.1. Kullanılan madde ve solvanlar .....	53
Çizelge 4.1. Hiperozit (Kersetin-3-O- $\beta$ -Galaktozit) Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) ve $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) Verileri .....	65
Çizelge 4.2. <i>R. sanctus</i> bitkisinden hazırlanan metanol ekstresi ve bundan silikajel kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonların hyaluronidaz enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri .....	70
Çizelge 4.3. <i>R. sanctus</i> bitkisinden hazırlanan metanol ekstresi ve bundan silikajel kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonların kolajenaz enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri .....	71
Çizelge 4.4. <i>R. sanctus</i> bitkisinden hazırlanan metanol ekstresi ve bundan silikajel kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonların elastaz enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri .....	71

## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kaynak verilere göre <i>Rubus sanctus</i> 'un Türkiye'deki yayılışı .....	8
Şekil 4.1. Kersetin-3-O-β-galaktozit .....	63
Şekil 4.2. Hiperozit'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (DMSO; <sup>1</sup> H-NMR: 400MHz) .....	66
Şekil 4.3. Hiperozit'in genişletilmiş <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (DMSO; <sup>1</sup> H-NMR: 400MHz) .....	67
Şekil 4.4. Hiperozit'in <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (DMSO; <sup>13</sup> C-NMR: 100MHz) .....	68
Şekil 4.5. Hiperozit'in TOF-MS Spektrumu .....	69

**RESİMLERİN LİSTESİ**

<b>Resim</b>	<b>Sayfa</b>
Resim 2.1. <i>Rubus sanctus</i> Schreber .....	3
Resim 2.2. <i>Rubus sanctus</i> Schreber-Meyve .....	3
Resim 3.1. Hekzan, etil asetat ve metanol ekstralarının İTK kromatogramları.....	55
Resim 3.2. Metanollü ekstreden silika jel kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonların İTK kromatogramları.....	57
Resim 4.1. İzole edilen bileşik ve standart hiperozit bileşiğinin İTK kromatogramları .....	64

## KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
<b>23-HTA</b>	23-hidroksitormentik asit
<b>AA</b>	Antioksidan Aktivite
<b>ABTS<sup>+</sup></b>	2,2-azino-bis-3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit
<b>ACN</b>	Antosiyanin
<b>ALT</b>	Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>CAT</b>	Katalaz
<b>COX</b>	Siklooksijenaz
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>DPPH</b>	2,2-difenil-1-pikril hidrazil
<b>ECM</b>	Ekstrasellüler matriks
<b>ERG</b>	Elektroretinogram
<b>FALGPA</b>	Substrat N-[3-(2-furil) akrilolil]-Leu-Gly-Pro-Ala
<b>FRAP</b>	Demir yükseltgeyen antioksidan güç
<b>GAE</b>	Gallik asit ekivalanı
<b>GSH</b>	Glutasyon
<b>HDL</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>Hep2</b>	İnsan gırtlak karsinoma
<b>HNE</b>	İnsan nötrofil elastaz enzimi
<b>HPLC</b>	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
<b>HPLC-DAD</b>	Photo diode array dedector
<b>IgE</b>	İmmunoglobulin E
<b>IL-6</b>	İnterlökin
<b>İ.P</b>	İntra peritoneal
<b>İNOS</b>	Uyarılabilir nitrik oksit sentaz
<b>İTK</b>	İnce tabaka kromatografisi

<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LPS</b>	Lipopolisakkarit
<b>MAAPVN</b>	N-(metoksisüksinil)-ala-ala-pro-val 4-nitroanilit
<b>MAPK</b>	Mitojen protein kinaz
<b>MDA</b>	Malondialdehit
<b>MIC</b>	Minimum inhibitör konsantrasyon
<b>MMP-2</b>	Matrix metalloproteinaz-2
<b>MMPs</b>	Metalloproteinazlar
<b>mRNA</b>	Mesincır ribonükleik asit
<b>MS/MS</b>	Ardışık Kütle spektrometresi
<b>MS</b>	Kütle spektrometresi
<b>NMR</b>	Nükleer manyetik rezonans
<b>nNOS</b>	Nöronal nitrik oksit sentaz
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>ORAC<sub>FL</sub></b>	Oksijen radikal absorban kapasitesi
<b>PCC</b>	Penis Korpus Covernosum
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
<b>PMA</b>	Forbol-12-miristat-13-asetat
<b>Pol <math>\alpha</math></b>	Polimeraz $\alpha$
<b>Pol <math>\beta</math></b>	Polimeraz $\beta$
<b>RCP-1</b>	Suda çözünür gluklan
<b>RNA</b>	Ribonükleik asit
<b>ROS</b>	Reaktif oksijen türevleri
<b>SOD</b>	Süperoksit dismutaz
<b>SW:480</b>	Kolon adenokarsinoma
<b>TBARS</b>	Tiyobarbitürik asit-reaktif maddeler
<b>t-BHP</b>	Tert- bütıl hidroksiperoksit
<b>TE</b>	Trolox ekivalan
<b>TİMPs</b>	Metalloproteinazların spesifik doku inhibitörleri
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör nekroz faktör-alfa
<b>UV-VİS</b>	Görünür Ultraviyole



## 1. GİRİŞ

*Rubus* türlerinin dünyada geniş bir yayılış göstermesi nedeniyle, geleneksel tıp ve halk tebabetinde yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. Türkiye'de *Rubus saxatilis* L., *R. idaeus* L., *R. caesius* L., *R. sanctus* Schreber, *R. discolor* Weihe & Nees, *R. canescens* DC., *R. tereticaulis* P.J. Mueller, *R. hirtus* Waldst. & Kit. ve *R. caucasicus* L. olmak üzere toplam dokuz *Rubus* türü bulunduğu bildirilmektedir [1].

Ülkemizde yapılan Etnobotanik saha çalışmalarında farklı *Rubus* türlerinden Anadolu'da halk arasında tedavi amacıyla yararlanıldığı tespit edilmiştir. *R. caesius*'un taze yapraklarından hazırlanan infüzyonunun şeker hastalığında, kurutulup toz edilmiş yapraklarının ise yara üzerine bastırılmak suretiyle yara iyileştirici olarak, meyvelerinden hazırlanan şurubun Munzur Dağları çevresinde solunum yolları ve göğüs hastalıklarında, Bitlis çevresinde göz problemlerinde, Van çevresinde meyve ve yaprak dekoksionunun bademcik iltihabında gargara olarak kullanıldığı literatürlerde kayıtlıdır [2]. Bununla birlikte *R. canescens* var. *canescens* kök infüzyonunun Mersin'de bel soğukluğu tedavisinde, yapraklardan hazırlanan dekoksionunun ise ateş düşürücü olarak, *R. hirtus* taze yapraklarından hazırlanan infüzyonunun Batı Anadolu ve Kütahya çevresinde iltihap olgunlaştırıcı, kök dekoksionunun ise Trabzon'da hemoroite karşı kullanımının olduğu belirlenmiştir [2].

Çalışma materyalimiz olan *R. sanctus* bitkisinin meyveleri Elazığ'da ishal kesici olarak, Afyonkarahisar çevresinde hemoroit tedavisinde; kökleri Konya çevresinde şeker hastalığında, Muğla ve Mersin çevresinde diüretik etkisinden dolayı böbrek taşı ve kum düşürücü olarak; olgunlaşmış meyveleri ise romatizma tedavisinde kullanılmaktadır [3].

*Rubus* türlerinin dünyada geniş bir yayılış alanı göstermesi nedeniyle dünyada farklı bölgelerde geleneksel ve halk tebabetinde de yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. Uzak Doğu, Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde *Rubus* türlerinin kök, yaprak ve meyvelerinin terletici, tonik, böbrek taşı düşürücü [4, 5], spazm çözücü, adet ve doğum sancılarını azaltıcı, yara iyileştirici, kolagog,

depuratif, kabız ve kan durdurucu olarak, alkolizm [6], bakteriyel dizanteri, ishal, tonsillit, ikterik hepatit, böbrek yetmezliği [7, 8], alerjik rinit [9, 10], yanık yaraları [11], diş eti hastalıkları [12], erkeklerde infertilite [13], dizanteri ve sıtma tedavisinde [14-16] kullanıldığı literatürlerde kayıtlıdır.

Bu çalışmada, ülkemizde geniş bir yayılış gösteren ve halk tıbbında kullanılan *R. sanctus* bitkisinin fitoterapide kullanılabilirliğini belirlemek amacıyla, bitkinin topraküstü kısımlarının çeşitli *in vitro* metalloproteinaz enzim inhibisyonu deney modelleri kullanılarak yara iyileştirici etkisinin açıklanması amaçlanmıştır. Etkinin tespit edilmesi durumunda, "biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama ve izolasyon teknikleri" kullanılarak etkili bileşik veya bileşiklerinin izole edilmesi ve spektroskopik yöntemler ile yapılarının tanımlanması da hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Bu bölüm iki ana başlık altında toplanmaktadır. Botanik kısımda *Rubus sanctus* bitkisinin dahil olduğu familya ve cinse ait genel botanik özellikleri yanı sıra bitkinin karakteristik özellikleri ve yayılışı ile ilgili bilgiler verilmektedir.

Kimyasal kısımda ise bitkilerin kimyasal bileşimi üzerinde yapılan çalışmalar, halk arasındaki kullanılışları ve bitkiler üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sunulmuştur.



Resim 2.1. *Rubus sanctus* Schreber



Resim 2.2. *Rubus sanctus* Schreber-Meyve

## 2.1. Botanik Bölüm

### 2.1.1. Rosaceae familyası

Çoğu çok yıllık, birkaç tanesi tek yıllık, otsu veya odunsu, çalı veya ağaç, bir kısmı dikenli ve tırmanıcı. Yapraklar alternan dizilişli, basit veya birleşik, genellikle stipulalı, stipula yaprak sapının tabanıyla birleşmiş. Çiçekler aktinomorf, hermafrodit, nadiren monoik; perigin veya epigin ve ekseriya hipantiyum bulunur. Sepaller 4-5 adet, serbest; epikaliks var veya yok. Petaller 4-5 adet, serbest veya yok. Stamenler petal sayısı kadar veya daha fazla sayıda. Ovaryum üst durumludan alt durumluya kadar değişen şekillerde, 1 veya daha çok karpelli, karpeller sadece az çok alt durumlu ovaryumlu cinslerde birleşik. Anterler boyuna yarıklı açılır, çok sayıda polenli. Meyve etli veya kuru aken, nuks, drupa ya da folikül. Tohumlarda endosperma yok [17].

#### Rubus L. Cinsinin Özellikleri

Çalı veya nadiren çok yıllık bitkiler. Gövdeler genellikle dikenli. Çiçek sürgünlerinin açması genellikle bir önceki yılın uzun, odunsu, vejetatif sürgünleri üzerinde bulunur. Çiçek durumu panikulat. Sepaller 5 adet, epikaliksiz, petaller 5 adet. Stamenler çok sayıda, dar perigonoz zon üzerine bağlı. Torus kubbemsi, üzerinde etli, bir toumlu. Tohumlar siyah veya kırmızı drupa [1].

Türkiye'de 9 *Rubus* türü yetişmektedir. Bu türlerin ayırımı için verilen tayin anahtarı şu şekildedir[1];

1. Yapraklar belirgin bir şekilde alt ve üst yüzleri farklı renkte, altı gri veya beyaz-tomentoz, sürgünler köşeli veya hemen hemen silindirik; yapraklar 3-5(-7)- parçalı,

2. Sürgünler dik; alt yapraklar pennat (üsttekiler ternat); petaller dik; küçük drupalar kırmızı renkli, olgunlaştığında çiçek tablasından ayrılır.  
(Subgen. *Idaeobatus*) **2. *idaeus***

2. Sürgünler yaysı veya yerde sürünen; yapraklar ternat veya pedat; petaller patent; drupalar reseptakulum ile birlikte düşer. (Subgen. *Rubus*)

3. Çiçek durumu ve sepaller bariz bir şekilde kırmızı-glandular tüylü; sürgünler hemen hemen silindirik; sepaller kuyruklu, meyve döneminde yayıktan dike kadar farklı şekillerde. (Sect. *Appendiculati Subsect. Glandulosi*)

**9. caucasicus agg.**

3. Çiçek durumu ve sepaller eglandular veya (*R. canescens*'te olduğu gibi) çok seyrek olarak glandular; sürgünler köşeli; sepaller kuyruklu değil, meyve döneminde geriye kıvrık.

4. Diken gibi sert çıkıntılar zayıf, kısa, ince iğneler şeklinde; petaller beyaz, sıkça dar oblong; petiolün tabanında stipuller bitişik (Sect. *Appendiculati Subsect. Tomentosii*)

**6. canescens**

4. Diken gibi sert çıkıntılar belirgin, düzleşmiş, sıkça geriye doğru eğimli dikenli; petaller normalde pembe, obovattan suborbikulara kadar farklı şekillerde; petiolün üzerinde stipuller birleşmiş

5. Anterler piloz; filamentler stilusla aynı boyda veya stilustan kısa; sürgünler mavimsi beyaz bir mum tabakası ile kaplı ve genellikle grimsi beyaz görünüşte sık tüylerle kaplı, genellikle oluklu (Sect. *Discolores*)

**4. sanctus agg.**

5. Anterler tüysüz, filamentler stilustan daha uzun; sürgünler mavimsi beyaz bir mum tabakası ile kaplı değil, genellikle tüysüz ve parlak kahverengi, oluklu değil (Sect. *Discolores*)

**5. discolor agg.**

1. Yaprakların her iki yüzü aynı renkte ya da değil, aşağılarda yeşil renkli; sürgünler genellikle, hemen hemen silindirik; yapraklar çoğunlukla ternat (nadiren 5-parçalı)

6. Bitki otsu, stolonlu, dik tekyıllık çiçekli gövdeye sahip, küçük drupalar kırmızı renkli. (Subgen. *Cyclactis*)

6. Bitki odunsu; Gövde (sürgünler) ikiyillik ya da devamlı kalan, yerde sürünen; küçük drupalar siyah. (Subgen. *Rubus*)

7. Sürgünler tüysüz, mavimsi beyaz bir mum tabakası ile kaplı, ince kısa dikenli, genellikle eglandular; yaprakların hepsi ternat; küçük drupalar az sayıda (2-20), uzun (c. 5 mm) (Sect. *Triviales*) **3. caesius**

7. Sürgünler diken, iğne, glandular ve eglandular tüylerden oluşan bir karışım; yapraklar 3(-5)-nate; küçük drupalar çok sayıda, mavimsi beyaz bir mum tabakası ile kaplı değil, daha küçük

8. Çiçekli sürgünler ve çiçek durumu yoğun olarak hirsut fakat seyrek olarak glandular (Sect. *Appendiculati* Subsect. *Glandulosi*) **7. tereticaulis**

8. Çiçek sürgünleri ve çiçek durumu bariz glandular-tüylü (glandlar genellikle kırmızımsı) (Sect. *Appendiculati* Subsect. *Glandulosi*) **8. hirtus agg**

### *Rubus sanctus* Schreber Bitkisinin Botanik Özellikleri

Kök sürgünleri olmayan çalı, 1-2 m uzunluğunda. Sürgünler yay şeklinde, uçlardan gelişir, köşeli ve oluklu, mavimsi beyaz bir mum tabakası ile kaplı, genellikle grimsi beyaz görünüşlü sık tüylü-kısa yumuşak tüylü, güçlü kollu, düz, üçgen tabanlı, dik ya da geriye kıvrık iğneli, eglandular. Çiçek sürgünleri yoğun tüylü ve küçük dikenli. Yapraklar 5 yaprakçıklı, ya da 3 yaprakçıklı, alt ve üst yüzü farklı renkte, üst yüzü glabrozdan stellat-kısa yumuşak tüylüye kadar farklı şekillerde, alt kısım beyaz-tomentoz; yaprakçıklar 1-2 dişli, yandakiler kısa saplı, uçtaki 2,5-10 cm büyüklüğünde, 3-6x yaprakçık saplı, obovattan orbikulara kadar farklı şekillerde, çok kısa yuvarlak ve genişçe akuminat şeklinde, genellikle 6 cm den kısa; stipula linear-filiform, eglandular. Panikula uzun ve genellikle gevşek, gösterişli, bazen aşağılarda yapraklı, çok çiçekli, 10-25 x (2-)3-10 cm. Sepal ovat-oblong, akut, gevşek tomentoz, geriye kıvrık. Petaller pembe, obovattan suborbikulara kadar farklı şekillerde, 8-13 mm. Filamentler stilusla aynı seviyede ya da daha kısa, genellikle pembe; anterler piloz, polenler verimli. Karpel piloz.

Küçük drupalar siyah, çok sayıda, küçük (yaklaşık 2-3 mm), hemen hemen sulu. Çiçeklenme 6-8 aylar [1].

*Rubus sanctus* Schreber Sinonimleri [1]

*Rubus sanctus* Schreber, Icon.

*Rubus ulmifolius* Schott

*Rubus sabguineus* Friv.

*Rubus ulmifolius* Schott subsp. *Rusticanus* Merc.

*Rubus amoenus* Portenschl.

*Rubus anatolicus* Focke

*Rubus turcomanicus* Freyn

*Rubus mostarensis* Sudre f. *superulmifolius* Hruby

#### Türkiye'de *Rubus sanctus*'a Verilen İsimler

*Rubus sanctus* Merzifon-Amasya'da böğürtlen [18], Lalapaşa-Edirne'de böğürtlen, börtlen, karamık [19], Ürgüp-Nevşehir'de böğürtlen çalısı, gülleğen diken [20], İzmit'te böğürtlem, böğürtlen, börtlen, diken, dikenbaşı, mora [21], Silivri-İstanbul'da böğürtlen, çobanköse, karamama, karamuk [22], Bodrum-Muğla'da böğürtlen [23], Maldan-Manisa'da kör üzüm [24], ayrıca Türkiye'nin batısındaki pek çok şehirde böğürtleğen [25] olarak bilinmektedir.

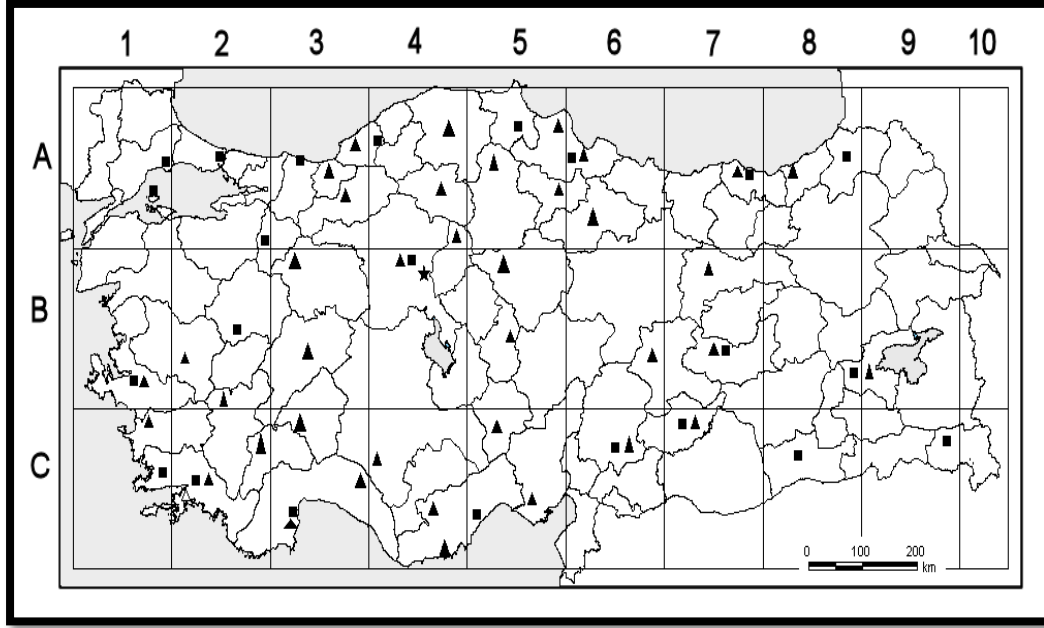
Türkiye'de yetişen diğer *Rubus* türlerine ise; ahududu, avat, bük üzümü, diken çileği, diken dutu, fik otu, fiske, gürüzüm, horzgozü, kapina, kara diken, karamanca, karantı diken, kedi dutu, kuş üzümü, kür, kürmez, mihra, moloş, mor menik, pisko, tüntürük, yabani üzüm gibi isimler verilmektedir [2].

#### *Rubus* Türlerinin Dünyada Yayılışı

Doğu Himalayalar, Güney Batı Asya, Afganistan, Kafkasya, Güney Rusya, Kırım, Türkiye'nin kuzeyi ve Akdeniz Bölgesi, Kuzey Irak, Lübnan, Balkanlar, birçok Avrupa Ülkesi ve Kuzey Amerika'da doğal olarak yetişir [1].

*Rubus sanctus* Bitkisinin Türkiye'deki Yayılışı

İncelenen Herbaryumlar ve "Flora of Turkey"de bulunan örnekler aşağıda kareleme sistemine göre gruplandırılarak verilmiş ve harita üzerinde işaretlenmiştir [1].



Şekil 2.1. Kaynak verilere göre *Rubus sanctus*'un Türkiye'deki yayılışı

- ▲ Herbaryum kayıtlarına göre Türkiye'deki dağılım
- "Flora of Turkey and the East Aegean Islands"a göre Türkiye'deki dağılım
- ★ Numunenin toplandığı yer

*Herbaryum Kayıtları*

- A3 Bolu : Akçakoca, MTA kampı, arka bahçe, sağ taraf, deniz seviyesi,  
Leg: Y. Akcoş, Det: E. Sezik, N. Ezer No: 94097 (HUEF)!
- A3 Bolu : Yukarı Soku Köyü, 800m., Leg: Mecit Vural, Det: Eyüboğlu  
No: 2737 (ANK)!
- A3 Düzce : Akçakoca, Edilli köyü, kıyı kumul, orman, 1,50 m., Leg:  
Ş.Yıldırım, Aslı Doğru Koca, Det: Aslı Doğru Koca, No:971  
(HUB)!

- A4 Çankırı : Eldivan, Karadere boyunca, bahçelikler, 950-1050 m., Leg: Ş.Yıldırım, Det: J.Zielinski No:9542 (HUB)!
- A4 Çankırı : Eldivan, Seydiköy üstü, step, 1300-1350 m., Leg: Ş.Yıldırım, Det: Zielinski No:9541 (HUB)!
- A4 Kastamonu : Cide, Uğurlu, maki, 75 m., Leg: D. Ketenoğlu No: 1484 (ANK)!
- A4 Kırıkkale : Sulakyurt çevresi, bahçe içi, 800 m., Leg-Det: A.A.Dönmez No:9540 (HUB)!
- A5 Amasya : Direkli köyünün kuzeydoğusu, 1250 m. Açık çalılıklar içi, Leg-Det: S. Peker No: 1358 (GAZI)!
- A5 Çorum : Kange; Kavakçayı Deresi, Köş Dağına çıkarken Kanal mevki, 600 m., Det: J. Zielinski Leg: M. Kılınç No: 6388 (ANK)!
- A5 Samsun : Bafra, Leg: Davis, O. Polurin No: 24959 (ANK)!
- A6 Tokat : Artova, Leg: Davis-O. Polunir No: 24861 (ANK)!
- A7 Trabzon : Küçükkonak Köyünün 1 km kuzeyi, Trabzon'un 45 km güneybatısı, Gümüşhane yolu, 870 m., Det: Huber-Morath, Leg: Jlkka Kulekonan No: 8099 (ANK)!
- A8 Rize : Ardeşen, Fırtına Köprüsü ile Bakoz arası, kumlu alanlar ile karışık orman, 10-200 m., Leg-Det: A. Güner No: 2647 (ANK)!
- A8 Rize : Ardeşen, Fırtına köprüsü ile Bakoz arası, kumlu alanlar ile karışık orman, 10-200m., 28 vii, Leg-Det: A.Güner No:9545 (HUB)!
- A8 Rize : Pazar-Fındıklı arası, sahil boyu 3m., Leg-Det: A.Güner No:9547 (HUB)!
- B1 İzmir : Gümüldür, ağaçlandırma alanı, *Pinus brutia* çevresi, 0-50 m., Leg: Ş.Yıldırım, Det: Zielinski No:9534 (HUB)!

- B1 İzmir : Kemalpaşa, Nüf Dağı zirve yolu, yangın kulesine doğru, 1300 m., Det: Ö. Seçmen Leg: Ö. Seçmen, M. Leblebici, C. Ödemiş No: 450 (ANK)!
- B1 İzmir : Mordoğan, Ziraat Fak. kampı üstü, kalkerli toprak, 100 m., Leg-Det: Ş.Yıldırım No:9562 (HUB)!
- B2 Denizli : Demirciköy B'sı, çay kenarı, 1150 m., Leg-Det: Z. Aytaç No: 1514 (ANK)!
- B2 Manisa : Salihli. "Sardis". 85 km E of İzmir, 200m. R.M. Nesbitt & D. Samuel No: 1927 (GAZI)!
- B3 Afyon : Şuhut, Bozan Köyü, çay yolu kenarı, 1232 m., Leg: A. Sezgin, Det: N. Ezer, A. Sezgin No: 04119 (HUEF)!
- B3 Afyon : Şuhut, Dudak-Çakırözü yol kenarı, 1300 m., Leg: A.Sezgin, Det: N. Ezer, A. Sezgin No: 03060 (HUEF)!
- B4 Ankara : Ayaş, Kirazdibi deresi, ağaçlık, nemli ve sulu yerler, 875 m., Leg-Det: Ş.Yıldırım No: 9535 (HUB)!
- B4 Ankara : Ayaş, Tekke köyü, Karadere, Kokak, Ayrağ'ın sırtı, Abdüsselam dağı güney eteği, 950-1400 m., Leg: Ş.Yıldırım, Det: Zielinski No:9537 (HUB)!
- B4 Ankara : Ayaşbeli, Gazi Mustafa Kemal Ormanlığı, 1200m. Kayalık, dere kenarı, Leg-Det: Z. Aytaç No: 2184 (ANK)!
- B5 Nevşehir : Göreme, Göreme Vadisi, 1130 m. Volkanik tüf; nemli ve gölgeli yerler, Leg: M. Vural, Ü. Kol, Det: N. Adıgüzel No: 5166 (GAZI)!
- B5 Nevşehir : Göreme, Göreme Vadisi, 1200 m. Volkanik tüf; nemli ve gölgeli yerler, Leg: M. Vural, Ö. Eyüboğlu Det: M. Vural No: 5509 (GAZI)!

- B5 Nevşehir : Ürgüp, 1080 m. Bataklık kenarı, ıslak yerler, Leg: M. Vural ve ark., Det: M. Vural No: 5363 (GAZI)!
- B5 Niğde : Ihlara Vadisi, 1220 m., Leg: N. ve M. Tanker, M. Koyuncu, Det: M. Koyuncu No: 14558 (AEF)!
- B5 Yozgat : Yıldızeli, Davutlu'nun 500 m. Güneybatısı, Melikli, 1150 m., Leg: K.P. Buttler, R. von Bothmer No: 22554 (ANK)!
- B7 Elazığ : İbolar Köyü, İbolar Deresi Mevkii, 850 m., Det-Leg: H. Evren No: 393 (ANK)!
- B7 Erzincan : Kemaliye, Başpınar, Buğdaypınar köyü, dere boyunca, 1000-1200 m., Leg-Det: Ş.Yıldırım No:9552 (HUB)!
- B7 Erzincan : Kemaliye, Sandıkbağı çev., 900m., Leg-Det: Ş.Yıldırım No:9555 (HUB)!
- B9 Bitlis : Nemrut dağı, Sıcak su istasyonu S yamalı orman, 200m., Det: H. Peşmen Leg: A. Tatlı
- C1 Aydın : Kuşadası, Kandilli yolu üzeri, 100-300 m., Leg-Det: Ş.Yıldırım No:9561 (HUB)!
- C2 Burdur : Tefenni, Hasanpaşa, Işıklar Mahallesi, arık kenarı, 1180 m., Leg: Z.C. Arıtuluk No: 08309 (HUEF)!
- C2 Denizli : Sarayköy-Babadağ, Karabebek bağı, 1000 m., Leg-Det: Ş.Yıldırım No:9550 (HUB)!
- C2 Muğla : Köyceğiz, Ağla-Eskere arası, 1570 m. Karaçam ormanı, serpantin batı yamaçlar, Leg: A.Güner, A. Dönmez, N. Şağban, Det: H. Şağban No: 10714 (GAZI)!
- C2 Muğla : Köyceğiz, Günlük-Döveni, Günlük Ormanı, bataklık arazi, petaller pembe, 20-40 m., Leg: A. Güner-M. Vural, H. Duman, A. A. Dönmez, H. Şaban, Det: H. Şaban No: 9553 (HUB)!

- C2 Muğla : Köyceğiz, Hamitköy, 15 m., kanal kenarı, Leg: A.Güner-M.Vural, H.Şaban, Det: H.Şaban No:9554 (HUB)!
- C2 Muğla : Köyceğiz, Sancıbeli, 50 m., yol kenarı arklar, Leg: A. Güner, M. Vural, H. Duman, H. Şağban, Det: H. Şağban No: 10162 (ANK)!
- C2 Muğla : Marmaris, Ordugah, Leg: Khan et al. No: 33 (ANK)!
- C3 Antalya : Akseki Çukurköy Mezarlık yakını, Makilere sarılı, 750m., Leg-Det: Ahmet Duran No: 1688 (GAZI)!
- C3 Antalya : Kemer, Beldibi köyü üstü, Kalkerli derin vadi, 30-100m., Leg: H.Peşmen-A.Güner, Det: H.Peşmen No:9549 (HUB)!
- C3 Antalya : Kemer, Olimpos Köyü çevresi, 2,5 m. Dere kenarı Leg: H.Peşmen, Ş.Kaplan, Det: H.Peşmen No:9544 (HUB)!
- C3 Antalya : Kemer, Olimpos köyü çevresi, 2.50m., dere kenarı, Leg: H. Peşmen, Ş. Kaplan Det: H. Peşmen No: 4839 (ANK)!
- C3 Antalya : Tahtalı dağ, 1000m., Leg: P.H. Davis No: 14081 (ANF)!
- C3 Isparta : Eğridir, Pazarköy Darıbükü arası, Metamorfik Şistik vadi.(Ayvalı çevresi su kenarı), 850-1200 m., Leg: H. Peşmen. A. Güner, Det: H. Peşmen No: 1907 (ANK)!
- C3 Isparta : Eğridir-Pazarköy-Darıbükü arası, metamorfik sistik vadi (Ayvalı çevresi su kenarı), 850-1200 m., Leg: H.Peşmen-A.Güner, Det: H. Peşmen No:9548 (HUB)!
- C3 Isparta : Şarkikaraağaç, Kızıldağ Milli Parkı, Dörtsöğütler, 1150 m., Leg-Det: B.Mutlu No:37164 (HUB)!
- C4 Antalya : Finike, Leg: Khan et al. No: 241 (ANK)!
- C4 İçel : Muğ, Köprübaşı köyü, nemli yerler, 300 m., Det: J. Zielinski, Leg: Mecit Vural No: 377 (ANK)!

- C4 Konya : Ermenek, Kazancı nahiyesi, Yeşilköy, Göksu nehri boyunca, 700 m., Leg-Det: H.Sümbül No:9551 (HUB)!
- C5 Adana : Karatay, Yumurtalık Lagünü, Tabiatı koruma alanı, Sanlık Dalyan, 1 m., kumul, Leg-Det: H.Şaban No:9539 (HUB)!
- C5 Adana : Karsantı, Şamadan, 1020 m., Det: Huber-Morath, Leg: E. Yurdakul No: 111 (ANK)!
- C5 İçel : Mersin, Erdemli, çay boyunca kızıl alana, 10-100 m., Leg: Ş.Yıldırım, Det: Zielinski No:9538 (HUB)!
- C5 Konya : Ereğli, Aydos Dağı, Delimahmutlu köyü, Bozkır, Kalker ana kaya 500 m., Leg-Det: S. Erik No:9546 (HUB)!
- C5 Konya : Ereğli, Aydos Dağı, Maden, Pinus nigra ormanı, 160 m, Leg: S. Erik No: 9560 (HUB)!
- C5 Konya : Ereğli, Aydos Dağı, Seydifikılı, çam ormanı, 1700 m., Leg-Det: S. Erik No:9558 (HUB)!
- C5 Niğde : Ulukışla, Çiftehan, Horoz köyü, bahçelikler, 1200-1350 m., Leg-Det: Ş.Yıldırım No:9556 (HUB)!
- C6 K.Maraş : Engizek Dağı, Aksu Mahallesi çevresi, 1000-1100m. Yol ve tarla kenarı, Leg-Det: H. Duman No: 3709 (ANK)!
- C6 K.Maraş : Süleymanlı Avcılar Köyü, *Pinus* ormanı, 800 m., Leg-Det: B.Yıldız No:9543 (HUB)!
- C6 Malatya : Doğanşehir, Erkenek çıkışı, Boğaz mevki, açık alanlar, 1350 m., 3 vii, Leg:Ekrem Aktoklu No:9559 (HUB)!
- C7 Adıyaman : Kahta, Ulupınar köyü, Merdi mezrası, Fırat ırmağı kıyısı, GAP Atatürk barajı altında kalacak yerler, Köyünü bahçeleri, Dumanderesi, Ömerisa ziyaret çevreleri, 500 m., Leg-Det: Ş.Yıldırım No:9536 (HUB)!

## 2.2. Kimyasal Bölüm

Bu bölüm başlıca iki başlık altında toplanmaktadır. İlk kısımda *Rubus* türlerinin kimyasal bileşimi üzerinde yapılan çalışmalar, kimyasal gruplarına göre sınıflandırılarak incelenmiştir.

İkinci kısımda ise *Rubus* türlerinin halk arasında tedavi amacıyla kullanılışı ile ilgili bilimsel çalışmalar derlenmiştir.

### 2.2.1. *Rubus* türlerinin kimyasal bileşimi üzerinde yapılan çalışmalar

Yapılan çalışmalar *Rubus* türlerinin antosiyaninler, diterpenler, fenolik asitler, flavonoidler, saponinler ve tanenler bakımından zengin olduğunu göstermiştir. *Rubus* türleri üzerinde yapılan fitokimyasal çalışmalar madde gruplarına göre sınıflandırılarak tablolar halinde sunulmuştur.

#### Alkaloidler

Çizelge 2.1. *Rubus* türlerinin içerdiği alkaloidler

Tür	Bileşik	Kaynak No
<i>R. chingii</i>	2-okso1,2-dihirokinolin-4-karboksilik asit	26
	Metil (3-hidroksi-2-okso-2,3-dihiroindol-3-il)-asetat	
	Metil (dioksiindol-3-asetat)	
	<i>Rubusin</i>	

## Antosiyaninler

Çizelge 2.2. *Rubus* türlerinin içerdiği antosiyaninler

Tür	Bileşik	Kaynak No
<i>R. acuminatus</i>	Siyanidin-3-glukozit	27, 28
	Siyanidin-3-rutinozit	
<i>R. adenotrichos</i>	Siyanidin-3-(6'-malonil glukozit)	29, 30, 31, 32, 33
	Siyanidin-3-glukozit	
	Siyanidin-3-malonil glukozit	
<i>R. arcticus</i>	Pelargonidin 3-rutinozit	34
	Pelargonidin-3-glukozit	
	Siyanidin-3-glukozit	
	Siyanidin-3-rutinozit	
<i>R. armeniacus</i>	Siyanidin 3-rutinozit	35, 36
	Siyanidin 3-dioksaliglukozit	
	Siyanidin 3-glukozit	
	Siyanidin 3-ksilozit	
	Siyanidin 3-malonilglukozit	
<i>R. chamaemorus</i>	Siyanidin-3-glukozilrutinozit	34, 37
	Siyanidin-3-glukozit	
	Siyanidin-3-O-soforozit	
	Siyanidin-3-rutinozit	
<i>R. coreanus</i>	Pelargonidin-3-rutinozit	38, 39, 40, 41, 42
	Siyanidin 3-rutinozit	
	Siyanidin-3-ksilorutinozit	
	Siyanidin-3-O-glukozit	
	Siyanidin-3-O-rutinozit	
	Siyanidin-3-sambubiozit	
<i>R. glaucus</i>	Delfinidin-3-O-rutinozit	31, 43, 44, 45, 46, 47, 48
	Delfinidin-3-O- $\alpha$ -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)-O- $\beta$ -D-glukopiranozil-3'-O- $\beta$ -D-glukopiranosit	
	Pelargonidin-3-O-rutinozit	
	Pelargonidin-3-rutinozit	
	Pelargonodin-3-glukozit	
	Siyanidin 3-rutinozit	
	Siyanidin-3-glukozit	
	Siyanidin-3-ksilorutinozit	
	Siyanidin-3-O-rutinozit	
	Siyanidin-3-O- $\alpha$ -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)-O- $\beta$ -D-ksilopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glukopiranosit	
	Siyanidin-3-sambubiozit	
Siyanidin-glukozit		

Çizelge 2.2. (devam). *Rubus* türlerinin içerdiği antosiyaninler

Tür	Bileşik	Kaynak No
<i>R. idaeus</i>	Pelargonidin 3- glukozilrutinozit	27, 34, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56
	Pelargonidin 3- rutinozit	
	Pelargonidin 3-glukozit	
	Pelargonidin 3-soforozit	
	Siyanidin 3,5-diglukozit	
	Siyanidin 3-glukozit	
	Siyanidin 3-rutinozit	
	Siyanidin-3-glukozilrutinozit	
	Siyanidin-3-O-glukozit	
	Siyanidin-3-O-rutinozit	
	Siyanidin-3-O-soforozit	
	Pelargonidin-3-(2 <sup>G</sup> -O-glukozilrutinozit)	
	Siyanidin-3-O-(2 <sup>G</sup> -O-glukozilrutinozit)	
<i>R. jamaicensis</i>	Siyanidin 3-glukozit	27, 28
	Siyanidin 3-malonilglukozit	
<i>R. laciniatus</i>	Siyanidin 3-rutinozit	35, 57, 58
	Siyanidin 3-dioksaliglukozit	
	Siyanidin 3-glukozit	
	Siyanidin 3-ksilozit	
	Siyanidin 3-malonilglukozit	
<i>R. moluccanus</i>	Pelargonidin 3-rutinozit	59
	Siyanidin 3-glukozit	
	Siyanidin 3-rutinozit	
<i>R. occidentalis</i>	Pelargonidin 3-glukozit	60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74
	Pelargonidin 3-rutinozit	
	Peonidin 3-rutinozit	
	Siyanidin 3-glukozit	
	Siyanidin 3-ksilozilrutinozit	
	Siyanidin 3-rutinozit	
	Siyanidin 3-sambubiozit	

Çizelge 2.2. (devam). *Rubus* türlerinin içerdiği antosiyaninler

<i>R. odoratus</i>	Pelargonidin 3-glukozit	64
	Pelargonidin 3-rutinozit	
	Siyanidin 3-glukozit	
	Siyanidin 3-rutinozit	
<i>R. parviflorus</i>	Pelargonidin-3-glukozit	34,64
	Siyanidin-3-glukozit	
	Siyanidin-3-rutinozit	
<i>R. pinnatus</i>	Siyanidin-3-(6"-O- $\alpha$ -rhamnopyranozil- $\beta$ -glukopiranozit)	75, 76
	Siyanidin-3-glukozit	
	Siyanidin-3-O- $\beta$ -glukopiranozit	
	Siyanidin-3-rutinozit	
<i>R. racemosus</i>	Siyanidin-3-glukozit	27, 28
	Siyanidin-3-rutinozit	
<i>R. rigidus</i>	Siyanidin-3-(6"-O- $\alpha$ -rhamnopyranozil- $\beta$ -glukopiranozit)	75, 76
	Siyanidin-3-glukozit	
	Siyanidin-3-O- $\beta$ -glukopiranozit	
	Siyanidin-3-rutinozit	
<i>R. rosifolius</i>	Pelargonidin-3-glukozit	27, 28
	Pelargonidin-3-rutinozit	
	Siyanidin-3-glukozit	
<i>R. ursinus</i>	Siyanidin 3-rutinozit	35, 77, 78
	Siyanidin 3- glukozilrutinozit	
	Siyanidin 3- soforozit	
	Siyanidin 3-glukozit	
<i>R. ursinus</i> x <i>R. idaeus</i>	Siyanidin 3-rutinozit	35, 79, 80
	Siyanidin 3-glukozilrutinozit	
	Siyanidin 3-sambubiozit	
	Siyanidin 3-soforozit	
	Siyanidin 3-glukozit	
	Siyanidin 3-ksilozilrutinozit	

### Antrasenozitler

Çizelge 2.3. *Rubus* türlerinin içerdiği antrasenozitler

Tür	Bileşik	Kaynak No
<i>R. ulmifolius</i>	Rubantron A, B, C	81

### Diterpenoitler

Çizelge 2.4. *Rubus* türlerinin içerdiği diterpenoitler

Tür	Bileşik	Kaynak No
<i>R. corchorifolius</i>	(16 $\alpha$ )-16,17-dihidroksi- <i>ent</i> -kauran-2-on 17-O- $\beta$ -D-glukopiranozit	6
	(3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )- <i>ent</i> -kauran-3,16,17,18-tetraol	
	(4 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-16,17,18-trihidroksi- <i>ent</i> -kauran-2-on	
	(2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 16 $\alpha$ )- <i>ent</i> -kauran-2,3,16,17-tetraol	
	(9 $\beta$ , 16 $\alpha$ )-9,16,17-trihidroksi- <i>ent</i> -kauran-2-on	
<i>R. suaviassimus</i>	Rubisozit	82

### Fenolik asitler

Çizelge 2.5. *Rubus* türlerinin içerdiği fenolik asitler

Tür	Bileşik	Kaynak No
<i>R. adenotrichos</i>	Elajik asit	31, 32, 33
	Ferulik asit	
	Gallik asit	
	Kafeik asit	
	Kumarik asit	
<i>R. arcticus</i>	Elajik asit	34
	Ferulik asit	
	Gallik asit	
	Kafeik asit	
	<i>p</i> -hidroksi benzoik asit	
	<i>p</i> -kumarik asit	

Çizelge 2.5. (devam). *Rubus* türlerinin içerdiği fenolik asitler

<i>R. armeniacus</i>	Elajik asit	36, 83
	Gallik asit	
<hr/>		
<i>R. baileyanus</i>	Elajik asit	84
<hr/>		
<i>R. chameamorus</i>	Elajik asit	34, 85, 86, 87, 88, 89
	Ferulik asit	
	Gallik asit	
	Kafeik asit	
	<i>p</i> -hidroksi benzoik asit	
	<i>p</i> -kumarik asit	
	Sinapik asit	
	Sinamik asit	
Vanilik asit		
<hr/>		
<i>R. chingii</i>	Salisilik asit	90
<hr/>		
<i>R. coreanus</i>	Ferulik asit	40, 91, 92
	Gallik asit	
	Kafeik asit	
	Klorojenik asit	
	<i>m</i> -kumarik asit	
	<i>p</i> -hidroksibenzoik asit	
	<i>p</i> -kumarik asit	
	Prokateşik asit	
	Salisilik asit	
	Sinamik asit	
	Sirinjik asit	
	Vanilik asit	
<hr/>		
<i>R. fruticosus</i>	Elajik asit	93, 94, 95, 96, 97
	Ferulik asit	
	Kafeik asit	
	<i>p</i> -kumarik asit	

Çizelge 2.5. (devam). *Rubus* türlerinin içerdiği fenolik asitler

<i>R. glaucus</i>	Elajik asit	31, 48
	Ferulik asit	
	Gallik asit	
	Kafeik asit	
	Kumarik asit	
<i>R. idaeus</i>	Elajik asit-4-asetilarabinozit	51, 95, 96, 97,98, 99, 100, 101, 102
	Elajik asit-4-asetilsiklozit	
	Ferulik asit	
	Gallik asit	
	Genistik asit	
	Kafeik asit	
	Klorojenik asit	
	Metil elajik asit	
	<i>p</i> -hidroksi benzoik asit	
	<i>p</i> -kumarik asit	
	Sirinjik asit	
	Vanilik asit	
<i>R. niveus</i>	3,5-dihidroksi benzoik asit	103
	Gallik asit	
<i>R. occidentalis</i>	Elajik asit	104
	Ferulik asit	
	<i>p</i> -kumarik asit	
<i>R. ulmifolius</i>	1,4-dikafeoil kinik asit	105, 106, 107
	3-kafeoilkinik asit	
	4-kafeoilkinik asit	
	5-kafeoilkinik asit	
	Elajik asit	
	Ferulik asit	
	Gallik asit	
	Kafeik asit	
	Klorojenik asit	
	Kumarik asit	
<i>R. ursinus</i> x <i>R. idaeus</i>	Elajik asit	108

## Flavonoitler

Çizelge 2.6. *Rubus* türlerinin içerdiği flavonoitler

Tür	Bileşik	Kaynak No
<i>R. adenotrichus</i>	Kersetin	29, 31, 32, 33
	Kemferol-glukozit	
	Kersetin-glukozit	
<i>R. arcticus</i>	Kemferol-3-glukronit	34
	Kersetin-3-glukronit	
	Kersetin-3-glukuron-deoksikeksozit	
	İsoramnetin-3-glukuronit	
	Mirsetin	
<i>R. armeniacus</i>	Kemferol-glukozit	36, 83
	Kersetin-glukozit	
<i>R. baileyanus</i>	Kemferol- <i>p</i> -kumaroil-glukozit	84
	Kersetin-arabinozit	
	Kersetin-glukuronit	
<i>R. chamsemorus</i>	Kemferol	34, 85, 86
	Kersetin	
	Kersetin-3-glukuronit	
	Mirsetin	
<i>R. chingii</i>	Kemferol	26, 90
	Kemferol-3- <i>O</i> - $\beta$ -D-glukopiranozit	
	Kersetin	
	Kersetin-3- <i>O</i> - $\beta$ -D-glukopiranozit	
	Nikotiflorin	
	Tilirozit	
<i>R. fruticosus</i>	Kersetin	100
	Rutin	
<i>R. glaucus</i>	Kemferol-3-glukuronit	31, 48
	Kersetin-3-arabinozit	
	Kersetin-3-glukuronit	

Çizelge 2.6. (devamı) *Rubus* türlerinin içerdiği flavonoidler

<i>R. idaeus</i>	Kemferol	51, 95, 96, 97, 101, 102
	Kersetin-3,4'-diglukozit	
	Kersetin-3-glukozit	
	Kersetin-3-glukuronit	
	Kersetin-3-rutinozit	
	Kersetin-galaktozilramnozit	
	Mirsetin	
<i>R. sanctus</i>	Kemferol-3-O-(6''-O-galloil)- <sup>4</sup> C <sub>1</sub> -β-D-galaktopiranozit	109
	Kersetin-3-O-(6''-O-galloil)- <sup>4</sup> C <sub>1</sub> -β-D-galaktopiranozit	
	Mirsetin-3-O-(6''-O-galloil)- <sup>4</sup> C <sub>1</sub> -β-D-galaktopiranozit	
<i>R. suavismus</i>	Rutin	110
<i>R. ulmifolius</i>	Kemferol	105, 106, 107
	Kemferol-3-O-(6''-kafeoil)-β-D-glukopiranozit	
	Kemferol-3-O-(6''-p-kumaroil)-β-D-glukopiranozit	
	Kemferol-3-O-α-L-arabinopiranozit	
	Kemferol-3-O-β-D-galaktozit	
	Kemferol-3-O-β-D-glukozit	
	Kemferol-3-O-β-D-glukuronit	
	Kersetin	
	Kersetin-3-O-β-D-glukozit	
	Kersetin-3-O-β-D-glukuronit	
	Kersetin-3-O-β-L-ramnozit	
	Luteolin-7-O-β-D-glukozit	
	Tilirozit	

## Saponinler

Çizelge 2.7. *Rubus* türlerinin içerdiği saponinler

Tür	Bileşik	Kaynak No
<i>R. aleaefolius</i>	1 $\beta$ -hidroksiöskapik asit	111
	Miriantik asit	
	Oleanolik asit	
	Öskapik asit	
	Tormentik asit	
<i>R. cochinchinensis</i>	2-okso-pomolik asit	112
	Tormentik asit	
	Ursolik asit	
<i>R. coreanus</i>	23-hidroksi-tormentik asit	112, 113
	Niga-isigozit F1	
<i>R. ellipticus</i> var. <i>obcordatus</i>	19 $\alpha$ -hidroksiasiatik asit	8
	1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,19 $\alpha$ -tetrahidroksi-12-en-28-oik asit	
	2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,19 $\alpha$ -trihidroksi-12-en-23,28-dioik asit	
	2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,23-trihidroksi-12,18-dien-28-oik asit 28-O- $\beta$ -D-glukopiranozit	
	2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,23-trihidroksi-12,19-dien-28-oik asit 28-O- $\beta$ -D-glukopiranozit	
	4-epi-niga-isigozit F1	
	Alpinozit	
	Buegerisik asit	
	Kaji-isigozit	
	Kuadronozit	
	Niga-isigozit F1/F2	
	Öskapik asit	
	Pedunkulozit	
	Pinfensin	
	Rozamutin	
	Rubisit A, B, C,D,E, F,G, H, I, J	
	Serikozit	
Serisik asit		
Sovissimozit R1		
Trakelosperozit A1		

Çizelge 2.7.(devam) *Rubus* türlerinin içerdiği saponinler

Tür	Bileşik	Kaynak No
<i>R. niveus</i>	Oleanolik asit	103
<i>R. pungens</i> var. <i>oldhamii</i>	Rubupungenezit A, B	28
<i>R. sieboldii</i>	Oskapik asit Tormentik asit	114
<i>R. ulmifolius</i>	23-hidroksi-tormentik asit 2- $\alpha$ -hidroksi-ursolik asit Oleanolik asit Oskapik asit Oskapik asit-28-glikozit Tormentik asit Tormentik asit-28-glikozit Ursolik asit	112

SterollerÇizelge 2.8. *Rubus* türlerinin içerdiği steroller

Tür	Bileşik	Kaynak No
<i>R. aleaefolius</i>	$\beta$ -sitosterol	111
<i>R. idaeus</i>	$\alpha$ -tokoferol $\beta$ -tokoferol $\gamma$ -tokoferol	98,115
<i>R. niveus</i>	$\beta$ -sitostreol	103

## Tanenler

Çizelge 2.9. *Rubus* türlerinin içerdiği tanenler

Tür	Bileşik	Kaynak No
<i>R. adenotrichos</i>	Epikateşin	29, 30,
	Lambertianin C	31,
	Sanguin H-6	32, 33
<i>R. arcticus</i>	Epikateşin	34
	Kateşin	
<i>R. armeniacus</i>	Elajitanen	36, 83
<i>R. baileyanus</i>	Epikateşin	84, 116
	Kateşin	
	Lambertianin C	
	Sanguin H-2	
	Sanguin H-6	
<i>R. chamaemorus</i>	Elajitanen	34, 37, 88, 89, 86
	Epikateşin	
	Kateşin	
<i>R. chingii</i>	Lambertianin C	117
	Lambertianin D	
<i>R. coreanus</i>	Epikateşin	40
<i>R. fruticosus</i>	(-)-epikateşin	93, 94, 95, 96,100, 118, 119
	(+)-kateşin	
	Lambertianin C	
	Sanguin H-6	
<i>R. glaucus</i>	Epikateşin	31, 48
	Lambertianin C	
	Sanguin H-6	

Çizelge 2.9 (devam). *Rubus* türlerinin içerdiği tanenler

<i>R. idaeus</i>	Epigallokateşin	51, 52, 53, 96, 101, 102, 120, 121, 122
	Epikateşin	
	Epikateşin-(4,8)-epikateşin-(4,8)-kateşin	
	Gallokateşin	
	Kateşin	
	Lambertianin C	
	Nobotanin A	
	Proantosiyanidin B1	
	Sanguin H-10	
	Sanguin H-6	
<i>R. loganbaccus</i>	Galloil-sanguin H-6	123
	Sanguin H-2	
	Sanguin H-6	
	Sanguin H-10	

### 2.3. *Rubus* Türlerinin Kullanılış Amaçları ve Biyolojik Etkileri

#### 2.3.1. *Rubus* türlerinin halk arasında ve geleneksel tedavi sistemlerinde kullanılışı

Türkiye’de *Rubus saxatilis* L., *R. idaeus* L., *R. caesius* L., *R. sanctus* Schreber, *R. discolor* Weihe & Nees, *R. canescens* DC., *R. tereticaulis* P.J. Mueller, *R. hirtus* Waldst. & Kit. ve *R. caucasicus* L. olmak üzere toplam dokuz *Rubus* türü yetişmektedir [1]. *Rubus* türlerinin kullanılışı ile ilgili yayınlanan genel kaynaklarda *R. caesius*’ün taze yapraklarından hazırlanan infüzyonunun şeker hastalığında, kurutulup toz edilmiş yapraklarının ise yara üzerine bastırılarak yara iyileştirici olarak; meyvelerinden hazırlanan şurubun Munzur Dağları çevresinde solunum yolları ve göğüs hastalıklarında, Bitlis çevresinde göz problemlerinde, Van çevresinde meyve ve yaprak dekoksionunun bademcik iltihabında gargara olarak kullanıldığı literatürlerde kayıtlıdır [2]. Bununla birlikte *R. sanctus* meyveleri Elazığ’da ishal kesici olarak, Afyonkarahisar çevresinde hemoroit tedavisinde; kökleri Konya çevresinde şeker hastalığında, kök infüzyonu Muğla ve Mersin çevresinde diüretik etkisinden dolayı böbrek taşı ve kum düşürücü olarak, olgunlaşmış meyveleri romatizma ağrılarında; *R. canescens* var. *canescens* kök

infüzyonunun Mersin’de bel soğukluğu tedavisinde, yapraklardan hazırlanan dekoksionun ise ateş düşürücü olarak, *R. hirtus* taze yapraklarından hazırlanan sulu ekstrenin Batı Anadolu ve Kütahya çevresinde iltihap olgunlaştırıcı, kök dekoksionunun ise Trabzon’da hemoroite karşı [2]; *R. discolor* taze yapraklarından hazırlanan çayın Elazığ’da diyare, abdominal ağrılar, hipoglisemi, disüri, böbrek taşı, psöriazis, romatizma, paraliz ve hemoroit gibi rahatsızlıklarda kullanımının olduğu belirlenmiştir [124]. Tıbbi kullanımının yanında Türkiye’nin kuzey kesimlerinde bol miktarda yetişen ve “kırmızı franbuaz” isimi ile bilinen *R. idaeus* meyveleri gıda olarak tüketilmektedir [125].

*Rubus* türlerinin dünyada geniş bir yayılış alanı göstermesi nedeniyle dünyada farklı bölgelerdeki geleneksel ve halk tebabetinde de yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. Bu kullanılışlar yukarıda bahsedilen ülkemizdeki kullanılışlarla benzerlik veya farklılık gösterebilmektedir.

Uzak Doğu, Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde *R. idaeus*, *R. fruticosus*, *R. caesius* ve *R. villosus*’un kök, yaprak ve taze meyvelerinden hazırlanan infüzyon ve dekoksionların terletici, tonik, ateş düşürücü, spazm çözücü olarak, ishal, dizanteri ve soğuk algınlığı tedavisinde ayrıca bu türlerin meyvelerinin şarap, likör ve şuruplarda aromatan etkisinden dolayı kullanıldığı literatürlerde kayıtlıdır [2].

*R. idaeus* yapraklarından hazırlanan infüzyonunun uterus kasını gevşetici özelliğinden dolayı adet ve doğum sancılarını azaltıcı olarak [2], meyvelerinin şeker hastalığında ve kusmaya karşı, çiçek infüzyonunun spazm çözücü olarak, %3-5’lik yaprak infüzyonu ile %2-2.5’lik çiçek infüzyonunun ağız içi yaraları ve diş eti hastalıklarında [12], *R. ellipticus*’un kök dekoksionunun kolagog, depuratif, dizanteri ve sıtma tedavisinde [14], *R. fruticosus* [126], *R.caesius* ve *R.villosus* yapraklarının taze halde yara iyileştirici olarak, *R. ulmifolius* yaprakları ve *R.spectabilis* dal kabuklarının taze halde diş üzerine bastırılmak suretiyle diş ağrılarına karşı [15-16] kullanımının olduğu literatürlerde kayıtlıdır.

Çin halk tebabetinde “franbuaz, süt kabarcığı, mart kabarcığı” gibi isimlerle bilinen *R. corchorifolius* meyveleeri kabız, kan durdurucu olarak ve alkolizm tedavisinde [6]; *R. ellipticus* Smith var. *obcordatus* Focke kökleri bakteriyel dizanteri, tonsillit ve ikterik hepatitte [8]; *R. idaeus* meyvelerinden hazırlanan dekoksion, böbrek taşlarını düşürmek amacıyla [4-5]; *R. coreanus*'un ham ve kurutulmuş meyveleri böbrek yetmezliği [7] ve erkeklerde infertilite tedavisinde [13]; *R. xanthocarpus* ve *R. pileatus* meyve, tohum, kök ve yaprakları mikrobiyal enfeksiyonlarda ve kanser tedavisinde [127-128]; *R. pinfaensis* kökleri suda kaynatılmak suretiyle haricen yanık yaralarının tedavisinde kullanılmaktadır [11]. Japonya'da *R. suavissimus* yaprakları metabolik bir hastalık olan obezite tedavisinde yüksek oranda kalori alınımını kısıtlayarak vücut ağırlığının kontrolüne yardımcı olması nedeniyle ve allerjik rinit tedavisinde çay olarak tüketilmektedir [9-10].

Çin, Japonya ve Kore gibi bazı Asya ülkelerinde *R. coreanus* meyveleri kan durdurucu ve tonik olarak, infertilite, libido zayıflığı, göz, karaciğer ve böbrek rahatsızlıklarının tedavisinde [129], *R. coreanum* olgunlaşmamış meyveleri ise Kore'de halk arasında spermatore, idrar tutamama, astım ve alerjik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [130].

Güney Uganda'da *R. apatalus* meyveleri diyare tedavisinde kullanılmaktadır [131].

İtalya'da *R. ulmifolius* bitkisinin taze dövülmüş yaprakları haricen iltihaplı ve ülserli yaraların tedavisinde; dekoksionu ise göz kızarıklığı, pamukçuk durumunda, dahilen diyare, hemoroit ve intestinal eflamasyonların tedavisinde, antikonvülsan ve kas gevşetici olarak kullanılmaktadır [105,132].

#### *Rubus* türlerinin kayıtlı olduğu Farmakope ve Monograflar

British Herbal Pharmacopoeia (1996)

Community Herbal Monographs-European Medicines Agency (2014)

PDR For Herbal Medicines (2007)

Martindale The Complete Drug Reference (2009)

The Pharmaceutical Codex (1979)

Çizelge 2.10. Piyasada satılan *Rubus* türlerini içeren ürünler

Preparat ismi	Kullanım amacı	Üretici firma	Onay aldığı kurum
Shemshemox Isırgan Otu Ekstraktlı Bitkisel Karışım Kapsül	Gıda takviyesi	Şems İlaç, İnegöl/BURSA	T. C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı
Nephrocol Oral Süspansiyon 200 ml	Halsizlik, isteksizlik sorunlarına karşı koruyan gıda takviyesi	Fuomlife İlaç Pazarlama Ltd. Şti./MERSİN	T. C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı
Missdrops Karadut ve Böğürtlen İçeren Ağız ve Boğaz Pastili	Gıda takviyesi	NBT Yaşan Doğal Ürünler İlaç San. Ltd. Şti., Alanya/ANTALYA	T. C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı
Pastimus Pastil-20 Bitki Özü ve Bal	Gıda takviyesi	Gaia İlaç Ticaret, Esenler/İSTANBUL	T. C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı
Pastimus Pastil- Nane, Limon ve C Vitamini (Şekersiz)	Gıda takviyesi	Gaia İlaç Ticaret, Esenler/İSTANBUL	T. C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı
Mamma Milk Maker	Annelerin emzirme dönemine destek ürünü	Ametis İlaç	T. C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı
Nurse Harvey's Annem	Annelerin emzirme dönemine destek ürünü	Haks Hamzaoğlu Kimya San. Ve Tic. A.Ş., Küçükyalı/İSTANBUL	T. C. Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı

### 2.3.2. *Rubus* türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

#### İskelet sistemi üzerine etki

#### *Lenf ve bağışıklık sistemi üzerine etki*

#### Alerjik rahatsızlıklar üzerine etki

Kim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. coreanus* Miq. meyvelerinden hazırlanan sulu ekstrenin mast hücresi aracılıklı alerjik enflamasyon üzerindeki etkisi farelerde sistemik anafilaksi ve serum histamin salınımı indüklenerek araştırılmıştır. Çalışmada hazırlanan sulu ekstrenin immunoglobulin E (IgE) aracılıklı lokal alerjik reaksiyonu, pasif deri anafilaksisini, intraselüler kalsiyumu ve peritoneal mast hücrelerinden histamin salınımını azalttığı tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu bitkinin meyvelerini tüketen hastaların mast hücrelerinde forbol-12-miristat-13-asetat (PMA) ve kalsiyum iyonofor ile uyarılmış pro-enflamatuvar sitokinlerin sekresyonunun nuklear faktör NF-kappa B ve mitojen protein kinaz (MAPK)'ı aktive etmek suretiyle azalttığı, kaspaz-1'in aktivasyonunu baskıladığı tespit edilmiştir. Sonuçlar *R. coreanus*'un kalsiyum, NF-kappa B, MAPKs ve kaspaz-1 ile bağlantılı olarak mast hücreleri kaynaklı alerjik enflamatuvar reaksiyonları inhibe ettiği görüşünü ortaya çıkarmıştır [133].

Yonekura ve ark. tarafından *R. suavissimus* bitkisinin gönüllü hastalarda alerjik rinit üzerine etkisi araştırılmıştır. Bitkinin meyvelerini tüketen hastaların hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı gibi semptomları, plasebo ilaç verilen hastalara göre karşılaştırıldığında; plasebo ilaçla aynı etkiye sahip olduğu belirlenmiş ve *R. suavissimus*'un mast hücre stabilize eden ilaçlara eşdeğer etki sağlayamadığı kanaatine varılmıştır [10].

#### İmmunomodulator etki

Seo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *R. coreanus* meyvelerinin immunomodulator etkisi insan B ve NK (doğal öldürücü) hücreleri ile interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve nitrik oksit (NO) seviyeleri ölçülerek araştırılmış ve kuvvetli etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir [134]. Aynı

bitki üzerinde yapılan bir başka çalışmada B, T ve NK hücrelerinin proliferasyonunun kontrol grubuna göre 2-3 kat daha yüksek olduğu, proliferasyon, sitokin sekresyonu ve antikor üretimini kapsayan immunomodülatör aktiviteyi arttırdığı belirlenmiştir [135].

### Antikanser etki

Kim ve ark. tarafından *R. coreanum* olgunlaşmamış meyvelerinin kemopreventif etkileri HT-29 insan kolon kanser hücreleri kullanılarak araştırılmıştır. Meyvelerden hazırlanan sulu ekstrenin doz bağımlı olarak DNA sentezini inhibe ederek HT-29 hücrelerinin apoptozisini stimüle ettiği, etanollü ekstrenin ise etkisiz olduğu belirlenmiştir [130].

Fong ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *R. odoratus* toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu alkollü ekstrenin içerdiği tanen fraksiyonunun sıçanlarda Walker 256 (IM) karsinosarkomasına karşı oldukça etkili olduğu tespit edilmiştir [136].

Metil jasmonate antioksidan aktivitesi nedeniyle insan kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleyici özelliğe sahiptir. Bu bilgi ışığında Wang ve ark. tarafından *R. idaeus* meyvelerine hasat öncesi metil jasmonate uygulanarak meyvelerin kalite, antioksidan aktivite ve flavonoit içeriği araştırılmıştır. İnsan akciğer A549 hücreleri ve HL-60 lösemi hücreleri üzerindeki antikanser aktivitenin değerlendirildiği deneylerde kültürü yapılan meyvelerin flavonoit içeriğinin ve antioksidan kapasitesinin yükseldiği, A549 hücreleri ve HL-60 hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği, ayrıca HL-60 hücrelerinin apoptozisini indüklediği tespit edilmiştir [137].

*R. jamaicensis*, *R. idaeus* cv. Heritage ve *R. idaeus* cv. Golden meyvelerinin antosiyanin içerikleri, lipit peroksidasyonu, siklooksijenaz enzim ve insan tümör hücre çoğalmasına karşı inhibitör aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada yüksek antosiyanin içeriğine bağlı olarak kuvvetli antioksidan ve anti-enflamatuvar etki gösterdiği, bununla birlikte kolon, meme, akciğer ve insan mide tümör hücrelerini %20-54 oranında inhibe ettiği belirlenmiştir [27].

Ni ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *R. crataegifolius* köklerinden hazırlanan glukon preparatı ve bunun immünolojik aktivitesini araştırmak üzere köklerden sıcak su ile ekstraksiyon yapılmış ve suda çözünür glukon (RCP-1) preparatı hazırlanmıştır. Çalışmada, RCP-1'in B16 melanoma hücrelerine karşı sitotoksik aktiviteyi ve canlı makrofajlardaki nitrik oksit üretimini, T ve B lenfositlerin çoğalmasını, makrofajların fagositozunu ve TNF- $\alpha$ 'nın serum seviyesini önemli ölçüde artırdığı tespit edilmiştir [138].

Murakami ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *R. sieboldii*'de bulunan triterpenoitlerin memeli DNA polimeraz enzimleri üzerindeki inhibitör etkisi araştırılmıştır. Bitkide bulunan tormentik ve öskapik asitin dana DNA polimeraz  $\alpha$  (pol  $\alpha$ ) ve rat DNA polimeraz  $\beta$  (pol  $\beta$ ) üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu, BALL-1 kanser hücrelerinin gelişimini engellediği ancak bitkinin DNA polimerazları, DNA primazı, insan immün yetmezlik virüs tip-1 revers transkriptazı, terminal deoksinükleotit transferazı, prokaryotik DNA polimerazları ve DNA-, RNA-metabolik enzimlerinin aktivitesini etkilemediği belirlenmiştir [114].

Durgo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. idaeus* yapraklarının insan gırtlak karsinoma (HEp2) ve kolon adenokarsinoma (SW 480) hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri, antioksidatif/prooksidatif etkileri ve toplam glutatyon konsantrasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. SW 480 hücrelerinin HEp2 hücrelerine kıyasla yaprak ekstresine daha duyarlı olduğu, aynı zamanda yaprak ekstresinin HEp2 hücrelerinde glutatyon seviyesini arttırdığı, iki hücre modeli ile yapılan çalışmanın ekstreye verilen hücresel cevabında hücre tipine bağlı olduğu ortaya konulmuştur [139].

Anjiyogenezisi inhibe eden ajanlar tümör gelişimini, metastazın yayılmasını inhibe ederek kansere karşı koruyucu etki gösterirler. Bu düşünceden hareketle Liu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kanser tedavisinde tamamlayıcı olabileceği ümit edilen, anjiyogenezisi inhibe eden ajanlar araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmada, *R. occidentalis* ekstresinin antianjiyogenik özelliğe sahip olduğu, anjiyogenik başlangıcı ve anjiyogenik damar gelişimini inhibe ettiği ve çeşitli aktif bileşenlerin özellikle majör madde olan gallik asit ile beraber anjiyogenik etkiler açısından sinerji oluşturduğu sonucuna

varılmıştır [140]. Aynı bitki üzerinde yapılan bir başka çalışmada, bitkinin *in vitro* HT-29 kolon kanser hücrelerinin gelişimini önemli ölçüde inhibe ettiği, hücre proliferasyonunun kültür, üretim yeri ve meyvenin olgunluk dönemi faktörlerinden önemli ölçüde etkilendiği için üretim ile ilgili parametrelerin biyoaktiviteyi etkilediği kanıtlanmıştır [141].

#### *Eklemler üzerine etki*

#### *Anti-enflamatuvar etki*

Akcoş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. sanctus*, *R. hirtus* ve bu iki türün hibridi olan *R. hirtus* & *R. sanctus*'ün toprak üstü kısımlarından elde edilen ekstre ve fraksiyonların farelerde karragenin-nedenli arka ayak ödemi üzerindeki anti-enflamatuvar etkileri araştırılmış ve bitkilerin halk arasındaki iltihap dindirici amaçla kullanımının çalışma sonuçlarına paralellik gösterdiği tespit edilmiştir [142]. Erdemoğlu ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, *R. hirtus* toprak üstü kısımları ile *R. sanctus* kök ve toprak üstü kısımlarının etanollü ve sulu ekstralarının anti-enflamatuvar ve antinosiseptif etkileri *in vivo* yöntemlerle araştırıldığında ise *R. sanctus* toprak üstü kısımlarından hazırlanan sulu ekstrenin *p*-benzokinon nedenli ağrı testinde etkili olduğu ancak her iki türün de herhangi bir anti-enflamatuvar etkisinin olmadığı tespit edilmiştir [143].

Park ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. coreanus* ham ve olgun meyvelerinden hazırlanan sulu ve etanollü ekstraların anti-enflamatuvar etkileri araştırılmıştır. Çalışmada ham meyvelerden hazırlanan etanollü ekstrenin lipopolisakkarit ile uyarılmış RAW264.7 mürin makrofajı, nitrik oksit ve prostaglandin E<sub>2</sub>-nedenli enflamasyonu baskıladığı tespit edilmiştir [144].

Marquina ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. fruticosus* meyvelerinden hazırlanan sulu ekstrenin anti-enflamatuvar aktivitesi hyaluronidaz enzimi üzerindeki inhibitör etkisi bakılarak araştırılmıştır. Çalışmada sulu ekstrenin referans madde olarak kullanılan aspirine kıyasla daha yüksek etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir [145].

Jean-Gilles ve ark. tarafından *R. idaeus* meyvelerinin *in vitro* sıgır nazal doku hücre kültürü ve *in vivo* antijen-nedenli enflamasyon modelleri kullanılarak anti-enflamatuvar etkisi araştırılmıştır. *In vitro* çalışmalarda, sıgır nazal dokuları, proteoglikan ve tip II kollajen salınımının indüklenmesi amacıyla IL-1 $\beta$  ile uyarılmış ve polifenoller açısından zengin olan meyve ekstresinin proteoglikan ve tip II kollajen düzeyini düşürdüğü tespit edilmiştir. *In vivo* antijen-nedenli artrit modelinde ratlara *Mycobacterium tuberculosis* süspansiyonu uygulanmış ve 30 gün boyunca meyve ekstresi ile beslenen ratların kıkırdak ve kemik hasarını önemli ölçüde inhibe edilerek anti-enflamatuvar etki gösterdiği belirlenmiştir. Çalışma sonuçları meyve ekstresinde bulunan polifenollerin eklem iltihabının başlamasını ve şiddetlenmesini kontrol edebileceğini göstermiştir [54].

#### Sinir sistemi üzerine etki

##### *Nörodejenerasyon üzerine etki*

Tavares ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *Rubus* L. subgenus *Rubus* Watson'ın içerdiği polifenoliklerin, meyvenin *per os* olarak alınmasından önce ve sonra nörodejenerasyon hücre modeli üzerine etkisi incelenmiş ve beyin hücrelerinin dejenerasyonunu azalttığı belirlenmiştir. *Rubus* L. subgenus *Rubus* Watson'ın toksik olmayan dozda verildiğinde sindirim sonrası metabolitlerinin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> indüksiyonunu engelleyerek nöroblastom hücrelerini koruduğu, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda verildiğinde koruyucu etki göstermediği tespit edilmiştir [146].

Wang ve ark. tarafından *R. parvifolius* meyvelerinin ratlarda serebral iskemi/reperfüzyon üzerine nöroprotektif etkileri araştırılmıştır. Bulgular bitkinin nörolojik zararı, serebral enfaktüs hacmini, patolojik değişimi azalttığını ve iskemik alanı çevreleyen nöronların apoptozisini önemli ölçüde inhibe ettiğini göstermiştir. Buna ilave olarak protein ve mRNA seviyelerinde antiapoptotik faktör Bcl-2'nin ekspresyonunu artırırken proapoptotik faktör Bax'ın ekspresyonunu azaltmıştır. Sonuçlar Bcl-2 ve Bax miktarının düzenlenmesine bağlı olarak serebral iskemi/reperfüzyonda *R. parvifolius*'un koruyucu etkisinin olduğunu göstermiştir [147].

### Görsel hassasiyet üzerine etki

Wahid ve ark. tarafından kurbağaların gözlerindeki görsel işlevler üzerine *R. coreanus* kök ekstresinin etkileri araştırılmıştır. Kurbağaların gözlerindeki cevabı kayıt etmek amacıyla elektoretinogram (ERG) tekniği kullanılmıştır. FeSO<sub>4</sub>+Na-askorbat eklenmesi ile retinada lipit peroksidasyonu artırıldıktan sonra *R. coreanus* ile tedavinin etkileri incelendiğinde bitkinin retinal sinirsel antagonist olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak görsel hassasiyetin iyileştirilmesinde etkili olması nedeniyle gözün patofizyolojik durumunun tedavisinde *R. coreanus* meyvelerinin kullanılabileceği belirlenmiştir [129].

### Anksiyolitik etki

Nogueira ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda *R. brasiliensis* bitkisinden hazırlanan hekzanlı ekstrenin anksiyolitik ve GABA<sub>A</sub>-benzodiazepin reseptör kompleksi üzerine etkileri *in vivo* yöntemlerle araştırılmıştır. Çalışmada hekzanlı ekstrenin deney hayvanlarına benzodiazepin antagonisti olan flumazenil ile birlikte verilmesi durumunda anksiyolitik etkinin gelişiminin GABA<sub>A</sub>-benzodiazepin reseptör agonisti gibi rol oynarak engellendiği belirlenmiştir [148-149].

### Hipnotik, antikonvülsan ve kas gevşetici etki

Riaz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. fruticosus* bitkisinin meyve, kök, yaprak ve gövdesinden hazırlanan metanollü ekstrelerin 100, 300 ve 500 mg/kg dozlarda fareler üzerinde zorunlu yüzme testi uygulanmak suretiyle anksiyolitik, kas gevşetici, antidepresan ve sedatif etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak bütün ekstrelerin anksiyolitik ve merkezi sinir sistemi depresanı olduğu tespit edilirken sedatif veya kas gevşetici etki göstermediği tespit edilmiştir [150].

### Dolaşım sistemi üzerine etki

#### *Kardiyovasküler sistem üzerine etki*

#### Antitrombotik etki

Han ve ark. tarafından *R. chingii* yapraklarından elde edilen bileşiklerin antitrombotik aktivitesi araştırılmıştır. Yapraklardan hazırlanan sulu ekstrenin *in vitro* ve *in vivo* testlerde antitrombotik etki açısından oldukça etkili olduğu ve total flavonoit ve fenolik bileşenlerinin sırasıyla 0.286 g/g, 0.518 g/g olduğu, ekstrenin salisilik asit, kemferol, kersetin, tilirozit, kersetin 3-O-β-D-glukopiranozit ve kemferol 3-O-β-D-glukopiranozit içerdiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu bileşiklerden kemferol, kersetin ve tilirozitin; kandaki plazma rekalsifikasyon zamanını geciktirdiği sonucuna varılmıştır [90].

### Sindirim sistemi üzerine etki

#### *Anti ülser etki*

Farklı *Rubus* türlerinden elde edilen triterpenik saponozit yapısındaki bileşiklerin stres-nedenli ülser üzerindeki etkisi araştırıldığında, türlerin içerdiği niga-isigozit F1, F2, kaji-isigozit F1 ve öskapik asit'in düşük antiülserojenik etkisi gözlenirken niga-isigozit F1 ve F2 aglikonu olan 19-hidroksi asiatic asit'in oldukça güçlü etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [151].

Batu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. sanctus*, *R. hirtus* ve bu iki türün hibridi olan *R. sanctus & R. hirtus* 'un ratlarda stres-nedenli ülser üzerinde yara iyileştirici ve gastroprotektif aktivitesi araştırıldığında *R. sanctus* kökleri ve *R. hirtus* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstralarının kontrol grubu ve diğer gruplara göre daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır [152].

Martini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *R. ulmifolius* yapraklarından izole edilen elajik asit ve kemferolün ülser etkenlerinden biri olan *Helicobacter pylori* üzerinde oldukça etkili olduğu belirlenmiştir [105].

Kim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *R. coreanus* meyvelerinden elde edilen antosiyaninlerin matrix metalloproteinaz-2 (MMP-2) aktivitesi, antioksidan ve antiülser etkileri farelerde naproksen-nedenli ülser modelinde araştırılmıştır. Antosiyaninlerin farelerde lipit peroksidasyonunu engellediği, katalaz, superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini önemli ölçüde artırarak şiddetli ülserlerde antiülser aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca antosiyaninlerin MMP-2 aktivasyonunu indüklediği ve TNF- $\alpha$  ile IL-1 $\beta$  gibi proenflamatuvar moleküllerin etkisini hafiflettiği tespit edilmiştir [38].

### Üriner sistem üzerine etki

#### *Nefrotoksisiteye karşı etki*

Sohn ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *R. coreanus*'tan izole edilen 23-hidroksitormentik asitin (23-HTA) ratlarda sisplatin-nedenli nefrotoksisite üzerine iyileştirici etkisi araştırılmıştır. Çalışmada 23-HTA, sisplatin ile yükselen kan üre nitrojen ve serum kreatinin seviyelerini, böbrek dokusunda hidroksil radikal oluşumunu, malondialdehit (MDA) üretimini yüksek oranda düşürdüğü tespit edilmiştir. Histopatolojik incelemelerde 23-HTA uygulaması ile sisplatin-nedenli tübüler nekroz ve histolojik değişim azalırken triterpenoit glikozit niga-isigozit F<sub>1</sub> uygulamasında herhangi bir etki görülmemiştir [153]. Aynı bitki üzerinde yapılan bir başka çalışmada, ham meyvelerden izole edilen niga-isigozit F<sub>1</sub> ve aglikonu 23-HTA'nın böbrek epitelial LLC-PK<sub>1</sub> hücrelerinde sisplatin-nedenli böbrek hasarı ile indüklenmiş sitotoksisite durumunda apoptozisi engellediği, ilaveten tedavinin başında artan glutatyon (GSH), azalan MDA seviyesini ve reaktif oksijen türevlerinin (ROS) oluşumunu engellediği, antioksidan enzim olan katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) seviyelerinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar 23-HTA ön tedavisinin sisplatin-nedenli böbrek hasarında oksidatif stresi azaltarak koruyucu etkiye neden olduğunu göstermiştir [7].

### *Nefrolitiazis üzerine etki*

Ghaloyini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, farelerde kalsiyum okzalat (CaOx)-nedenli nefrolitiazis üzerine *R. idaeus* meyvelerinin profilaktik ve terapötik etkinliği araştırılmıştır. Meyvelerden hazırlanan sulu ekstrenin hiperoksalüriye bağlı olarak ortaya çıkan MDA ve protein karbonil ile böbreklerde üriner oksalat, kalsiyum ve fosfor seviyelerinde önemli ölçüde düşüşe, keratinin atılımında ise artışa neden olduğu belirlenmiştir. Histopatolojik açıdan yapılan analizlerde nefrolitiazisli farelerde *R. idaeus*'un CaOx taşları üzerine güçlü profilaktik etki gösterdiği belirlenmiştir. Sonuçlar *R. idaeus*'un CaOx taşı oluşumunda oldukça etkili olan idrarın okzalat, kalsiyum, fosfor ve MDA içermesi ile ilişkili olarak lipid peroksidasyonunda etkisi olabileceğini göstermiştir [5].

### *Diüretik etki*

Aliev ve ark. tarafından *R. sanguineus* köklerinin farklı konsantrasyonlardaki metanollü ekstreleri üzerinde yapılan diüretik aktivite çalışmasında, % 10'luk ekstrenin aktivite göstermediği; %0.25, %3 ve %5'lik ekstrelerin üriner sekresyonu sırasıyla; %9, %34 ve %16.5 oranında arttırdığı; %15'lik metanollü ekstrenin ise toksik etkiye sahip olduğu, aynı zamanda idrardaki klor ve azot miktarında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir [154].

Zhang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. idaeus* meyvelerinden hazırlanan sulu ve metanollü ekstrelerin diüretik etkisi ratlarda araştırılmış ve özellikle metanollü ekstrenin idrar hacminde, idrarın sodyum ve potasyum içeriğinde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda artışa neden olduğu belirlenmiştir [4].

*R. occidentalis* antosiyaninlerinin absorpsiyonu ve metabolitlerinin üriner sistemden atılımı üzerine yapılan bir çalışmada, 1 hafta boyunca günlük 45 g kurutulmuş *R. occidentalis* meyvelerini tüketen 10 sağlıklı erkeğin 1. ve 7. günlerde idrar örnekleri 12 saatlik periyotlarda 4 saat ara ile toplanmıştır. Toplanan idrar örnekleri üzerinde yapılan analizlerde antosiyaninlerin üriner atılımında siyanidin-3-ksiloil-rutinozit'in siyanidin-3-rutinozit'e göre daha yüksek

konsantrasyonda bulunduğu, idrar hacminin kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu tespit edilmiştir [61].

### Metabolik sistem üzerine etki

#### *Antiobezite etki*

Koh ve ark tarafından yüksek yağlı diyetle beslenen ratlarda belirli oranlarda gallik asit, elajik asit ve *Rubusizit* içeren standardize *R. suavissimus* ekstresinin obezite gelişimi üzerine etkisi incelenmiştir. Erkek, obezite eğilimli ratlara 9 hafta boyunca düşük yağlı diyet, yüksek yağlı diyet ve yüksek yağlı diyete ilave olarak 0.22 g/kg dozda *R. suavissimus* ekstresi verilmiştir. Yüksek yağlı diyet uygulanan grupla karşılaştırıldığında ekstrenin vücut ağırlığını %22 oranında düşürdüğü, ayrıca yüksek yağlı diyet uygulanan gruba göre ekstre verilen grupta %48 oranında daha az karın bölgesi yağı olduğu, kan glukoz, serum trigliserit ve kolesterol düzeylerinde %50 oranında düşüş gösterdiği tespit edilmiştir [155]. Aynı bitki üzerinde yapılan bir başka çalışmada yapraklardan hazırlanan sulu ekstrenin adipoz dokuda adipojenik transkripsiyon faktörleri olan C/EBP- $\alpha$  ve PPAR- $\gamma$  ekspresyonunu artırarak erken adipojenezi arttırdığı belirlenmiştir [9].

Byun ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. coreanus* yağının obezite üzerine etkileri araştırılmış ve bu yağla tedavi edilen obez farelerin vücut ve abdominal yağ ağırlıklarının kontrol grubuna kıyasla oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir. Biyokimyasal parametreler açısından değerlendirme yapıldığında, *R. coreanus* yağı ile tedavi edilen farelerin HDL kolesterol, serum ve karaciğer karnitinin seviyesinin önemli ölçüde arttığı ancak karaciğer NEC, ASAC, AEAC, Acyl/NEC karnitinin seviyesi üzerinde herhangi bir etki göstermediği belirlenmiştir. Sonuç olarak *R. coreanus* yağının obezite tedavisinde yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır [156].

#### *Antihiperkolesterolemik etki*

*R. idaeus* meyvelerinin oda sıcaklığında posa haline getirilip, mineral su ve sukroz ilave edilerek  $-18\pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de dondurulması ile elde edilen nektarın

trigliserit, toplam kolesterol, LDL, HDL, kan glukoz ve lipit peroksidasyonu deęerlerini sayısal olarak nasıl etkilediđini arařtırmak üzere Araujo ve ark. tarafından yüksek kolesterol diyeti ile beslenen ratlar üzerinde etkisi arařtırılmıřtır. Çalıřmada, *R. idaeus* nektarı uygulanan hiperkolesterolemik ratlarda, HDL ve kan glukoz konsantrasyonu etkilenecek serum trigliseriti, total kolesterol ve LDL kolesterolünün dūřtūđü, bu dūřūřün kanda, beyinde ve ince bađırsakta lipit peroksidasyon reaksiyonlarını inhibe ettiđi gōzlenmiřtir [157].

#### *Antihepatotoksik etki*

Lipit hidroksiperoksitin kısa zincir analogu olan *tert*-butil-hidroperoksit (*t*-BHP), sitokrom P450 tarafından serbest radikal ara ürünlerine metabolize olarak lipit peroksidasyonu, glutatyon tüketimi ve hücre hasarını başlatır. Bu bilgi ışığında Yau ve ark. tarafından *R. chingii* meyvelerinin sulu ekstresinin hepatotoksisite başlangıcındaki etkileri araştırılmıştır. Meyve ekstresi uygulanan ratlarda *t*-BHP tarafından indüklenmiş hücre ölümü, glutatyon tüketimi ve lipit peroksidasyonunun önemli ölçüde dūřūř gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmada *t*-BHP nedenli oksidatif hasara karşı sitotoksisitenin azaltılmasında *R. chingii* meyvelerinin koruyucu etkiye sahip olduğu kanısına varılmıştır [158].

Hong ve ark. tarafından *R. aleaefolius* meyvelerinden hazırlanan etanol, etil asetat ve butanol ekstralarının farelerde CCl<sub>4</sub>-nedenli hepatotoksisite üzerindeki etkisi araştırılmıştır. 7 gün boyunca tedavi edilen gruplarda AST ve ALT seviyesini dūřürerek karaciğerde MDA, NO oluşumunu önlemesi, SOD aktivitesini güçlendirmesi açısından etil asetat ekstresinin en aktif olduğu belirlenmiştir. Yapılan fitokimyasal analizlerde meyvelerin  $\beta$ -sitosterol, 1 $\beta$ -hidroksiöskapik asit, oleanolik asit, miriantik asit, öskapik asit ve tormentik asit açısından zengin olduğu ve 1 $\beta$ -Hidroksiöskapik asitin karaciğer hasarının tedavisinde önemli etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir [111].

Badr ve ark. tarafından *R. sanctus*'un izole karaciğer hücrelerinde CCl<sub>4</sub>-nedenli hepatotoksisite üzerindeki koruyucu etkisi araştırılmıştır. Çalışmada, meyvelerden izole edilen kemferol-3-O-(6"-O-galloil)-<sup>4</sup>C<sub>1</sub>- $\beta$ -D-galaktopiranozit, kersetin-3-O-(6"-O-galloil)-<sup>4</sup>-C<sub>1</sub>- $\beta$ -D-galaktopiranozit ve mirisetin-3-O-(6"-O-galloil)-

<sup>4</sup>C<sub>1</sub>-β-D-galaktopiranozit'in CCl<sub>4</sub>-nedenli lipit peroksidasyonunu önlediği tespit edilmiştir [109].

Lin ve ark. *R. alceifolius* köklerinden hazırladıkları etanollü ekstrenin karaciğer hasarı ve sitokrom enzimleri üzerine etkisini araştırmışlar ve etanollü ekstrenin yükselmiş karaciğer enzimleri ve hasar seviyesinde karaciğer koruyucu ilaç olan Bifedat ile mukayese edilir ölçüde azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir [159].

#### *Antidiyabetik etki*

Jouad ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. fruticosus* yapraklarından hazırlanan sulu ekstrenin antidiyabetik etkisi ratlarda streptozotosin-nedenli diyabet modelinde araştırılmıştır. Ekstrenin diyabetik ratlarda 100 mg/kg dozda kan glukoz seviyesini insülin sekresyonunu etkilemeden önemli ölçüde düşürdüğü, normal ratlarda ise glukoz seviyesinde herhangi bir değişiklik meydana getirmedeği belirlenmiştir [160].

Soya sütü ilave edilerek fermente edilmiş *R. coreanus* meyvelerinin hipoglisemik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ratlarda streptozotosin-nedenli diyabet modeli uygulanmıştır. Çalışmada hazırlanan karışımın α-glukozidaz enzim inhibitörü etki göstererek tokluk kan şekeri seviyesini kontrol grubuna göre önemli ölçüde düşürdüğü tespit edilmiştir [161].

#### Üreme sistemi üzerine etki

##### *Spermatogenez üzerine etki*

Oh ve ark. tarafından *R. coreanus*'un ham kurutulmuş meyvelerinin ratlarda erkek üreme fonksiyonları üzerine etkisi, sperm parametreleri ve spermatogeneziste önemli rol oynayan cAMP ekspresyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. 56 gün boyunca günlük 1 g/kg meyve ekstresi ile beslenen ratların testis ağırlığı ile epididimal sperm değeri ve hareketliliğinde, mRNA ve protein seviyesini artırarak cAMP ekspresyonunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde artış olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar bitkinin spermatogenezisi artırarak erkeklerde

infertiliteyi tedavi edebileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır [13]. Aynı bitki üzerinde yapılan bir başka araştırmada, tavşanların penis korpus cavernosum (PCC)'u üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Fenilefrin (10µM) ile kısaltılmış penis, *R. coreanus* meyvelerinden hazırlanan çeşitli konsantrasyonlardaki (0.5, 1, 2, 3 ve 4 mg/ml) ekstre ile tedavi edilmiş ve cGMP ve cAMP artışına bağlı olarak PCC üzerindeki etkisi referans madde olarak kullanılan sildenafil eş değeri bulunmuştur. PCC dokusu üzerindeki rahatlatıcı, erektil disfonksiyonu iyileştirici etkisinin NO-cGMP sisteminin aktivasyonuna bağlı olduğu fakat sildenafil sitrat kadar etkili olmadığı sonucuna varılmıştır [162].

### Diğer etkiler

#### *Antioksidan etki*

Doğal pigment olarak bilinen antosiyanin ve karotenoidler antioksidan etkilerine bağlı olarak dejeneratif hastalıkları engelleyici özelliğe sahiptir [163]. Bu bilgi ışığında Ferreira ve ark. tarafından *R. eubatus* bitkisinin içerdiği fenolik bileşenler, flavonoidler ve karotenoidlerin toplam içeriği, monomerik, polimerik, birlikte pigment haline gelmiş antosiyaninler ve serbest radikallerin 2,2-azino-bis-3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit (ABTS) ve 2,2-difenil-1-pikril hidrazil (DPPH)'e bağlı antioksidan kapasiteleri değerlendirilmiştir. Çalışmada toplam karotenoid (86.5±0.2µg/100g) (all-trans-β-karoten %39.6, all-trans-lutein %28.2) ve polimerik antosiyanin seviyesi (%22.9) düşük oranlarda bulunurken antioksidan etkinliğin özellikle meyvelerde yüksek miktarda bulunan monomerik antosiyaninlere (104.1±1.8 mg/100g) bağlı olduğu ve etkinin ana bileşen olan siyanidin 3-glukozit'ten kaynaklandığı tespit edilmiştir. Total fenol (241.7±0.8 mg GAE/100g) ve total flavonoid (173.7±0.7 mg CE/100 g) miktarları da değerlendirildiğinde *Rubus* meyvelerinin antioksidan etkinliğinin güçlü olduğu ve pigmentler açısından zengin doğal kaynak sayılabileceği düşünülmüştür [164].

Tulio ve ark. tarafından *R. occidentalis* bitkisi üzerinde yapılan bir çalışmada meyvelerde bulunan fenolik bileşenlerin antioksidan etkileri demir iyonu indirgeyici antioksidan güç (FRAP), DPPH ve ABTS yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. Çalışmada, meyvelerde siyanidin 3-rutinozid ve siyanidin 3-kiloil-

rutinozit, siyanidin 3-sambubiozit, siyanidin 3- glukozit ve pelargonidin 3-rutinozit varlığı çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak belirlenmiştir. Antioksidan etkiden sorumlu bileşiklerin ise meyvelerde % 40 oranında bulunan siyanidin 3-rutinozit ile % 58 oranında bulunan siyanidin 3-ksilosil rutinozit olduğu tespit edilmiştir [62].

*R. glaucus* bitkisi üzerinde Garzon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada meyvelerdeki antosiyanin, total fenol miktarı ve askorbik asit içeriği ile antioksidan etkinliği araştırılmıştır. Çalışmada, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile PDA-ESI/MS/MS analizleri yapılarak siyanidin 3-sambubiozit, siyanidin 3-glukozit, siyanidin 3-ksilorutinozit, siyanidin 3-rutinozit, pelargonidin 3-glukozit ve pelargonidin 3-rutinozit varlığı tespit edilmiştir. Askorbik asit içeriği 10.1 mg/100 g, total fenol miktarı 294 mg GAE/100g olarak belirlenmiştir. Antioksidan aktiviteleri incelendiğinde, ABTS radikal temizleme kapasitesi ve FRAP testleri sırasıyla 2.01 ve 4. 50 mmol TE/100g olarak belirlenmiştir. Çalışma sonuçları bitkinin total fenol içeriğinin ve antioksidan kapasitesinin oldukça yüksek olduğunu göstermiştir [45].

*R. idaeus* meyve ve yapraklarının antioksidan kapasiteleri  $\beta$ -karoten ağartma ve FRAP analizleri kullanılarak araştırılmıştır. Meyvelerin, çözünebilir içeriği ve askorbik asit içeriği sırasıyla %13.60 ve 36 mg/100g tespit edilmiş ve total fenol miktarına (2031 $\mu$ g GAE/g) bakıldığında yüksek antioksidan etkiden fenolik bileşenlerin sorumlu olduğu düşünülmüştür [165-166]. Mullen ve ark. tarafından aynı bitkinin üzerinde damarlar üzerindeki etkisi araştırılmış ve RP-HPLC-PDA/MS/MS tekniği kullanılarak antosiyanin yapısında olan siyanidin-3-soforozit, siyanidin-3-(2<sup>G</sup>-glukozilrutinozit), siyanidin-3-glukozit, siyanidin-3-rutinozit, pelargonidin-3-soforozit, pelargonidin-3-(2<sup>G</sup>-glukozilrutinozit), pelargonidin-3-glukozit ve elajitanen yapısında olan sanguin H-6 ile lambertianin C içerdiği tespit edilmiştir. Preparatif HPLC ile fraksiyonlama sonucu elde edilen sanguin H-6'nın vitamin C ve antosiyaninlerle birlikte antioksidan etkiden sorumlu bileşen olduğu belirlenmiştir. Damarlar üzerinde vazodilatatör etkiden sanguin H-6 ile lambertianin C'nin sorumlu olduğu tespit edilmiştir [52]. Çekiç ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada *R. idaeus* meyvelerinin fitokimyasal içeriği ve antioksidan kapasitesi araştırılmıştır. Çalışma sonuçları doğal olarak yetişen *R.*

*idaeus* meyvelerinin göstermiş oldukları yüksek antioksidan kapasitelerinin total fenolikler, total monomerik antosiyaninler, organik asitler ve şekerlere bağlı olduğunu göstermiştir [167]. Gülçin ve ark. tarafından aynı bitki üzerinde yapılan bir başka antioksidan aktivite çalışmasında liyofilize edilmiş sulu ekstrede kafeik asit, ferulik asit, sirinjik asit, elajik asit, kersetin,  $\alpha$ -tokoferol, pirogallol, *p*-hidroksibenzoik asit, vanilin, *p*-kumarik asit, gallik asit ve askorbik asit varlığı HPLC ve LC-MS-MS teknikleri kullanılarak tespit edilmiş ve antioksidan etkiden *p*-kumarik asitin sorumlu olduğu belirlenmiştir [98]. Zhang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise bu bitkinin meyvelerinin nişasta sindirici enzim üzerindeki inhibitör etkisi, antioksidan özellikleri ve fenolik bileşenleri araştırılmıştır. Meyvelerin pankreatik  $\alpha$ -amilaz ve lipaz enzimleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı, ancak elajik asit, siyanidin-diglukozit, pelargonidin-3-rutinozid ve kateşine bağlı olarak  $\alpha$ -glukozidaz enzimini inhibe ettiği tespit edilmiştir [99]. Giao ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *R. idaeus* sulu ekstresinin antioksidan kapasitesi üzerine *in vitro* olarak sindirimin etkisi araştırılmıştır. Sonuçlar bitki bileşiminde bulunan rutin her zaman hücre bariyerini geçebildiğini ve antioksidan etkide rol oynadığını göstermiştir [168]. Freeman ve ark. *R. idaeus*'un depolama koşulları ve hasat mevsiminin antioksidan ve fenolik içeriğine etkisini araştırmak üzere yaptıkları çalışmada sıcak ortamda yetişen meyvelerin antioksidan etkinlikleri ile total fenolik içeriğinin değişkenlik gösterdiğini ancak depolama sonrası önemli değişikliklerin meydana gelmediğini belirlemişlerdir [169]. Ali ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada, mevsim sonu hasat edilen ve meyvelerin antioksidan ve şeker seviyeleri araştırılmış ve depolama süresince antioksidan etkinin antosiyanin miktarındaki artışa bağlı olarak arttığı, mevsim sonunda şeker içeriğinde minör değişiklikler gelişmesine karşın güçlü antioksidan etkinin değişmediği gözlenmiştir. Depolama işleminin 2°C'de yapılması durumunda fenolik bileşenlerde artış ve buna bağlı olarak antioksidan aktivitede yükselme tespit edilmiştir [170].

Lee ve ark. tarafından *R. coreanus* bitkisinin yorgunluk üzerindeki etkileri farelerde zorunlu yüzme testi uygulanarak araştırılmıştır. Bitkiden hazırlanan etanollü ekstrenin deney hayvanlarına iki gün boyunca uygulanması ile kontrol grubuna oranla oldukça etkili olduğu görülmüştür. Egzersiz öncesi ve sonrası laktat konsantrasyonu değerlendirildiğinde ekstre verilen grubun egzersiz

sonrası kan laktat konsantrasyonunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, egzersize bağlı gelişen yorgunlukla etanollü ekstrenin antioksidan etkinliğinin yüksek olması arasında orantı olduğu kanaatine varılmıştır. Sonuçlar bitkinin antioksidan etkinliğine bağlı olarak yorgunluğu baskıladığını göstermiştir [171]. Kwon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada fermente edilmiş *R. coreanus* meyvelerinin antioksidan ve aldoz redüktaz enzimi inhibitör etkileri *in vivo* ve *in vitro* yöntemlerle araştırılmıştır. Sıçanlarda kornea homojenatları üzerinde aldoz redüktaz enzimini inhibe ederek ve tiyobarbitürik asit-reaktif madde (TBARS) değerlerini düşürerek oldukça güçlü antioksidan etkiye sahip olduğu, sonuçların referans madde olarak kullanılan kersetine eşdeğer olduğu belirlenmiştir. Sonuçlar göz kuruluğu ve görme problemi yaşayan diyabetik hastalarda bu bitkinin umut verici olduğunu düşündürmüştür [172].

Ding tarafından yapılan bir çalışmada *R. chingii* meyvelerinden hazırlanan çeşitli polaritlerdeki ekstrelerin DPPH testi ile antioksidan etkileri araştırılmıştır. Çalışmada etanol, etil asetat ve *n*-butanol ekstrelerinin sırasıyla 17.9, 3.4 ve 4.0 µg/ml IC<sub>50</sub> değerleri ile güçlü antioksidan etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara bağlı olarak etil asetat ve *n*-butanol ekstreleri çeşitli kromatografik teknikler kullanılarak fraksiyonlanmış ve metil (3-hidroksi-2-okso-2,3-dihidroindol-3-il)-asetat, vanilik asit, kemferol ile tilirozit izole edilmiştir. İzole edilen bileşiklerin aktiviteleri incelendiğinde bunların askorbik asitten daha güçlü antioksidan etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir [26].

Acqua ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. ulmifolius* meyvelerinden hazırlanan metanollü ekstrenin Briggs Rauscher (BR), DPPH ve Troloks eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC) metotları kullanılarak yüksek antioksidan etkiye sahip olduğu, kafeik ve ferulik asit ile kersetin-3-O-glukuronit ve kemferol-3-O-glukuronit'in etkiden sorumlu bileşikler olduğu tespit edilmiştir [106].

Mylnikov ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. chamaemorus* meyvelerinin antioksidan kapasitesi ile içerdiği antosiyanin bileşikleri arasındaki bağlantı araştırılmıştır. Meyvelerden hazırlanan sulu ekstrenin sirke sineği olarak bilinen *Drosophila melanogaster* üzerindeki antioksidan etkisinin oldukça güçlü olduğu ve bu etkinin antosiyanin oranı ile orantılı olduğu tespit edilmiştir [173].

Wu ve ark. tarafından *R. occidentalis* meyvelerini tüketen domuzların fluresin ile kombine edilmiş oksijen radikal absorban kapasitesi (ORAC<sub>FL</sub>) ile antosiyanin içeriği arasındaki bağlantı değerlendirilmiştir. Meyve tüketiminden 4 saat sonra yapılan analizlerde antosiyanin ve total antioksidan kapasite değerlerinin 2 veya 3 glukozit içeren antosiyaninlerde monoglukozitlere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Beslenmeden 4 saat sonra antosiyaninlerin bağırsak epiteliumunda önemli antioksidan koruma sağladığı belirlenmiştir [174].

Tropik bölgelerde yetişen *R. adenotrichus* meyvelerinin antioksidan kapasitesi araştırılmış ve meyvelerin ham halden olgunlaşıncaya kadar geçen dönemlerde antioksidan etkilerinin gittikçe arttığı gözlenmiştir [29]. Gancel ve ark. tarafından aynı tür üzerinde yapılan bir başka çalışmada siyanidin-3-glukozit, siyanidin-3-malonil glukozit, lambertianin C ve sanguin H-6'nın etkiden sorumlu antioksidan bileşikler olduğu belirlenmiştir [30].

Ramirez ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. idaeus* ve *R. fruticosus* meyvelerinden hazırlanan liyofilize meyve suyu ekstralarının antioksidan ve anti-enflamatuvar etkileri incelenmiştir. Bitkilerden izole edilen siyanidin-3-glukozit anti-enflamatuvar etkisinin oldukça düşük olduğu ancak antioksidan kapasitesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir [175]. Jakobek ve ark. tarafından yapılan benzer bir çalışmada, *R. idaeus* ve *R. fruticosus* bitkilerinin fenolik bileşenleri ve antioksidan aktiviteleri araştırılmış ve kateşin, elajik asit türevlerinin meyvede yüksek miktarda olduğu buna bağlı olarak antioksidan aktiviteye katkıda buldukları belirlenmiştir [100]. Yılmaz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, Türkiye'de yetişen 9 kültür ve 16 seçilmiş *R. fruticosus* genotipleri karşılaştırılarak söz konusu böğürtlenlerin antioksidan etkileri araştırılmıştır. Kültür böğürtlenlerinin ve genotiplerin toplam fenolik bileşenleri, antioksidan aktivitesi, serbest radikal temizleme kapasitesi; Folin-ciocalteu,  $\beta$ -karoten beyazlatma ve DPPH radikal analizleri ile tanımlanmıştır. Sonuçlar kültür böğürtlenlerinin yabani böğürtlenlere göre ortalama meyve ağırlığı ve meyve ölçüleri açısından daha yüksek değerlere sahip olduğunu, asidite ve pH değerlerinin yabani böğürtlenlerde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Kültürü yapılan ve yabani olarak yetişen böğürtlen meyvelerinin antioksidan aktivitesinin doğal antioksidanlar açısından oldukça iyi kaynaklar olduğu belirlenmiştir [176]. Talavera ve ark. tarafından *R. fruticosus*

üzerinde yapılan bir çalışmada, meyvelerden hazırlanan ekstre ile 15 gün boyunca beslenen ratlardaki antosiyanin metabolitlerinin oranı mide, karaciğer, böbrek ve beyin üzerinde HPLC-ESI-MS-MS ve HPLC-DAD yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır. Çalışmada, midede sadece bağımsız antosiyaninler (siyanidin 3-O-glukozit ve siyanidin 3-O-pentoz) bulunurken karaciğer ve böbreklerde özellikle konjuge antosiyanidinlerin (siyanidin ve peonidin monoglukronitler) varlığı tespit edilmiştir. Antosiyanin türevlerinin incelenen organlarda özellikle karaciğer ve beyin dokusunda yüksek miktarlarda olduğu tespit edilmiştir [177].

Kore franbuazı olarak bilinen *R. coreanus* meyvelerinin sağlıklı erkeklerde plazma antioksidan enzim aktivitesi ve lipit oksidasyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. 4 hafta boyunca günlük 30 g kurutulduktan sonra dondurulmuş meyveleri tüketen erkeklerde kan lipit ve açlık plazma glukoz konsantrasyonunda herhangi bir değişikliğin olmadığı ancak alkali fosfataz aktivitenin azaldığı, glutatyon peroksidaz aktivitesinin ise arttığı tespit edilmiştir. Sonuçlar kısa vadede *R. coreanus* meyvelerinin sağlıklı insanlarda antioksidan kapasitenin artırılmasında yararlı olduğunu ortaya koymuştur [178]. Ju ve ark. tarafından aynı bitki üzerinde yapılan bir başka çalışmada, meyvelerin *Saccharomyces cerevisiae* ile fermentasyonu sonucu fenolik asit içeriğindeki değişikliği ve antioksidan aktivitesi araştırılmıştır. Maya fermentasyonu sonrası HPLC-DAD analizi ile protokateşik, vanilik ve *p*-kumarik asit ile total fenolik içerik miktarlarının önemli ölçüde arttığı ve buna bağlı olarak DPPH radikal temizleme kapasitesinin de oldukça kuvvetli olduğu tespit edilmiştir [91].

Yıldız ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. caucasicus* meyvelerinin antioksidan kapasiteleri, meyve ağırlığı, çözünebilen katı bileşenlerin yüzdesi, vitamin C, asidite, total fenolik bileşenler, total antosiyanin içeriği araştırılmıştır. Antioksidan aktivitenin belirlenmesi amacıyla kullanılan  $\beta$ -karoten-linoleik asit, DPPH serbest radikal temizleme ve FRAP testlerinde meyvelerin kuvvetli antioksidan etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Yabani olarak yetişen bitkinin meyvelerinde total fenolik bileşenleri 381 mg GAE/100 g olarak bulunurken kültürü yapılan bitkide 310 mg GAE/100 g olarak tespit edilmiştir. Sonuçlar meyvelerin antioksidan etkisinden fenolik bileşenlerin sorumlu olduğunu göstermiştir [179].

Cuevas-Rodriguez ve ark. *R. adenotrichus*, *R. corifolius* ve *R. glaucus* ekstreleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, bitkilerin antioksidan ve proenflamatuvar yanıtları inhibe etme kapasitesini araştırmışlardır. Yapılan çalışmada, fenolik, antosiyanin ve proantosiyanince zengin fraksiyonlar lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış RAW 264.7 makrofajlarında proenflamatuvar yanıtları [nitrik oksit (NO) üretimi, uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) salınımı, siklooksijenaz-2 (COX-2) salınımı ve prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)] önemli ölçüde inhibe ettiği tespit edilmiştir [180].

#### *Antimikrobiyal etki*

Richards ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. pinfaensis* köklerinin sulu ekstresinden elde edilen gallik asit, ursolik asit, öskapik asit, 19 $\alpha$ -hidroksiasiatik asit ve glukozitinin; *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerine etkileri araştırılmış ve sonuç olarak gallik asit ve 19 $\alpha$ -hidroksiasiatik asitin yanık ve deri enfeksiyonlarına sebep olan *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'ya karşı kullanılabilecekleri öne sürülmüştür [181].

Türkiye'de yetişen *R. sanctus*, *R. hirtus*, *R. canescens*, *R. hirtus* x *R. sanctus*, *R. sanctus* x *R. canescens*'in metanol, petrol eteri, kloroform, etil asetat, n-butanol ve sulu ekstreleri üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmasında, bütün ekstre ve fraksiyonların *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* RSKK 356, *B. subtilis* ATCC 6633 ve *Escherichia coli* ATCC 25882 bakterilerine ve *Candida albicans* ATCC 64550 ve *Cryptococcus neoformans* mantarlarına karşı etkileri oksikonazol ve ampisilin anhidr ile karşılaştırılmış ve söz konusu maddelerin etkilerine yakın etkide bulunmuştur. *R. hirtus* ve *R. sanctus*'un metanol ekstreleri Gram (-) bakterilere karşı Gram (+) bakterilerden daha etkili bulunurken *R. sanctus* x *R. canescens*'in n-butanol fraksiyonları ise *P. aeruginosa*'ya karşı etki göstermiştir [182].

Hamill ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. apatalus* meyvelerinden hazırlanan etanollü ekstrenin *S. aureus* (MIC=62 $\mu$ G/ml), *Streptococcus faecalis* (16 $\mu$ g/ml) ve *Candida albicans* (32 $\mu$ g/ml)'a karşı antimikrobiyal etki gösterdiği tespit edilmiştir [131].

Brandi ve ark. tarafından gıdalarda bulunan patojen bakteriler üzerine *R. ulmifolius* yapraklarından hazırlanan metanollü ekstrenin antibakteriyel aktivitesi araştırılmıştır. Metanollü ekstre 7 çeşit *Escherichia* ve 5 çeşit *Salmonella* cinsinin üremesini %70-90 oranında azaltırken *Pseudomonas* ve *Listeria monocytogenes*'in üremesini daha düşük oranlarda azaltmıştır. Ekstrenin fraksiyonlaması suretiyle elde edilen klorojenik asit, kaftarik asit ve kafeoil türevlerini içeren tanence zengin fraksiyonun *E. coli* gelişimini %65 oranında inhibe ettiği ve etkiden sorumlu fraksiyon olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar *R. ulmifolius*'un gıda üretiminde koruyucu ve antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilir olduğunu göstermiştir [183]. Aynı bitki üzerinde yapılan bir başka çalışmada, bitkiden hazırlanan metanollü ekstreden izole edilen kersetin-3-O- $\beta$ -D-glukuronit, kemferol-3-O- $\beta$ -D-glukuronit, gallik asit, ferulik asit ve tilirozitin yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [107]. Bir başka çalışmada, *S. aureus* gibi çeşitli patojenlerin gelişmesine olanak sağlayan biyofilm bağlantılı enfeksiyonların önlenmesi amacıyla Quave ve ark. tarafından *R. ulmifolius* köklerinde yoğun miktarda bulunan elajik asit türevlerinin etkileri araştırılmıştır. Özellikle güney İtalya'da deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde alternatif ilaç olarak kullanılan *R. ulmifolius* köklerinden hazırlanan tanence zengin fraksiyonun antibiyotik duyarlılığını artırmak için *S. aureus* biyofilm oluşumu inhibisyonunda kullanılabileceği sonucuna varılmıştır [184].

Thiem ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *R. chamaemorus* yapraklarından hazırlanan metanollü ekstre ve bundan sıvı sıvı ekstraksiyon tekniği ile elde edilen butanollü alt ekstrenin antimikotik, Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerinde antibakteriyel aktivitesi değerlendirilmiştir. Butanollü ekstrede majör madde olarak bulunan elajik asitin özellikle *C. albicans*'a karşı antimikotik ve Gram (+) bakterilere karşı güçlü antimikrobiyal etki gösterdiği tespit edilmiştir [185].

#### *Antifungal etki*

Sisti ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, *R. ulmifolius* meyvelerinden hazırlanan metanollü ekstrenin hastalık yapma potansiyeli taşıyan mantar türlerine karşı antifungal etkisi incelenmiştir. Metanollü ekstrenin kuvvetli antifungal etki göstermesine bağlı olarak bu ekstre fraksiyonlanmış, fenolik ve

tanence zengin fraksiyonun kuvvetli antifungal etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [186].

#### *Nematisidal etki*

Sultana ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. niveus* toprak üstü kısımlarından izole edilen 3,5-dihidroksi benzoik asit, gallik asit, etil galaktozit, oleanolik asit,  $\beta$ -sitosterol, 3-O- $\beta$ -D-galaktopiranozil-(12)-D-glukopiranozit ve tetrametil gallat'ın *Meloidogyne incognita* üzerine nematisidal aktivitesi araştırılmıştır. Özellikle 3,5-dihidroksi benzoik asit ile gallik asitin bağırsak kurtları üzerinde kuvvetli nematosit etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir [103].

#### *Antispazmodik etki*

Beckett ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. idaeus* taze yapraklarından hazırlanan sulu ekstrenin izole kedi, köpek, tavşan ve kobay uterusu ile *in vivo* olarak kedi ve tavşan uterusu ve bağırsağı üzerindeki antispazmodik etkileri incelenmiştir. Sulu ekstrenin kedi uterusu ve bağırsağında düz kas gevşetici etkisi gözlenmiş, farelerde santral sinir sistemi stimlanı olduğu, antikolinesteraz etki gösterdiği ve muskarin ve nikotin benzeri etkisi nedeniyle antispazmodik olduğu da tespit edilmiştir [187].

#### *Deri üzerine etki*

Siang tarafından yapılan çalışmada hidroliz olabilen tanenler taşıyan *R. ellipticus* ve *R. alceaefolius* türlerinin nekrotik doku ayırımını sağlayarak yeni granülasyon oluşturmaları nedeniyle ikinci ve üçüncü derece yanıklarda kullanılabilecekleri tespit edilmiştir [188]. Yine *R. ellipticus* üzerinde yapılan başka bir çalışmada, bitkinin % 90'lık etanollü ekstresinin sıçanlarda yüksek antiimplantasyon etki gösterdiği belirlenmiştir. Buna bağlı olarak etanol ekstresi sistematik olarak fraksiyonlanmış, aynı etki n-butanol fraksiyonunda da gözlenmiş ve izole edilen triterpenik saponozit yapısındaki randialik asit B1 3-O- $[\beta$ -D-glukopiranozil-(1- $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -L-arabinopiranozitin bu etkiden sorumlu olduğu tespit edilmiştir [189].

Süntar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada *R. sanctus*'un sıçanlar üzerindeki yara iyileştirici aktivitesinin değerlendirilmesi için bitkinin toprak üstü kısımlarından n-hekzan, kloroform, etil asetat ve metanol kullanılarak dört farklı ekstre hazırlanmıştır. Referans merhem olan Madecassol® ile karşılaştırıldığında merhem formülasyonundaki metanol ekstresinin % 1'lik konsantrasyonda yara iyileştirici aktivite gösterdiği belirlenmiştir [190].

#### *Doğal tatlandırıcı etki*

*R. suavissimus*'tan elde edilen ve bir diterpen heteroziti olan rubizozitin doğal tatlandırıcı etkisinden dolayı preparatı bulunmaktadır. Rubizozitin glukoz ve galaktoz ile mikrobiyolojik transformasyon yöntemi kullanılarak türevleri hazırlanmış ve hazırlanan türevlerin bağıl tat dereceleri araştırılmıştır. En fazla tatlandırıcı etki, rubizozitin 13. konumda 3 molekül glukoz ve 19. konumda glukoz esteri varlığında, ayrıca 19'da galaktoz ile bloke edilmiş glukoz esteri ile birlikte 13. konumda 3 veya 4 molekül glukoz varlığında tespit edilmiştir. 19. konum, galaktoz ile bloke edildiğinde, 13. konumdaki glukoz sayısının artırılması ile tatlılık derecesinin de arttığı sonucuna varılmıştır [191-192].

#### **2.4. Yara ve Yara İyileşme Aşamaları**

Yara, yumuşak dokuların operatif veya travmatik olarak hasar görmesi sonucu meydana gelen anatomik yapı ve fonksiyon bozukluğudur [193].

Yara iyileşmesi, birçok hücre ve sitokin rol aldığı, enflamasyon, proliferasyon ve maturasyon olmak üzere üç evreden oluşan multifaktöryel bir süreçtir. Operatif veya travmatik olarak dokunun hasar görmesi durumunda her organizmanın öncelikli görevi; kanamayı durdurmak, enfeksiyonu önlemek ve bozulan anatomik bütünlük ile fonksiyonel yapıyı onarmaktır. Yaralanmadan hemen sonra enflamasyonla başlayan iyileşme süreci, yeni doku oluşumu ve olgunlaşma evresi ile devam eder. Enflamasyonun erken evresinde salgılanan kemotaktik faktörlerin etkisi ile dolaşımdan bol miktarda nötrofil ve makrofaj yara alanına gelir ve çevre dokuda mevcut olan fibroblastların katkısı ile iyileşme süreci

başlar. Görev alan hücrelerin koordine bir şekilde çalışması ile kolajen sentezi ve yara kontraksiyonu gerçekleşerek yara iyileşmesi tamamlanır [193-194].

Ekstrasellüler matriks (ECM), proteinleri ve proteoglikanları içeren, organizmaya yapısal destek sağlayan ve pekçok biyolojik aktivitede etkisi olan karmaşık ve dinamik bir oluşumdur [195]. ECM sentez, parçalanma ve yeniden yapılanma süreçlerindeki hücre regülasyonu, dönüşümü gibi etkilerini metalloproteinazlar (MMPs) aracılığı ile ortaya koyar [195]. MMPs; ekstrasellüler matriksi parçalayan, nötral PH'da aktif olan, proenzim olarak fibroblastlar, osteoblastlar, kondrositler, endotel hücreleri, nötrofiller, makrofajlar gibi bağ dokusu hücrelerinden salgılanan multigenik bir endopeptidaz ailesidir [196]. MMPs yara iyileşmesi, kemiğin yeniden yapılanması, uterus ve meme dokusu fizyolojik fonksiyonları, ovülasyon, embriyojenezis, embriyo implantasyonu, laktasyon gibi fizyolojik süreçlerde yer aldığı gibi ayrıca artrit, tümör hücrelerinin invazyonu ve metastazı gibi patolojik süreçlerde de rol oynar [197-198]. MMPs'nı inhibe eden bazı faktörler mevcuttur. Bunlardan metalloproteinazların spesifik doku inhibitörleri (TIMPs) *in vivo* koşullarda bu enzimlerin aktivitesinin regülasyonunda önemli rol oynarlar [199]. MMPs ve TIMPs arasındaki oran çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde değişim göstermektedir. TIMPs ve MMPs arasındaki dengesizlik romatoid artrit gibi çeşitli kronik inflamatuvar durumlarda gözlenmektedir. Osteoartrit eklemler artmış miktarda MMPs ve daha az oranda artmış TIMPs içerirler [200]. Hepatik dokularda yara iyileşmesi sürecinde TIMP:MMP oranında artış ECM'nin MMPs aracılığı ile parçalanmasını önleyerek fibrozisi kolaylaştırır [199]

Deride yer alan kolajen ve elastik moleküller, proteolitik aktivitenin artmış ekspresyonu ile dejenerasyona uğrarlar. Dermal fibroblastlar sadece belirli sayıda replikasyon yeteneğine sahiptir. Artan yaşa bağlı olarak gelişen deri atrofisinin, kollajenin parçalanmasına yol açan yaşlı dermal fibroblastlardaki yüksek MMPs aktivitesine bağlı olduğu belirlenmiştir [201].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Materyal

***Rubus sanctus Schreber*** toprak üstü kısımları Ankara-Kırşehir yolu, Kıbrisköy, Ankara'dan 2011 yılının Haziran ayının son haftasında bitki çiçekli iken toplanmış ve gölgede kurutulduktan sonra toz edilerek kullanılmıştır. Herbaryum örnekleri Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünde Prof. Dr. Hayri DUMAN tarafından tayin edilmiştir ve eşörneği Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumunda saklanmaktadır (GUE 2604).

##### 3.1.2. Kullanılan madde ve solvanlar

Çizelge 3.1. Kullanılan madde ve solvanlar

Madde/Solvan	Temin Edildiği Firma
DMSO	Merck 67-68-5
Etil asetat	Merck Art. 864
Kalsiyum klorür	Sigma-Aldrich 1043-52-4
Kloroform	Lab Scan
Metanol	Merck 67-56-1
N-(metoksisüksinil)-ala-ala-pro-val 4-nitroanilit (MAAPVN)	Sigma-Ardrich 70967-90-7
N-[3-(2-furil) akrilolil]-Leu-Gly-Pro-Ala (FALGPA)	Sigma-Ardrich 78832-65-2
<i>n</i> -Hekzan	Merck Art. 4368
<i>p</i> -Dimetilaminobenzaldehit	Sigma-Aldrich 100-10-7
Silicagel 70-230 mesh, 60 A <sup>o</sup>	Sigma-Aldrich 28.862-4
Sodyum borat	Sigma-Aldrich 1303-96-4
Sodyum hidroksit	Merck 1310-73-2
Sodyum hyaluronat	Sigma-Aldrich B 1567

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Kimyasal çalışmalar

#### Ekstraksiyon

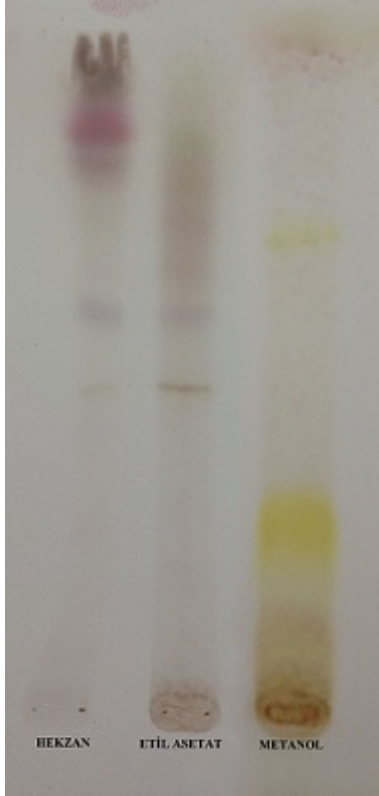
Kimyasal ve biyolojik çalışmaların yürütülebilmesi amacıyla *R. sanctus* toprak üstü kısımları aşamalı olarak ekstraksiyona tabi tutulmuştur.

400 g kurutulmuş toz edilmiş *R. sanctus* toprak üstü kısımları 6 L *n*-hekzan ile oda ısısında mekanik karıştırıcıyla karıştırmak suretiyle 2'şer gün arayla 8 defa ekstre edildi. *n*-Hekzanlı fazlar birleştirilip alçak basınç altında 40°C sıcaklıkta rotavaporda yoğunlaştırıldı. Kurutularak tartıldı "***n*-Hekzan ekstresi (RS-Hekzan)**" Kuru ekstre ağırlığı: 44.38 g (verim: % 11.09).

*n*-Hekzan ile ekstraksiyon sonrası kalan bitki kısımları 6 L etil asetat ile oda ısısında mekanik karıştırıcıyla karıştırmak suretiyle 2'şer gün arayla 5 defa ekstre edildi. Etil asetatlı fazlar birleştirilip alçak basınç altında 40°C sıcaklıkta rotavaporda yoğunlaştırıldı. Kurutularak tartıldı "**Etil asetat ekstresi (RS-EtOAc)**" Kuru ekstre ağırlığı: 97.82 g (verim: % 24.46).

EtOAc ile ekstraksiyon sonrası kalan bitki kısımları 6 L metanol ile oda ısısında mekanik karıştırıcıyla karıştırmak suretiyle 2'şer gün arayla 4 defa ekstre edildi. Metanollü fazlar birleştirilip alçak basınç altında 40°C sıcaklıkta rotavaporda yoğunlaştırıldı. Kurutularak tartıldı "**Metanol ekstresi (RS-MeOH)**" Kuru ekstre ağırlığı: 121.56 g (verim: % 30.39).

Hekzan, etil asetat ve metanol ekstrelerinin İTK profili Resim 3.1.'de görülmektedir.



Solvan sistemi:  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (80:20); Revelatör: Vanilin- $\text{H}_2\text{SO}_4$  Reaktifi

Resim 3.1. Hekzan, etil asetat ve metanol ekstralarının İTK kromatogramları

### Kromatografik yöntemler

#### *Kolon kromatografisi*

#### *Metanol ekstresinin kolon kromatografisi ile fraksiyonlanması*

Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda aktif çıkan metanollü ekstre silika jel kolon kromatografisi ile alt fraksiyonlara ayrıldı. Kullanılan kolon sisteminin özellikleri aşağıdaki gibidir.

#### Kullanılan kolon sistemi

Kolon Boyutları	: 4 x 40 cm
Adsorban	: Silica gel 70-230 mesh, 60A°
Solvan Sistemi	: $\text{CHCl}_3$ ; $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (99:1); (98:2); (97:3); (96:4); (95:5); (90:10); (85:15); (80:20); (75:25); (70:30); (60:40)

Akış Hızı : 1,5-2 ml/dk  
Materyal : 7 g metanollü ekstre  
Fraksiyon miktarı : 10 ml

#### Kolonun hazırlanması

210 g silika jel yeterli miktarda kloroform ile karıştırılarak süspansiyon haline getirildi ve cam kolona hava boşluğu kalmayacak şekilde kolon kenarlarından yavaşça vurularak dolduruldu. Kolondaki adsorbanın iyice yerleşmesi için kolon ağzı kapatılarak 12 saat bekletildi. 3 g numune 2 g silika jel ile homojen bir şekilde karıştırıldı ve kolona tatbik edildi. Kolondan alınan fraksiyonlar İTK ile kontrol edildi. İTK analizleri sonucunda aynı madde gruplarını içerdiği tespit edilen fraksiyonlar birleştirildi.

#### Kolondan Toplanan Fraksiyonlar

10 ml'lik hacimlerde 205 fraksiyon toplandı ve İTK analizleri sonucunda aynı madde gruplarını içerdiği tespit edilen aşağıdaki gibi fraksiyonlar birleştirildi:

Fr.1-25 (Fr.A) (137.6 mg; verim : %4.56)

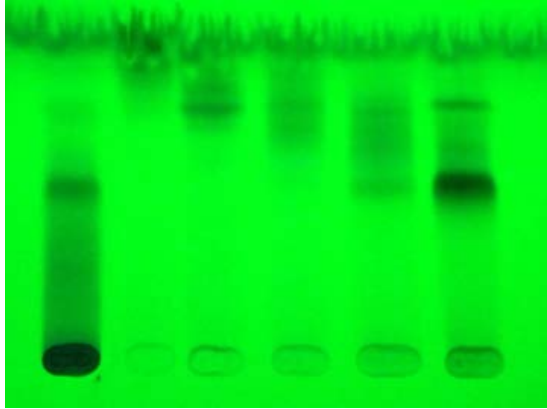
Fr. 26-57 (Fr.B) (111.8 mg; verim : %3.72)

Fr. 58-133 (Fr.C) (329.80 mg; verim : %10.99)

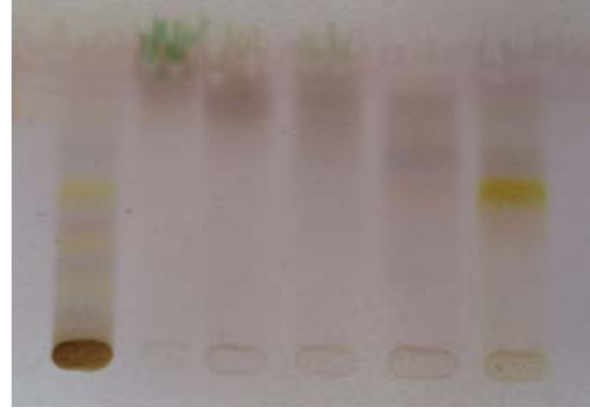
Fr. 134-165 (Fr.D) (319.1 mg; verim : %10.63)

Fr. 166-205 (Fr.E) (558.39 mg; verim : %18.61)

Fraksiyonlara ait İTK fotoğrafları Resim 3.1.'de görülmektedir.



Ekstre Fr.A Fr.B Fr.C Fr.D Fr.E  
Solvan sistemi:CHCl<sub>3</sub>:MeOH (80:20),  
UV 254 nm



Ekstre Fr.A Fr.B Fr.C Fr.D Fr.E  
Solvan sistemi: CHCl<sub>3</sub>:MeOH (80:20),  
Vanilin-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Reaktifi

Resim 3.2. Metanollü ekstreden silika jel kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonların İTK kromatogramları

#### Fr. E fraksiyonunun kolon kromatografisi ile fraksiyonlanması

*In vitro* çalışmalarda etkili olduğu belirlenen Fr. E fraksiyonu tekrar silika jel kolon kromatografisi alt fraksiyonlara ayrıldı. Kullanılan kolon sisteminin özellikleri aşağıdaki gibidir.

#### Kullanılan kolon sistemi

Kolon Boyutları	: 1 x 20 cm
Adsorban	: Silica gel 70-230 mesh, 60A°
Solvan Sistemi	: CHCl <sub>3</sub> ; CHCl <sub>3</sub> :MeOH (95:5); (90:10); (85:15); (80:20); (75:25); (70:30); (60:40)
Akış Hızı	: 1,5-2 ml/dk
Materyal	: 200 mg Fr. E
Fraksiyon miktarı	: 10 ml

#### Kolonun hazırlanması

10 g silika jel yeterli miktarda kloroform ile karıştırılarak süspansiyon haline getirildi ve cam kolona hava boşluğu kalmayacak şekilde kolon kenarlarından yavaşça vurularak dolduruldu. Kolondaki adsorbanın iyice yerleşmesi için kolon ağzı kapatılarak 12 saat bekletildi. 200 mg numune 50 mg

silika jel ile homojen bir şekilde karıştırıldı ve kolona tatbik edildi. Kolondan alınan fraksiyonlar İTK ile kontrol edildi. İTK analizleri sonucunda aynı madde gruplarını içerdiği tespit edilen fraksiyonlar birleştirildi.

#### Kolondan Toplanan Fraksiyonlar

10 ml'lik hacimlerde 30 fraksiyon toplandı ve İTK analizleri sonucunda aynı madde gruplarını içerdiği tespit edilen fraksiyonlar aşağıda gösterildiği gibi birleştirildi:

Fr.E 1-18 (Fr.E<sub>1</sub>) (9.1 mg; verim : %4.55)

Fr.E 19-34 (Fr.E<sub>2</sub>) (15.3 mg; verim : %7.65)

Fr.E 35-50 (Fr.E<sub>3</sub>) (9.6 mg; verim : %4.80)

Aktif olduğu belirlenen Fr.E<sub>2</sub> alt fraksiyonu preparatif İTK uygulanarak saflaştırıldı.

#### Preparatif İTK Koşulları

Kullanılan Plak : Preparatif ince tabaka kromatografisi plakları,  
Sigma-Aldrich, Z513059

Adsorban : Silika jel, 2µm

Solvan Sistemi : CHCl<sub>3</sub>:MeOH (80:20)

Sürüklenme süresi : 50 dk.

Materyal : Fr.E<sub>2</sub>

Tatbik edilen miktar : 15.3 mg

İzole edilen bileşiğin yapısı spektroskopik yöntemler (<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, TOF-MS) kullanılarak aydınlatılmıştır.

### 3.2.2. Biyolojik aktivite çalışmaları

#### Hyaluronidaz, kolajenaz ve elastaz enzim inhibisyonunun ölçülmesi

Ekstraselüler matriks; kolajen, elastin ve fibronektin gibi proteinlerden oluşur. Özellikle kolajen, hücrelere destekleyici bir iskelet oluşturan ana yapısal bir proteindir. Elastin doku için gerekli esnekliği, hyaluronik asit ise suyun tutulmasına neden olarak yapıların devamlılığını sağlar. Hyaluronidaz, kolajenaz ve elastaz, ekstraselüler matriks proteinlerinin enzimatik yıkımına neden olan metalloproteinaz enzimlerdir. Normal fizyolojik koşullarda bu endojen inhibitörler dokuların sağlıklı yapısını korumaktadırlar. Ancak dengenin metalloproteinazlardan yana bozulması bağ doku makromoleküllerinin kontrolsüzce yıkımına, dolayısıyla yara iyileşmesinde gecikmeye, akciğerlerde ve kardiyovasküler sistemde rahatsızlıklara neden olmaktadır. Bu enzimler, TGF- $\beta$ , PDGF, fibronektin,  $\alpha$ -1 antiproteaz ve  $\alpha$ -2 makroglobin'in yıkımına da neden olarak kronik yaraların patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadırlar [202-203]. Yapılan çalışmalarda iyileşmeyen kronik yaralardaki metalloproteinazların miktarının fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu enzimlerin minimal seviyede tutulmasının düzgün yara iyileşmesi için gerekli olabileceği düşünülmektedir [204].

#### *Hyaluronidaz enzim inhibisyonunun ölçülmesi*

Çalışmamızda anti-hyaluronidaz aktivitenin belirlenmesi amacıyla Lee ve Choi (1999) ve Shasrabudhe ve Deodhar (2010) tarafından geliştirilen sodyum hyaluronattan salınan *N*-asetilglukozamin miktarının ölçülmesine dayanan yöntem uygulanmıştır [204-205].

50  $\mu$ l sığır hyaluronidazı (7900 ünite/ml) 0.1 M asetat tamponunda çözüldü (pH 3.6). Bu çözelti iki farklı konsantrasyonda %5 DMSO içinde çözülmüş 50  $\mu$ l test numunesi çözeltisi ile karıştırıldı. Kontrol grubu için 50  $\mu$ l %5 DMSO kullanıldı. 37°C' de 20 dakika inkübasyonun ardından karışıma 50  $\mu$ l kalsiyum klorür (12.5 mM) ilave edildi ve tekrar 37°C' de 20 dakika inkübasyona bırakıldı. 250  $\mu$ l sodyum hyaluronat (1.2 mg/ml) eklendi ve 37°C' de 40 dakika inkübe edildi. Karışıma 50  $\mu$ l 0.4 M NaOH ve 100  $\mu$ l 0.2 M sodyum borat ilavesinden sonra 3 dk

kaynayan su banyosunda bekletildi. Soğuduktan sonra 1.5 ml *p*-dimetilaminobenzaldehit çözeltisi eklendi ve 37°C'de 20 dakika inkübasyona bırakıldı. Çözeltinin absorbansı Beckmann Due Spektrofotometre kullanılarak 585 nm'de ölçüldü.

#### *Kolajenaz enzim inhibisyonunun ölçülmesi*

*Clostridium histolyticum* kolajenaz enzimi (ChC) 0.8 ünite/ml olacak şekilde 50 mM tris tamponu (10 mM CaCl<sub>2</sub> ve 400 mM NaCl ile) içinde çözüldü. Substrat N-[3-(2-furil) akriloyl]-Leu-Gly-Pro-Ala (FALGPA) aynı tampon içinde 2 mM olacak şekilde hazırlandı. 25 µL tampon, 25 µL test numunesi ve 25 µL enzim her kuyucuya eklendi. 15 dakika inkübasyona bırakıldı. 50 µL substrat eklendi. Absorbans 340 nm'de ölçüldü [206]. Her bir örnek için üç tekrar yapıldı.

Kolajenaz enzim inhibisyonu aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{(A_a - A_b)}{A_a} \times 100$$

A<sub>a</sub> : Kontrol grubunun absorbans değeri

A<sub>b</sub> : Test numunesinin absorbans değer

#### *Elastaz enzim inhibisyonunun ölçülmesi*

Test numuneleri ve insan nötrofil elastaz enzimi (HNE) (17 mU/ml) 0.1M tris-HCl tamponu (pH 7.5) ile 25°C'de 5 dakika inkübasyona bırakıldı. Karışıma HNE'nin substratı N-(metoksisüksinil)-ala-ala-pro-val 4-nitroanilit (MAAPVN) (500 IM) eklendi ve 37°C'de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Daha sonra karışıma 1 mg/ml soya tripsin inhibitörü eklendi. *p*-Nitroanilin oluşumuna bağlı olarak 405 nm'de absorpsiyon ölçüldü [207].

Elastaz enzim inhibisyonu aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\% \text{İnhibisyon} = \frac{(A_a - A_b)}{A_a} \times 100$$

$A_a$  : Kontrol grubunun absorbans değeri

$A_b$  : Test numunesinin absorbans değeri



## 4. BULGULAR

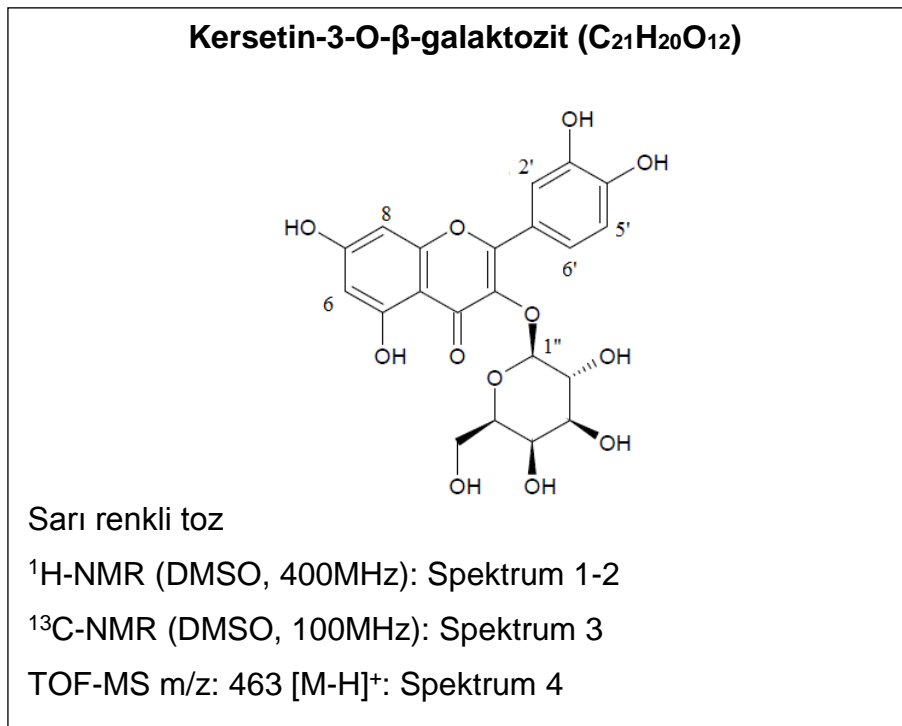
Kimyasal analiz bulguları ve biyolojik aktivite deney bulguları sonuçlarının daha açık bir şekilde değerlendirilmesi amacıyla aktivite deney sonuçları tablolar halinde verilmiştir.

### 4.1. Kimyasal Analiz Bulguları

Bu kısımda kuvvetli yara iyileştirici etkiye sahip olduğu tespit edilen etil asetat ekstresinden izole edilen "Kersetin-3-O- $\beta$ -galaktozit" bileşiğine ait kromatografik (İTK) e spektral analiz ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  ve MS) çalışmalarından elde edilen bulgular verilmiştir.

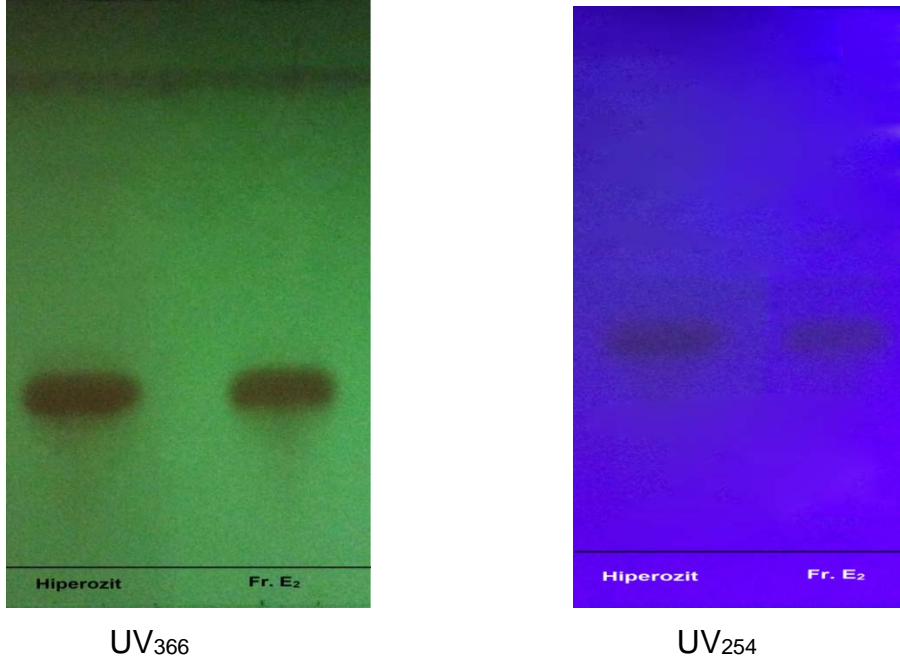
#### 4.1.1. Yapı tayini

Yara iyileştirici etkiden sorumlu olduğu tespit edilen fraksiyondan preparatif ince tabaka kromatografisi tekniği ile sarı renkli amorf bileşik elde edildi.



Şekil 4.1. Kersetin-3-O- $\beta$ -galaktozit

İTK plağında açık sarı, UV<sub>366</sub>'da sarı-turuncu renk elde edildiği için izole edilen bileşiğin flavonoit yapısında bir bileşik olabileceği düşünüldü.



Resim 4.1. İzole edilen bileşik ve standart hiperozit bileşiğinin İTK kromatogramları

<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR ve MASS verileri birlikte değerlendirildiğinde molekül formülü C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub> olarak belirlendi. İTK plağında açık sarı, UV<sub>366</sub>'da sarı-turuncu renk elde edildiği için izole edilen bileşiğin flavonoit yapısında bir bileşik olabileceği düşünüldü. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda δ 7.66, 7.52, 6.81, 6.39, 6.19'da görülen sinyallerin flavonoit çekirdeğinin sırasıyla 6', 2', 5', 8, 6 konumlarındaki protonlara ait olduğu kanısına varıldı. δ 5.37'de (d, *J*=7.2 Hz) görülen sinyalin galaktozun anomerik protonuna 3.65-3.26 arasındaki multipler sinyaller ise galaktoza ait diğer protonlara ait olduğu belirlendi. Etkileşme sabiti (*J*) değeri ve literatür verileri, galaktozit yapısının β-galaktoz olduğunu gösterdi. Ayrıca <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 12.63 ppm'de görülen geniş singlet piki -OH grubu varlığını düşündürmüştür [208,209].

<sup>13</sup>C NMR spektrumunda bileşiğin 21 karbonlu olduğu belirlendi. 177.3 ppm'de görülen sinyalin 3. Konumdaki oksijen bağlı karbon; 164.2 ve 161.1 ppm'de görülen sinyallerin ise sırasıyla 7. ve 5. konumlardaki hidroksillerin bağlı olduğu karbonlar olabileceği düşünüldü. 3' ve 4' konumlarındaki hidroksiller nedeni ile bu karbonların sinyalleri sırasıyla 144.7 ve 148.3 ppm'de gözlemlendi. 101.6

ppm'de görülen sinyalin galaktozun 1 numaralı karbon atomuna ait olduğu sonucuna varıldı. 60.0 ppm ile 75.7 ppm arasında görülen sinyallerin galaktozun diğer karbonlarına ait olduğu belirlendi [210,211].

TOF-MS spektrumunda elde edilen veriler ile bileşiğin molekül ağırlığının 464 olduğu tespit edildi.

Tüm spektroskopik analiz sonuçları ve literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde bu bileşiğin flavonoit yapısında "Kersetin-3-O- $\beta$ -galaktozit" olduğu belirlendi. Elde edilen bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO) ve  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO) değerleri Çizelge 4.1.'de sunulmuştur.

Çizelge 4.1. Hiperozit (Kersetin-3-O- $\beta$ -Galaktozit) Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO) ve  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, DMSO) Verileri

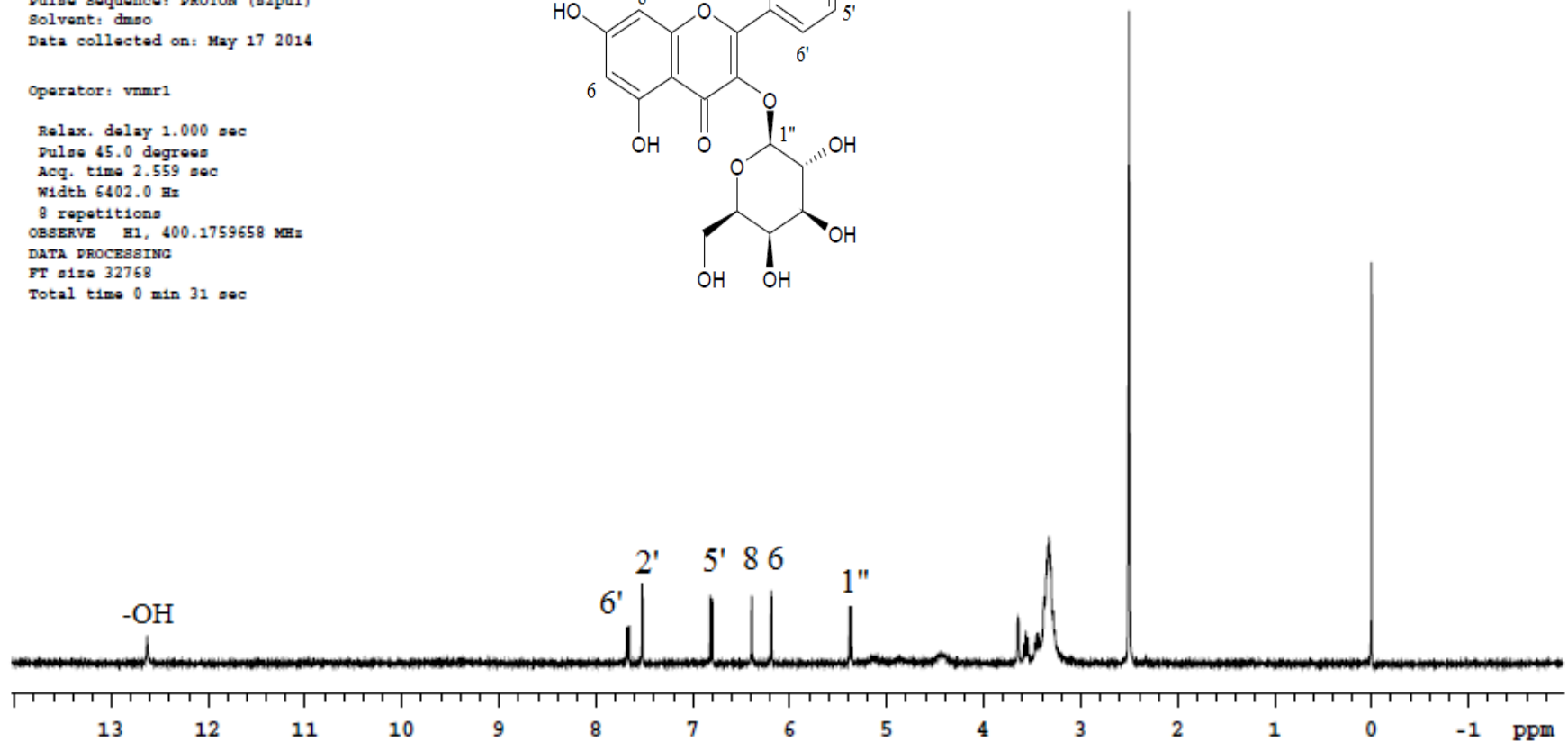
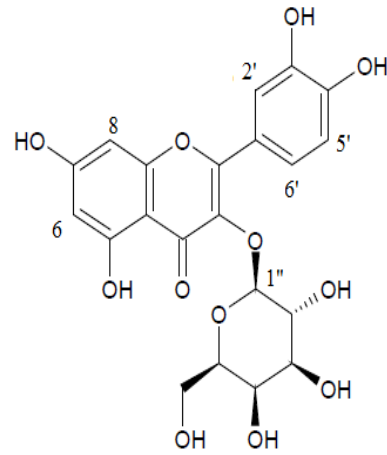
Konum	$\delta_{\text{H}}$ , ppm ( <i>J</i> , Hz)	$\delta_{\text{C}}$ , ppm
2	-	156.0
3	-	133.3
4	-	177.3
5	-	161.1
6	6.19 d ( <i>J</i> =2.0 Hz)	98.6
7	-	164.2
8	6.39 d ( <i>J</i> =2.0 Hz)	94.1
9	-	156.1
10	-	103.7
1'	-	120.9
2'	7.52 d ( <i>J</i> =2.0 Hz)	115.0
3'	-	144.7
4'	-	148.3
5'	6.81 d ( <i>J</i> = 8.0 Hz)	115.7
6'	7.66 dd ( <i>J</i> =8.0/2.0 Hz)	121.8
1''	5.37 d ( <i>J</i> =7.2 Hz)	101.6
2''	3.26-3.65 m	71.0
3''		72.9
4''		67.7
5''		75.7
6''		60.0

Data Collected on:  
mercury400-mercury400

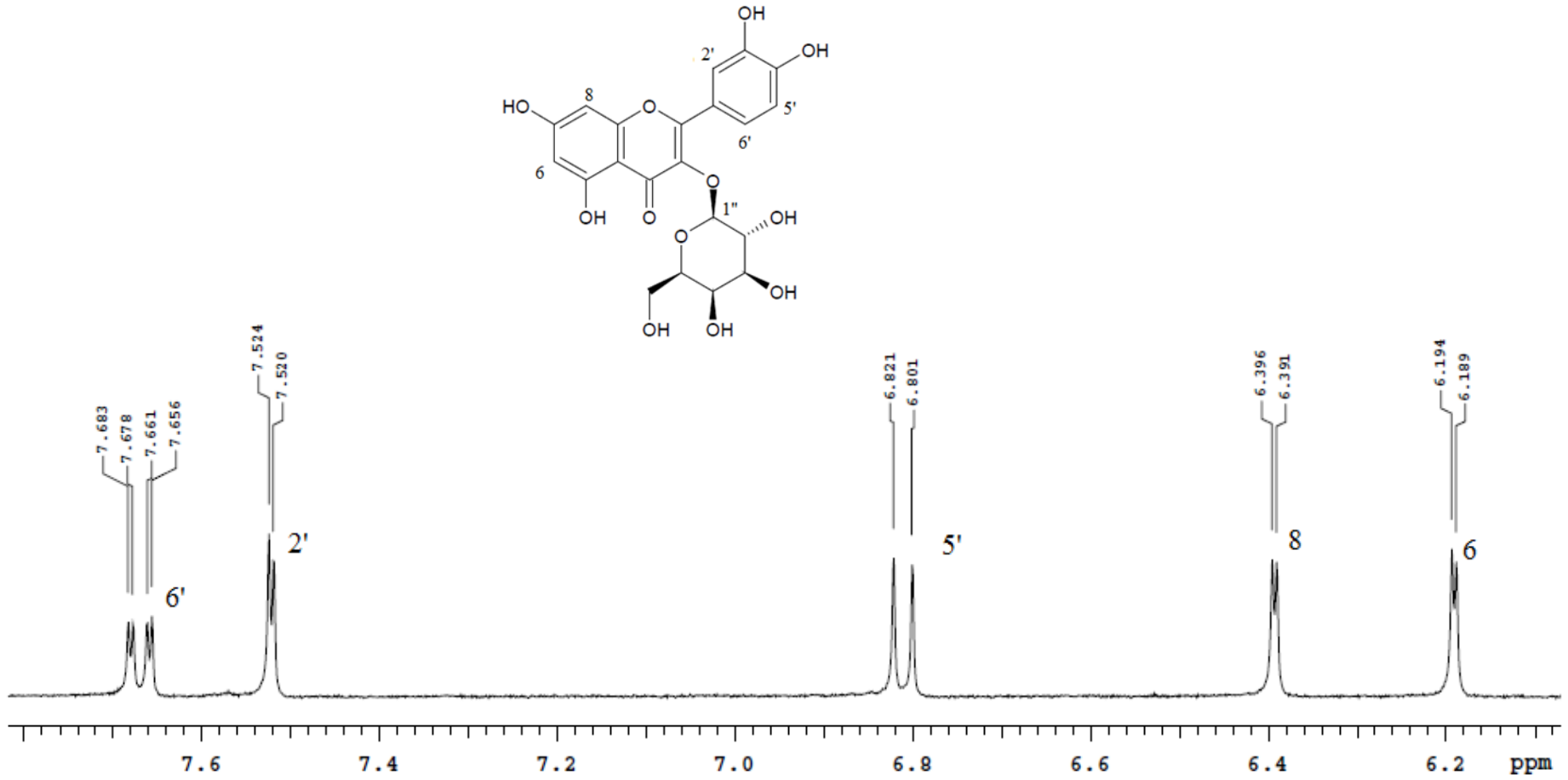
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)  
Solvent: dmsc  
Data collected on: May 17 2014

Operator: vnmr1

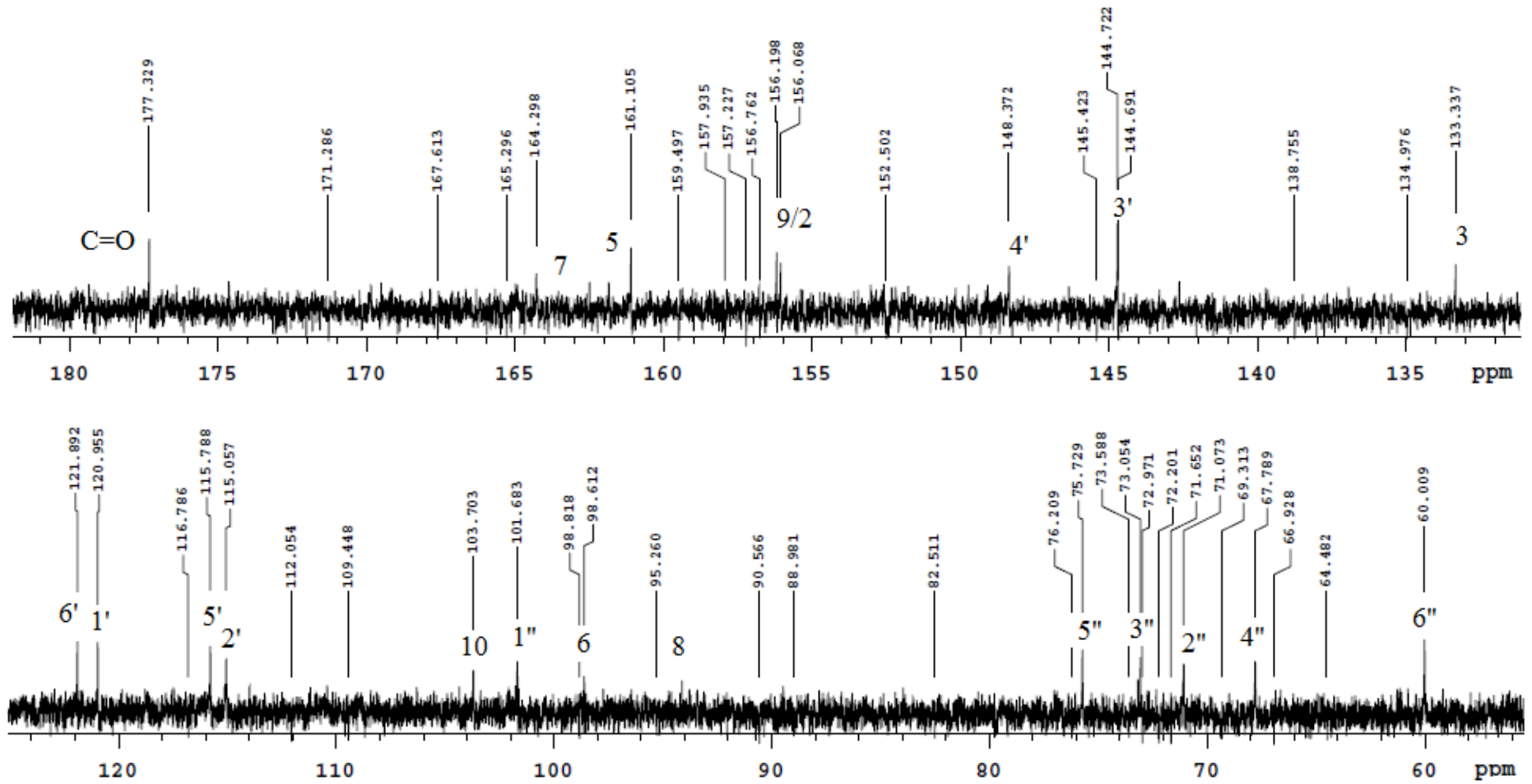
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 45.0 degrees  
Acq. time 2.559 sec  
Width 6402.0 Hz  
8 repetitions  
OBSERVE H1, 400.1759658 MHz  
DATA PROCESSING  
FT size 32768  
Total time 0 min 31 sec



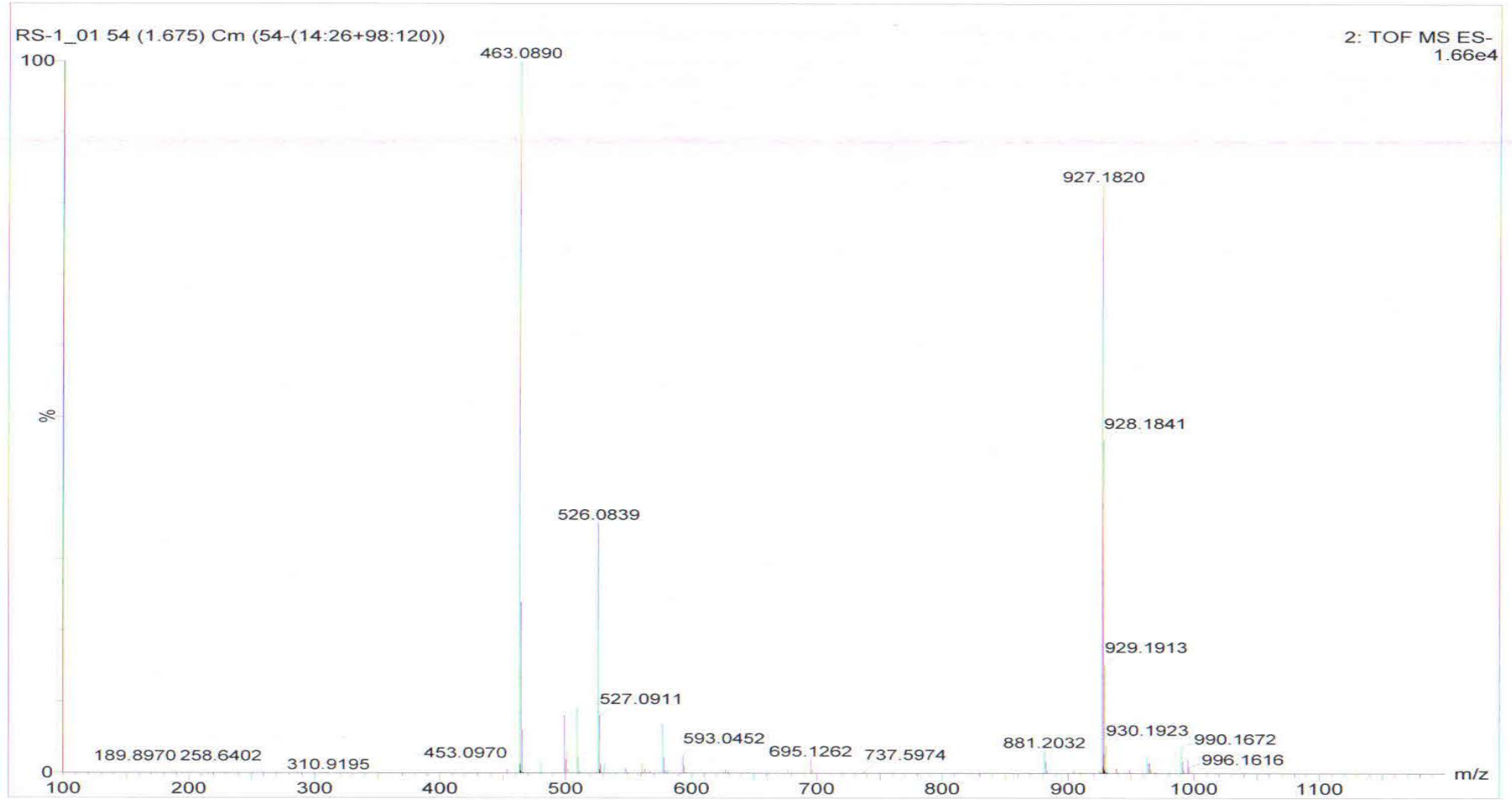
Şekil 4.2. Hiperozit'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO;  $^1\text{H-NMR}$ : 400MHz)



Şekil 4.3. Hiperozit'in genişletilmiş <sup>1</sup>H-NMR spektrumu (DMSO; <sup>1</sup>H-NMR: 400MHz)



Şekil 4.4. Hiperozit'in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO;  $^{13}\text{C}$ -NMR: 100MHz)



Şekil 4.5. Hiperozit'in TOF-MS Spektrumu

Tüm spektroskopik analiz sonuçları beraber değerlendirildiğinde izole edilen bileşiğin flavonozit yapısında “Kersetin-3-O- $\beta$ -galaktozit (Hiperozit)” olduğu belirlendi. Elde edilen veriler çizelge 4.1.’da sunulmuştur. Bu veriler literatürde kayıtlı olan bilgilerle uyum göstermektedir.

## 4.2. Biyolojik Aktivite Deney Bulguları

### 4.2.1. Hyaluronidaz, kolajenaz ve elastaz enzim inhibisyonu sonuçları

*R. sanctus* bitkisinden elde edilen fraksiyonların hyaluronidaz, kolajenaz ve elastaz enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri aşağıdaki tablolarda sunulmuştur (Çizelge 4.2-4.4.).

Çizelge 4.2. *R. sanctus* bitkisinden hazırlanan metanol ekstresi ve bundan silikajel kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonların hyaluronidaz enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri

Materyal	Konsantrasyon ( $\mu\text{g/ml}$ )	% Inhibisyon (Ortalama $\pm$ O.S.H.)
n-Hekzan ekstresi	100	9.71 $\pm$ 1.65
EtOAc ekstresi	100	10.33 $\pm$ 1.71
MeOH ekstresi	100	15.48 $\pm$ 1.81
Fr. A	100	11.27 $\pm$ 1.33
Fr. B	100	16.78 $\pm$ 1.82
Fr. C	100	8.43 $\pm$ 1.20
Fr. D	100	12.72 $\pm$ 1.44
Fr. E	100	21.13 $\pm$ 1.39
Fr. E <sub>1</sub>	100	10.03 $\pm$ 1.49
Fr. E <sub>2</sub>	100	18.71 $\pm$ 0.83
Fr. E <sub>3</sub>	100	10.18 $\pm$ 1.59
Tannik asit	100	<b>89.31 <math>\pm</math> 0.73***</b>

\* : p < 0,05; \*\* : p < 0,01; \*\*\* : p < 0,001; O.S.H.: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.3. *R. sanctus* bitkisinden hazırlanan metanol ekstresi ve bundan silikajel kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonların kolajenaz enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri

Materyal	Konsantrasyon (µg/ml)	% Inhibisyon (Ortalama ± O.S.H.)
n-Hekzan ekstresi	100	12.68±1.86
EtOAc ekstresi	100	18.78±1.93
MeOH ekstresi	100	37.84±1.38
Fr. A	100	10.45±1.25
Fr. B	100	5.27±1.19
Fr. C	100	15.31 ± 1.40
Fr. D	100	13.02 ± 1.34
Fr. E	100	<b>36.78 ± 1.37*</b>
Fr. E <sub>1</sub>	100	14.32 ± 1.58
Fr. E <sub>2</sub>	100	<b>39.71 ± 0.91*</b>
Fr. E <sub>3</sub>	100	11.17 ± 1.32
Epigallokateşin gallat	100	<b>41.23 ± 1.22**</b>

\* : p < 0.05; \*\* : p < 0.01; \*\*\* : p < 0.001; O.S.H: Ortalama Standart Hata

Çizelge 4.4. *R. sanctus* bitkisinden hazırlanan metanol ekstresi ve bundan silikajel kolon kromatografisi ile elde edilen fraksiyonların elastaz enzim inhibisyonu üzerindeki etkileri

Materyal	Konsantrasyon (µg/ml)	% Inhibisyon (Ortalama ± O.S.H.)
n-Hekzan ekstresi	100	14.68±1.93
EtOAc ekstresi	100	20.44±1.99
MeOH ekstresi	100	<b>49.20 ± 1.17*</b>
Fr. A	100	8.15 ± 1.45
Fr. B	100	25.01 ± 1.43
Fr. C	100	9.51 ± 1.41
Fr. D	100	19.30 ± 1.56
Fr. E	100	<b>54.07 ± 1.29**</b>
Fr. E <sub>1</sub>	100	8.75 ± 1.31
Fr. E <sub>2</sub>	100	<b>51.03 ± 1.09**</b>
Fr. E <sub>3</sub>	100	9.47 ± 1.27
Epigallokateşin gallat	100	<b>82.49 ± 1.08***</b>

\* : p < 0.05; \*\* : p < 0.01; \*\*\* : p < 0.001; O.S.H: Ortalama Standart Hata



## 5. TARTIŞMA

Dokunun normal fonksiyonlarını kesintiye uğratabilecek şekilde tahrip olarak bütünlüğünün bozulması yara olarak tanımlanır. Yaralanmayı takiben doku bütünlüğü ve fonksiyonel kapasiteyi geri kazanmaya yönelik hücresel ve biyokimyasal, ince ve çok sıkı bir şekilde düzenlenmiş yanıt zinciri ise yara iyileşmesi olarak adlandırılmaktadır. Yaraların mümkün olduğu kadar herhangi bir sekel ya da iz bırakmadan, düşük maliyet ile hızla iyileşmesini, özellikle yaşam kalitesini olumsuz etkileyen diyabetik ayak yaraları gibi güç kronik sorunların etkin bir şekilde tedavisini sağlayabilecek maddelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla gerek sentetik kaynaklı moleküller gerekse de biyolojik kaynaklı doğal ürünlerden yararlanmak üzere kapsamlı bilimsel araştırmalar yürütülmektedir.

Halk ilaçları ile ilgili bilgi birikimi bilimsel olarak iyi değerlendirildiğinde ilgili ülkeler için önemli sayılabilecek ekonomik yararlar sağladığı bilinmektedir. Ülkemizde yara ve yanık tedavisinde kullanılan bitkisel ve hayvansal materyaller kullanılarak hazırlanmış zengin bir bilgi birikimi bulunmaktadır. Türkiye’de birçok bitkinin halk arasında yara iyileştirici amaçla yaygın olarak kullanıldığı yapılan etnobotanik çalışmalarda tespit edilmiştir [212-213]. Asteraceae, Boraginaceae, Euphorbiaceae, Fabaceae, Hypericaceae, Liliaceae, Malvaceae, Pinaceae, Ranunculaceae, Rosaceae gibi pek çok familyaya ait bazı türler yara iyileştirici amaçla halk ilacı olarak kullanılmaktadır [212-215].

Etnobotanik çalışmalarda, *Rubus sanctus* bitkisinin yara iyileştirici amaçla kullanıldığı tespit edilmiş ve araştırma grubumuz tarafından bitkiden çeşitli polaritelerde ekstraktlar hazırlanarak *in vivo* yara iyileştirici aktivite çalışması yapılmıştır [190]. Ancak bu bitkinin yara iyileştirici etkisinden sorumlu bileşiklerin bulunması ve etki mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda halk arasında yara iyileştirici amaçla kullanıldığı tespit edilen *Rubus sanctus* bitkisinin etkisi *in vitro* tekniklerle araştırılmıştır. Yapılan ön aktivite deneyinde metanol ekstresinin anlamlı derecede etkili olduğu belirlenmiştir

(Çizelge 4.4.). Bundan sonraki aşamada, çalışmalarımıza yara iyileştirici aktivitesi yüksek bulunan metanol ekstresinin “Biyolojik Aktivite ile Yönlendirilen Fraksiyonlama ve İzolasyon teknikleri (BAYF)” uygulanarak devam edilmiştir. Etkili fraksiyonlardaki bileşiklerin kimyasal yapılarının aydınlatılması amacıyla spektroskopik yöntemlerden yararlanılmıştır.

Metanol ekstresinin aktif çıkması nedeniyle, bu ekstre BAYF çalışmaları kapsamında önce silika jel kolon kromatografisi ile fraksiyonlara ayrılmış ve 205 adet fraksiyon toplamıştır. Toplanan bu fraksiyonlarda yapılan İTK analizleri sonucunda aynı madde gruplarını içerdiği tespit edilen fraksiyonlar birleştirilerek toplan 5 fraksiyon elde edilmiştir. Etkiden sorumlu bileşiklerin tespiti amacıyla *in vitro* deneylerde aktif çıkan Fr. E tekrar silika jel kolon kromatografisi ile fraksiyonlanmış ve 3 alt fraksiyon elde edilmiştir. Yapılan aktivite deneylerinde etkili olduğu tespit edilen Fr. E2 fraksiyonununun flavonoit yapısında olan “**Hiperozit (Kersetin-3-O-β-galaktozit)**” izole edilmiştir. Yapılan literatür taramalarında hiperozitin *R. sanctus* bitkisinden ilk defa izole edildiği belirlenmiştir.

Metalloproteinaz enzimler olarak bilinen hyaluronidaz, kolajenaz ve elastaz enzimleri yara iyileşmesinde önemli rol oynayan hyaluronik asit, kolajen ve elastinin enzimatik yıkımına neden olurlar. Bu enzimlerin minimal seviyede tutulması yara iyileşmesinin düzgün olması bakımından son derece önemlidir [216]. Yara iyileştirici aktiviteye sahip fraksiyondan izole edilen hiperozitin *in vitro* hyaluronidaz, kolajenaz ve elastaz enzim inhibitör etkileri, yara iyileştirici aktivite mekanizmasını aydınlatmak amacıyla değerlendirilmiştir. Hiperozitin elastaz enzimi inhibisyonu üzerindeki etkisi 100 µg/ml dozda %51.03 (Çizelge 4.4.); kolajenaz enzimi üzerindeki inhibitör etkisi %39.71 (Çizelge 4.3.); olarak belirlenmiştir. Ancak hiperozitin hyaluronidaz enzim üzerinde anlamlı derecede inhibitör etkiye sahip olması tespit edilmiştir (Çizelge 4.2.).

Ekstraselüler matriks elemanlarının sentez, depolanma ve yapısal değişikliği ile taslağın oluşturulması, granülasyon dokusundan skar oluşumu ile devam eder. Ekstraselüler matriksin üç temel bileşeni, yapının sağlamlığını sağlayan fibröz yapısal proteinler, kaydırıcı sulu jeller ve hücreleri birbirine bağlayan glukoproteinlerdir. Ekstraselüler matriks elemanlarının parçalanması

fibroblast, makrofaj, nötrofil ve bazı epitel hücreleri tarafından sentezlenen metalloproteinaz enzimleri tarafından sağlanır. Bu enzimlerin sentez ve sekresyonları büyüme faktörleri, sitokinler, fagositoz ve fiziksel stresle kontrol edilmektedir [217]. Zedelenme alanında ve doku hasarı onarımında ekstraselüler matriks taslağının oluşumu için metalloproteinazlar görev yaparlar. Metalloproteinazlar zedelenme alanında artıkların uzaklaştırılmasını ve hasar görmemiş bağ dokudaki kolajenleri parçalayarak yaranın kapatılması için gereken bağ dokunun yapımını sağlamaktadır. Ancak dokuda ileri derecede tahrip edici güçlerinden dolayı etkileri oldukça kontrollüdür. Yara alanında kontrolsüzce etkin olmaları durumunda yeni oluşturulmaya çalışılan bağ dokunun metalloproteinazlar tarafından yıkılması nedeniyle işleri bittiğinde hızlı bir şekilde inhibe edilmeleri gerekir [217]. Yara iyileşme süreci hasar görmüş dokunun mümkün olduğunca doğal haline döndürülmesini sağlamak üzere yeniden yapılanma ile başlar ve yara alanında yara kontraksiyonu ile yara alanı daralır. İyileşme süreci başta dokunun kendini onarma yeteneğine bağlı olmakla birlikte hasarın derecesi ve dokunun genel sağlık durumu ile de ilgilidir. Yara alanındaki granülasyon dokusu temel olarak ödem, fibroblast, kolajen ve kan damarlarından oluşur. Yara alanında bulunan mezenkimal hücrelerin farklılaşması ile oluşan fibroblastlar, fibrin lifleri ile birlikte yara boşluğuna göç ederler. Kolajen, ekstra selüler dokudaki major bileşen olup destek ve dayanıklılıktan sorumludur. Kolajenin yıkımı sonucu serbest hidroksiprolin ve peptitleri açığa çıkar. Kronik yaraların iyileşme sürecini engelleyen önemli faktörlerden biri metalloproteinaz enzimlerinden kolajenaz enziminin aktivitesinin kontrolsüzce devam etmesidir [218-219]. Açığa çıkan hidroksiprolin tayini ile dokularda bulunan kolajen miktarı belirlenir. Bu gibi durumlarda yaraların hızlı bir şekilde iyileşmesini sağlamak üzere kolajenaz enzim inhibisyonu etkisine sahip maddelerden yararlanılabilir. Çalışmamızda aktif bileşik olarak izole edilen hiperozitin kolajenaz enzimi üzerinde inhibitör etki ile yara iyileşmesine destek olduğu tespit edilmiştir.

Çeşitli bitkilerden izole edilen flavonoidlerin aktiviteleri üzerinde yapılan çalışmalarda kersetin ve glikozitlerinin antioksidan [220], anti-enflamatuvar [221-222], antiviral, antinosiseptif, kardiyoprotektif, hepatoprotektif, antiülser ve antikanser etkileri [223-224] tespit edilmiştir. Kim ve ark. tarafından yapılan bir

çalışmada, lipopolisakkaritle uyarılmış fare peritoneal makrofajları üzerinde hiperozitin antienflamatuvar etkisi araştırılmış ve hiperozitin, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve NO enzim inhibisyonu yaparak, NF- $\kappa$ B aktivesini ve I $\kappa$ B- $\alpha$  degradasyonunu engelleyerek antienflamatuvar etki gösterdiği tespit belirlenmiştir [225]. Araştırma grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada *Sambucus ebulus* yapraklarından hazırlanan metanollü ekstrenin yara iyileştirici etkisi biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama ve izolasyon tekniği kullanılarak değerlendirilmiş ve etkili bulunan fraksiyonda kersetin-3-O-glukozit bileşiğinin ana bileşik olduğu tespit edilmiştir [226]. Aynı amaçla Süntar ve ark. tarafından *Hypericum perforatum* L. bitkisinin toprak üstü kısımlarının yara iyileştirici etkisinin araştırıldığı *in vivo* bir çalışmada etanollü ekstreden sıvı sıvı ekstraksiyon tekniği ile elde edilen etil asetatlı ekstrenin oldukça güçlü etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama tekniği uygulanarak yapılan çalışmada, hiperozit, izokersitrin, rutin ve epikateşinin yara iyileştirici etkiden sorumlu bileşikler olduğu tespit edilmiştir [227]. Song ve ark. ile Saragusti ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kersetin ve glikozitlerinin metalloproteinaz enzimleri üzerinde inhibitör etkiye sahip oldukları belirlenmiştir [224, 226]. Ayrıca flavonoit ve türevlerinin hücre ölümünü yavaşlatarak veya damarlanmayı geliştirerek lipit peroksidasyonunu azalttığı belirlenmiştir. Dolayısıyla lipit peroksidasyonunu inhibe eden ilaçlar kolajen liflerinin dayanıklılığını ve yayılımını artırarak, DNA sentezini destekleyerek ve hücre hasarını önleyerek kolajen fibrinlerinin oluşumunu artırır. Reaktif oksijen türevleri üzerinde Liu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hiperozitin antioksidan etkinliğinde apoptozisi engellemek suretiyle hücre koruyucu etkiye sahip olduğu belirlenmiştir [228]. Flavonoitler ayrıca antimikrobiyal ve astrajen özelliklerine bağlı olarak yara iyileşme sürecini desteklerler. Dolayısıyla yara kontraksiyonunda ve epitelizasyon hızının artmasında rol oynarlar. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda elde edilen bulguların daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile paralellik gösterdiği tespit edilmiştir.

## 6. SONUÇ

Ülkemizde halk arasında yara iyileştirici amaçla kullanıldığı tespit edilen *Rubus sanctus* bitkisi üzerinde yapılan yara iyileştirici aktivite çalışmasında, bitkinin toprak üstü kısımlarından izole edilen flavonoit yapısında bir bileşik olan “**Kersetin-3-O-β-galaktozit (Hiperozit)**” in etkiden sorumlu bileşik olduğu tespit edilmiştir. İzole edilen bu bileşik üzerinde yapılan *in vitro* enzim inhibisyonu deneylerinde hiperozitin kolajenaz enzim inhibisyonu yaparak yara iyileştirici etki gösterdiği belirlenmiştir.

Yapılan bu çalışma ile ülkemizde geniş yayılış gösteren ve yara iyileştirici amaçla halk ilacı olarak kullanılan *R. sanctus* bitkisinin kullanımının doğruluğu bilimsel platformda kanıtlanmıştır. Flavonoit yapısında olan hiperozitin yara iyileştirici etkiden sorumlu olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma ile aktif olan ekstrenin hiperozit üzerinden standardizasyonunun yapılması suretiyle Fitoterapi’de kullanılacak olan müstahzarların hazırlanabilmesi mümkün olacaktır.



## KAYNAKLAR

1. Davis, P. H. (1972). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, 4, Edinburg: Edinburg University Press, 4, 30-40.
2. Akıllıgöz, Y. A. ve Ezer, N. (2000). *Rubus* türleri üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları. *FABAD Farmasötik Bilimler Dergisi*, 25(1), 27-31.
3. Tombul, S. ve Altan, Y. (1986). *Elazığ yöresinde halkın çeşitli amaçlar için yararlandığı bazı bitkiler*, Babaç M. T. ve Evren H. (Editörler), Fırat Havzası, Tıbbi ve Endüstriyel Bitkileri Sempozyumu, Elazığ Bildiriler Kitabı, Fırat Üniv., Elazığ, Baltepe Ş.,27-36.
4. Zhang, Y., Zhang, Z., Yang, Y., Zu, X., Guan, D. and Wang, Y. (2011). Diuretic activity of *Rubus idaeus* L. (Rosaceae) in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 10(3), 243-248.
5. Ghalayini, I. F., Al-Ghazo, M. A. and Harfeil, M. N. A. (2011). Prophylaxis and therapeutic effects of raspberry (*Rubus idaeus*) on renal stone formation in balb/c mice. *International Braz J Urol*, 37(2), 259-267.
6. Zhang, M., Ou, Y. W., Chen, X. X., Cao, Y., Kuang, Y. and Gong, Z. Q. (2011). Two ent-Kaurane diterpenoids from *Rubus corchorifolius* L. f. *Helvetica Chimica Acta*, 94(10), 1820-1824.
7. Kim, Y., Choi, J., Rim, H., Kang, H., Chang, S. and Park, J. (2011). 23-Hydroxytormentonic acid and niga-ichgoside F<sub>1</sub> isolated from *Rubus coreanus* attenuate cisplatin-induced cytotoxicity by reducing oxidative stress in renal epithelial LLC-PK<sub>1</sub> cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 34(6), 906-911
8. Li, W., Fu, H., Bai, H., Sasaki, T., Kto, H. and Koike, K. (2009). Triterpenoid saponins from *Rubus ellipticus* var. *obcordatus*. *Journal of Natural Products*, 72, 1755-1760
9. Ezure, T. and Amano, S. (2011). *Rubus suavissimus* S. Lee extract increases early adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes. *Journal of Natural Medicines*, 65(2), 247-253
10. Yonekura, S., Okamoto, Y., Yamasaki, K., Horiguchi, S., Hanazawa, T. and Matsune, S. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Ten-Cha (*Rubus suavissimus*) on house dust mite allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*, 38(5), 600-607
11. Richards, R. M. E. and Durham D. G., Liu X. (1994). Antibacterial activity of compounds from *Rubus pinfaensis*. *Planta Medica*, 60, 471-473
12. Steinmetz, E. F. (1954). "Fr. *Rubi Idae*", in *materia medica vegetabilis*. Amsterdam-Keizaersgracht, 714(2), 390.

13. Oh, M. S., Yang, W. M., Chang, M. S., Park, W., Kim, D. R. and Lee, H. (2007). Effects of *Rubus coreanus* on sperm parameters and Camp-responsive element modulator (CREM) expression in rat testes. *Journal of Ethnopharmacology*, 114, 463-467.
14. Pal, R., Rastogi, G. C. and Khanna N. M. (1991). Chemical examination of *Rubus ellipticus* smith. *Indian Journal of Chemistry*, 30B: 292-293.
15. Amico, F. P. and Sorce, E. G. (1997). Medicinal plants and phytotherapy in mussomeli area (Caltanissetta, Sicily, Italy). *Fitoterapia*, 68, 143-159.
16. Lewis, W. H. and Elvin-Lewis, M. P. F. (1976). "Gastrointestinal Tract" in *Medicinal Botany*. Missouri E & S. Livingstone press, 105-295.
17. Tanker, N., Koyuncu, M. ve Coşkun, M. (2007). *Farmasötik Botanik*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 93, 223-224.
18. Ezer, N. ve Arısan, Ö. M. (2006). Folk medicines in Merzifon (Amasya, Turkey). *Turkish Journal of Botany*, 30, 223-230.
19. Tuzlacı, E., İçbilen, D. F. A. and Bulut, G. (2010). Turkish folk medicinal plants, VIII: Lalapaşa (Edirne). *Marmara Pharmaceutical Journal*, 14, 47-52.
20. Tuzlacı, E. and Şenkardeş, İ. (2011). Turkish folk medicinal plants, X: Ürgüp (Nevşehir). *Marmara Pharmaceutical Journal*, 15, 58-68.
21. Kızılarıslan, Ç. and Özhatay, N. (2012). Wild plants used as medicinal purpose in the South part of İzmit (Northwest Turkey). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9(2), 199-218.
22. Bulut, G. (2011). Folk medicinal plants of Silivri (İstanbul, Turkey). *Marmara Pharmaceutical Journal*, 15, 25-29.
23. Ertuğ, F. (2004). Wild edible plants of the Bodrum Area (Muğla, Turkey). *Turkish Journal of Botany*, 28, 161-174.
24. Akyol, Y. ve Altan, Y. (2013). Ethnobotanical studies in the Maldan Village (Province Manisa, Turkey). *Marmara Pharmaceutical Journal*, 17, 21-25.
25. Fakir, H., Korkmaz, M. ve Güller, B. (2009). Medicinal plant diversity of western mediterranean region in Turkey. *Journal of Applied Biological Sciences*, 3(2), 30-40.
26. Ding, H. (2011). Extracts and constituents of *Rubus chingii* with 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) free radical scavenging activity. *International Journal of Molecular Sciences*, 12, 3941-3949.
27. Bowen-Forbes, C. S., Zhang, Y. and Nair, M. G. (2010). Anthocyanin content, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer properties of blackberry and raspberry fruits. *Journal of Food Composition and Analysis*, 23, 554-560.

28. Bowen-Forbes, C. S., Zhang, Y. and Nair, M. G. (2010). Anthocyanin content, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer properties of blackberry and raspberry fruits. *Journal of Food Composition and Analysis*, 23, 554-560.
29. Acosta-Montoya, O., Vaillant, F., Cozzano, S., Christian, M., Perez, A. M. and Castro, M.V. (2010). Phenolic content and antioxidant capacity of tropical highland blackberry (*Rubus adenotrichus* Schltld.) during three edible maturity stages. *Food Chemistry*, 119, 1497-1501.
30. Gancel, A. L., Feneuil, A., Acosta, O., Perez, A. M. and Vaillant, F. (2011). Impact of industrial processing and storage on major polyphenols and the antioxidant capacity of tropical highland blackberry (*Rubus adenotrichus*). *Food Research International*, 44, 2243-2251.
31. Mertz, C., Cheynier, V., Gunata, Z. and Brat, P. (2007). Analysis of phenolic compounds in two blackberry species (*Rubus glaucus* and *Rubus adenotrichus*) by high-performance liquid chromatography with diode array detection and electrospray ion trap mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 8616-8624
32. Acosta-Montoya, O., Vaillant, F., Cozzano, S., Mertz, C., Perez, A. M. and Castro, M. V. (2010). Phenolic content and antioxidant capacity of tropical highland blackberry (*Rubus adenotrichus* Schltld.) during three edible maturity stages. *Food Chemistry*, 119, 1497-1501
33. Gancel, A., Feneuil, A., Acosta, O., Perez, A. M. and Vaillant, F. (2010). Impact of industrial processing and storage on major polyphenol and the antioxidant capacity of tropical highland blackberry (*Rubus adenotrichus*). *Food Research International*, 44, 2243-2251
34. Maatta-Riihinen, K. R., Kamal-Eldin, A. and Torronen, A. R. (2004). Identification and quantification of phenolic compounds in berries of *Fragaria* and *Rubus* species (Family Rosaceae). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 6178-6187
35. Fan-Chiang, H. and Wrolstad, R. (2005). Anthocyanin pigment composition of blackberries. *Journal of Food Science*, 70, C198-202
36. Siriwoharn, T., Wrolstad, R. E., Finn, C. E. and Pereira, C. B. (2004). Influence of cultivar, maturity, and sampling on blackberry (*Rubus* L. hybrids) anthocyanins, polyphenolics, and antioxidant properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52, 8021- 8030
37. Koponen, J. M., Happonen, A. M., Mattila, P. H. and Torronen, A. R. (2007). Contents of anthocyanins and ellagitannin in selected foods consumed in Finland. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 1612-1619
38. Kim, S. J., Lee, H. J., Kim, B. S., Lee, D., Lee, S. J. and Yoo, S. H. (2011). Antiulcer activity of anthocyanins from *Rubus coreanus* via association with regulation of the activity of matrix metalloproteinase-2. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(21), 11786-11793

39. Ku, C. S. and Mun, S. P. (2008). Optimization of the extraction of anthocyanin from bokbunja (*Rubus coreanus* Miq) marc produced during traditional wine processing and characterization of the extracts. *Bioresource Technology*, 99, 8325-8330.
40. Kim, H., Park, S., Hyun, S., Yang, S., Lee, J. and Auh, J. (2011). Biochemical monitoring of black raspberry (*Rubus coreanus* Miquel) fruits according to maturation stage by <sup>1</sup>H-NMR using multiple solvent systems. *Food Research International*, 44, 1977-1987.
41. Bae, J., Lim, S. S., Choi, J. and Kang, Y. (2007). Protective actions of *Rubus coreanus* ethanol extract on collagenous extracellular matrix in ultraviolet-B irradiation induced human dermal fibroblasts. *Nutrition Research and Practice*, 1, 279-284.
42. Deighton, N., Brennan, R., Finn, C. and Davis, H. V. (2000). Antioxidant properties of domesticated and wild *Rubus* species. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80, 1307-1313.
43. Ceron, I. X., Higueta, J. C. and Cardona, C. A. (2012). Design and analysis of antioxidant compounds from Andes Berry fruits (*Rubus glaucus* Benth) using an enhanced-fluidity liquid extraction process with CO<sub>2</sub> and ethanol. *The Journal of Supercritical Fluids*, 62, 96-101.
44. Osorio, C., Hurtado, N., Dawid, C., Hofmann, T., Heredia-Mira, F. J. and Morales, A. L. (2012). *Chemical characterisation of anthocyanins in tamarillo (Solanum betaceum Cav.) and Andes berry (Rubus glaucus Benth.) fruits*. *Food Chemistry*, 132, 1915-1921.
45. Garzon, G. A., Riedi, K. M. and Schwartz, S. J. (2009). Determination of anthocyanins, total phenolic content, and antioxidant activity in andes berry (*Rubus glaucus* Benth). *Journal of Food Science*, 74(3), C227-232.
46. Garzon, G. A., Riedi, K. M. and Schwartz, S. J. (2009). Determination of anthocyanins, total phenolic content, and antioxidant activity in Andes berry (*Rubus glaucus* Benth). *Journal of Food Science*, 74, C227-232.
47. Estupinan, D. C., Schwartz, S. J. and Garzon, G. A. (2011). Antioxidant activity, total phenolics content, anthocyanin, and colour stability of isotonic model beverages coloured with Andes berry (*Rubus glaucus* Benth) anthocyanin powder. *Journal of Food Science*, 76, S26-34.
48. Vasco, C., Riihinen, K., Ruales, A. and Kemal-Eldin, A. (2009). Phenolic compounds in Rosaceae fruits from Ecuador. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 1204-1212.
49. Mullen, W., Lean, M. E. J. and Crozier, A. (2002). Rapid characterization of anthocyanin in red raspberry fruit by high-performance liquid chromatography coupled to single quadrupole mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 966, 63-70.

50. Kassim, A., Poette, J., Paterson, A., Zait, D., McCallum, S. and Woodhead, M. (2009). Environmental and seasonal influences on red raspberry anthocyanin antioxidant contents and identification of quantitative traits loci (QTL). *Molecular Nutrition & Food Research*, 53, 625-634.
51. Remberg, S. F., Sonsteby, A., Aaby, K. and Heide, O. M. (2010). Influence of postflowering temperature on fruit size and chemical composition of Glen Ample raspberry (*Rubus idaeus* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 9120-9128.
52. Mullen, W., McGinn, J., Lean, M. E. J., Maclean, M. R., Gardner, P. and Duthie, G. G. (2002a). Ellagitannins, flavonoids, and other phenolics in red raspberries and their contribution to antioxidant capacity and vasorelaxation properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 5191-5196.
53. Sparzak, B., Merino-Arevalo, M., Heyden, Y. V., Krauze-Baranowska, M., Majdan M. and Fecka, I. (2010). HPLC analysis of polyphenols in the fruits of *Rubus idaeus* L. (Rosaceae). *Natural Product Research*, 24(19), 1811-1822.
54. Jean-Gilles, D., Li, L., Ma, H., Yuan, T., Chichester, C. O. and Seeram, N. P. (2012). Anti-inflammatory effects of polyphenolic-enriched red raspberry extract in an antigen-induced arthritis rat model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60, 5755-5762.
55. Spanos, G. A. and Wrolstad, R. A. (1987). Anthocyanin pigment, non volatile acid and sugar. Composition of red raspberry juice. *Journal Assoc Anal Chem*, 70, 1036-1046.
56. Mullen, W., McGinn, J., Lean, M. E. J., MacLean, M. R., Gardner, P. and Duthie, G. G. (2002b). Ellagitannins, flavonoids, and other phenolics in red raspberries and their contribution to antioxidant capacity and vasorelaxation properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 5191-5196.
57. Stintzing, F. C., Stintzing, A. S., Carle, R. and Wrolstad, R. E. (2002). A novel zwitterionic anthocyanin from evergreen blackberry (*Rubus laciniatus* Willd.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 396-399.
58. Stintzing, F. C., Stintzing, A. S., Carle, R. and Wrolstad, R. E. (2002). A novel zwitterionic anthocyanin from evergreen blackberry (*Rubus laciniatus* Willd.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 396-399.
59. Netzel, M., Netzel, G., Tian, Q., Schwartz, S. and Konczak, I. (2006). Sources of antioxidant activity in Australian native fruits. Identifications and quantification of anthocyanins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 9820-9826.
60. Tian, Q., Giusti, M. M., Stoner, G. D. and Schwartz, S. J. (2006). Characterization of a new anthocyanin in black raspberries (*Rubus occidentalis*) by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 94, 465-468.

61. Tian, Q., Giusti, M. M., Stoner, G. D. and Schwartz, S. J. (2006). Urinary excretion of black raspberry (*Rubus occidentalis*) anthocyanins and their metabolites. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 1467-1472.
62. Tulio, A. Z., Reese, R. N., Wyzgoski, F. J., Rinaldi, P. L., Fu, R. and Scheerens, J. C. (2008). Cyanidin 3-rutinoside and cyanidin 3-xylosylrutinoside as primary phenolic antioxidants in black raspberry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 1880-1888.
63. Tian, Q., Giusti, M. M., Stoner, G. D. and Schwartz, S. J. (2006). Characterization of a new anthocyanin in black raspberries (*Rubus occidentalis*) by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 94, 465- 468.
64. Harborne, J. B. and Hall, E. (1964). Plant polyphenols-XIII. The systematic distribution and origin of anthocyanins containing branched trisaccharides. *Phytochemistry*, 3, 453-463.
65. Hong, V. and Wrolstad, R. E. (1990). Characterization of anthocyanin- contain colourants and fruit juices by HPLC/photodiode array detection. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 38, 698-708.
66. Stoner, G. D., Sardo, C., Apsehoff, G. A., Mullet, D., Wargo, W. and Pound, V. (2005). Pharmacokinetics of anthocyanins and ellagic acid in healthy volunteers fed freeze-dried black raspberries Daily for 7 days. *Journal of Clinical Pharmacology*, 45, 1153-1164.
67. Tian, A., Giusti, M. M., Stoner, G. D. and Schwartz, S. J. (2006a). Characterization of a new anthocyanin in black raspberries (*Rubus occidentalis*) by liquid chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 94, 465-468.
68. Tian, A., Giusti, M. M., Stoner, G. D. and Schwartz, S. J. (2006b). Urinary excretion of black raspberry (*Rubus occidentalis*) anthocyanins and their metabolites. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 1467-1472.
69. Tulio, A. Z., Reese, R. N., Wyzgoski, F. J., Rinaldi, P. L., Fu, R. and Scheerens, J. C. (2008). Cyanidin-3-rutinoside and cyanidin-3-xylosylrutinoside as primary phenolic antioxidants in black raspberry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 1880-1888.
70. Dossett, M., Lee, J. and Finn, C. E.(2008). Inheritance of phenological, vegetative, and fruit chemistry traits in black raspberry. *Journal of the American Society for Horticultural Science*, 133, 408-417.
71. Dossett, M., Lee, J. and Finn, C. E. (2010). Variation in anthocyanin and total phenolics of black raspberry populations. *Journal of Functional Foods*, 2, 292-297.
72. Ling, Y., Ren, C., Mallery, S. R., Ugalde, C. M., Pei, P. and Saradhi, U. V. R. V. (2009). A rapid and sensitive LC-MS/MS method for quantification of four anthocyanins and its application in a clinical pharmacology study of a

- bioadhesive black raspberry gel. *Journal of Chromatography B*, 877, 4027-4034.
73. Wyzgoski, F. J., Paudel, L., Rinaldi, P. L., Reese, R. N., Ozgen, M. and Tulio, A. Z. (2010). Modeling relationship among active components in black raspberry (*Rubus occidentalis* L.) fruit extracts using high-resolution <sup>1</sup>H Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy and multivariate statistical analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 3407-3414.
  74. Dossett, M., Lee, J. and Finn, C. E. (2011). Characterization of a novel anthocyanin profile in wild black raspberry mutants: An opportunity for studying the genetic control of pigment and colour. *Journal of Functional Foods*, 3, 207-214.
  75. Byamukama, R., Kiremire, B. T., Andersen, O. M. and Steigen, A. (2005). Anthocyanins from fruits of *Rubus pinnatus* and *Rubus rigidus*. *Journal of Food Composition and Analysis*, 18, 599-605.
  76. Byamukama, R., Kiremire, B. T., Andersen, O. M. and Sterigen, A. (2005). Anthocyanins from fruits of *Rubus pinnatus* and *Rubus rigidus*. *Journal of Food Composition and Analysis*, 18, 599-605.
  77. Ghosh, D., McGhie, T., Zhang, J., Adaim, A. and Skinner, M. (2006). Effects of anthocyanins and other phenolics of boysenberry and blackcurrant as inhibitors of oxidative stress and damage to cellular DNA in SH-SY5Y and HL-60 cells. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 86, 678-686.
  78. McGhie, T. K., Rowan, D. R. and Edwards, P. J. (2006). Structural identification of two major anthocyanin components of boysenberry by NMR spectroscopy. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 8756-8761.
  79. Scalzo, J., Currie, A., Stephens, J., McGhie, T. and Alspach, P. (2008). The anthocyanin composition of different *Vaccinium*, *Ribes*, and *Rubus* genotypes. *Biofactors*, 34, 13-21.
  80. Winterhalter, P. (2007). Application of countercurrent chromatography (CCC) to the analysis of natural pigments. *Trends in Food Science & Technology*, 18, 507-513.
  81. Flamini, G., Catalano, S., Caponi, C., Panizzi, L. and Morelli, I. (2002). Three anthrones from *Rubus ulmifolius*. *Phytochemistry*, 59, 873-876.
  82. Tanaka, T., Kohda, H., Tanaka, O., Chen, F. H., Chou, W. H. and Leu, J. L. (1981). Rubusoside ( $\beta$ -D-glucosyl ester of 13-O- $\beta$ -D-glucosyl steviol), a sweet principle of *Rubus chingii* Hu (Rosaceae). *Agricultural Biology and Chemistry*, 45, 2165-2166.
  83. Siriwoharn, T. and Wrolstad, R. E. (2004). Polyphenolic composition of Marion and Evergreen blackberries. *Journal of Food Science*, 69, FCT233-FCT240.

84. Furuuchi, R., Yokoyama, T., Watanabe, Y. and Hirayama, M. (2011). Identification and quantification of short oligomeric proanthocyanidins and other polyphenols in boysenberry seeds and juice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 3738-3746.
85. Thiem, B. (2003). *Rubus chamaemorus* L.-a boreal plant rich in biologically active metabolites: a review. *Biology Letters*, 40(1), 3-13.
86. Laine, P., Kylli, P., Heinonen, M. and Jouppila, K (2008). Storage stability of microencapsulated cloudberry (*Rubus chamaemorus*) phenolics. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 11251-11261.
87. Mattila, P., Hellstrom, J. and Torronen, R. (2006). Phenolic acids in berries, fruits, and beverages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 7193-7199.
88. Puupponen-Pimia, R., Nohynek, L., Hartmann-Schmidlin, S., Kahkonen, M., Heinonen, K. and Maatta-Riihinen, K. (2006). Berry phenolics selectively inhibit the growth of intestinal pathogens. *Journal of Applied Microbiology*, 98, 991-1000.
89. Nohynek, L. J., Alakomi, H., Kahkomem, M. P., Heinonen, M., Helander, I. M. and Oksman-Caldentey, K. (2006). *Berry phenolics: Antimicrobial properties and mechanisms of action against severe human pathogens. Nutrition and Cancer*, 54, 18-32.
90. Han, N., Gu, Y., Ye, C., Cao, Y., Liu, Z. and Yin, J. (2012). Antithrombotic activity of fractions and components obtained from raspberry leaves (*Rubus chingii*). *Food Chemistry*, 132, 181-185.
91. Ju, H. K., Cho, E. J., Jang, M. H., Lee, Y. Y., Hong, S. S. and Park, J. H. (2009). Characterization of increased phenolic compounds from fermented Bokbunja (*Rubus coreanus* Miq.) and related antioxidant activity. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 49, 820-827.
92. Ju, H. K., Cho, E. J., Jang, M. H., Lee, Y. Y., Hong, S. S. and Park, J. H. (2009). Characterization of increased phenolic compounds from fermented bokbunja (*Rubus coreanus* Miq.) and related antioxidant activity. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 49, 820-827
93. Hager, T. J., Howard, L. R., Liyanage, R., Lay, J. O. and Prior, R. L. (2008). Ellagitannin composition of blackberry as determined by HPLC-ESI-MS and MALD-TOF-MS. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56, 661-669
94. Hager, T. J., Howard, L. R. and Prior, R. L. (2010). Processing and storage effects on the ellagitannin composition of processed blackberry products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 11749-11754
95. Jakobek, L., Seruga, B., Novak, I. and Medvidovic-Kosanovic, M. (2009). Phenolic compound composition and antioxidant activity of fruits of *Rubus* and *Prunus* species from Croatia. *International Journal of Food Science & Technology*, 44, 860-868

96. Gasperotti, M., Masuero, D., Vrhovsek, U., Guella, G. and Mattivi, F. (2010). Profiling and accurate quantification of *Rubus* ellagitannins and ellagic acid conjugates using direct UPLC-Q-TOF HDMS and HPLC-DAD analysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 4602-4616
97. Turkben, C., Saiburun, E., Demir, C. and Uylaser, V. (2010). Effect of freezing and frozen storage on phenolic compounds of raspberry and blackberry cultivars. *Food Analytical Methods*, 3, 144-153
98. Gülçin, İ., Topal, F., Çakmakçı, R., Bilsel, M., Gören, A. C. and Erdoğan, U. (2011). Pomological features, nutritional quality, polyphenol content analysis, and antioxidant properties of domesticated and 3 wild ecotype forms of raspberries (*Rubus idaeus* L.). *Journal of Food Science*, 76(4), C585-593
99. Zhang, L., Li, J., Hogan, S., Chung, H., Welbaum, G. E. and Zhou, K. (2010). Inhibitory effect of raspberries on starch digestive enzyme and their antioxidant properties and phenolic composition. *Food Chemistry*, 119, 592-599
100. Jakobek, L., Seruga, M., Seruga, B., Novak, I. and Medvidovic-Kosanovic, M. (2009). Phenolic compound composition and antioxidant activity of fruits of *Rubus* and *Prunus* species from Croatia. *International Journal of Food Science & Technology*, 44, 860-868
101. Mullen, A., McGinn, J., Lean, M. E. J., MacLean, M. R., Gardner, P., Duthie, G. G. (2002c). Ellagitannins, flavonoids, and other phenolic in red raspberries and their contribution to antioxidant capacity and vasorelaxation properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 5191- 5196
102. Mullen, W., Yokota, T., Lean, M. E. J. and Crozier, A. (2003). Analysis of ellagitannins and conjugates of ellagic acid and quercetin in raspberry fruits by LC-MS<sup>n</sup>. *Phytochemistry*, 64, 617-624
103. Sultana, N., Akhter, M. and Khatoon, Z. (2010). Nematicidal natural products from the aerial parts of *Rubus niveus*. *Natural Product Research*, 24(5), 407-415
104. Stoner, G. D. (2009). Foodstuffs for prevention cancer: The preclinical and clinical development of berries. *Cancer Prevention Research*, 2, 187-194
105. Martini, S., D'Addario, C., Colacevich, A., Focardi, S., Borghini, F. and Santucci, A. (2009). Antimicrobial activity against *Helicobacter pylori* strains and antioxidant properties of blackberry leaves (*Rubus ulmifolius*) and isolated compounds. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 34, 50-59
106. Acqua, S. D., Cervellati, R., Loi, M. C. and Innocenti, G. (2008). Evaluation of *in vitro* antioxidant properties of some traditional Sardinian medicinal plants: Investigation of the high antioxidant capacity of *Rubus ulmifolius*. *Food Chemistry*, 106, 745-749

107. Panizzi, L., Caponi, C., Catalano, S., Cioni, P. L. and Morelli, I. (2002). *In vitro* antimicrobial activity of extracts and isolated constituents of *Rubus ulmifolius*. *Journal of Ethnopharmacology*, 79, 165-168.
108. Singleton, V. L., Marsh, G. L. and Coven, M. (1966). Identification of ellagic acid as a precipitate from loganberry wine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 14, 5-8.
109. Badr, A. M., El-Demerdash, E., Khalifa, A. E., Ghoneim, A. I., Ayoub, N. A. and Abdel-Naim, A. B. (2009). *Rubus sanctus* protects against carbon tetrachloride-induced toxicity in rat isolated hepatocytes: isolation and characterization of its galloylated flavonoids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61, 1511-1520.
110. Koh, G. Y., Chou, G. and Liu, Z. (2009). Purification of a water extract of Chinese sweet tea plant (*Rubus suavissimus* S. Lee) by alcohol precipitation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 5000-5006.
111. Hong, Z., Chen, W., Zhao, J., Wu, Z., Zhou, J. and Li, T. (2010). Hepatoprotective effects of *Rubus aleaefolius* Poir. And identification of its active constituents. *Journal of Ethnopharmacology*, 129, 267-272.
112. Nam, N. H. (2006). Naturally occurring NF-kappaB inhibitors. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 6, 945-951.
113. Choi, J., Lee, K. T., Ha, J., Yun, S. K., Ko, C. D., Jung, H. J. and Park, H. J. (2003). Antinociceptive and antiinflammatory effects of Niga-ichigoside F1 and 23-hydroxytormentic acid obtained from *Rubus coreanus*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26, 1436-1441.
114. Murakami, C., Ishijima, K., Hirota, M., Sakaguchi, K., Yoshida, H. and Mizushima, Y. (2002). Novel anti-inflammatory compounds from *Rubus sieboldii*, triterpenoids, are inhibitors of mammalian DNA polymerases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1596, 193-200.
115. Oomah, B. D., Ladet, S., Godfrey, D. V., Liang, J. and Girard, B. (2000). Characteristics of raspberry (*Rubus idaeus* L.) seed oil. *Food Chemistry*, 69, 187-193.
116. Kool, M. M., Comeskey, D. J., Cooney, J. M. and McGhie, T. K. (2010). Structural identification of the main ellagitannins of a boysenberry (*Rubus loganobaccus baileyanus* Britt.) extract by LC-ESI-MS/MS, MALDI-TOF-MS and NMR spectroscopy. *Food Chemistry*, 119, 1535-1543.
117. Tanaka, T., Tachibana, H., Nonaka, G., Kishioka, I., Hsu, F. L., Kohda, H. and Tanaka, O. (1993). Tannins and related compounds. CXXII. New dimeric, trimeric and tetrameric ellagitannins, lambertannins A-D from *Rubus lambertianus*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 41, 1214-1220.
118. Vrhovsek, U., Palchetti, A., Reniero, F., Guillou, C., Masuero, D. and Mattivi, F. (2006). Concentration and mean degree of polymerization of *Rubus*

- ellagitannins evaluated by optimized acid methanolysis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 4469-4475.
119. Vrhovsek, U., Giombi, L., Mattivi, F. and Viola, R. (2008). A survey of ellagitannin content in raspberry and blackberry cultivars grown in Trentino (Italy). *European Food Research and Technology*, 226, 817-824.
120. Mullen, W., Stewart, A. J., Lean, M. E. J., Gardner, P., Duthie, G. G. and Crozier, A. (2002). Effect of freezing and storage on the phenolics, ellagitannins, flavonoids, and antioxidant capacity of red raspberries. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 5197-5201.
121. De Pascual-Teresa, S., Santos-Buelga, C. and Rivas-Gonzalo, J. C. (2000). Quantitative analysis of flavan-3-ols in Spanish foodstuffs and beverages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 5331-5337.
122. Beekwilder, J., Jonker, H., Meesters, P., Hall, R. D., van der Meer, I.M. and de Vos, C. H. R. (2005). Antioxidant activity to a diversity of individual metabolites. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 3313-3320
123. Kool, M. M., Comeskey, D. J., Cooney, J. M. and McGhie, T. K. (2010). Structural identification of the main ellagitannins of a boysenberry (*Rubus loganbaccus* x *baileyanus* Britt.) extract by LC-ESI-MS/MS, MALDI-TOF-MS and NMR spectroscopy. *Food Chemistry*, 119, 1535-1543.
124. Yeşilada, E., Üstün, O., Sezik, E., Takaishi, Y., Ono, Y., Honha, G. (1997). Inhibitory effects of Turkish Folk Remedies on inflammatory cytokines: Interleukin-1 $\alpha$ , Interleukin 1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Journal of Ethnopharmacology*, 58, 59-73.
125. Celik, F. and Ercisli, S. (2009). Lipid and fatty acid composition of wild and cultivated red raspberry fruits (*Rubus idaeus* L.). *Journal of Medicinal Plants Research*, 3(8), 583-585.
126. Pinkas, M., Bezanger-Beauquesne, L. and Torck, M. (1986). "*Rubus fruticosus* L.", in Maloigne SA. (ed), *Les Plantes Dans La Therapeutique Moderne*, Paris, 374-375.
127. Li, B., Wang, B., Jia, Z. (1998). Pentacyclic triterpenoids from *Rubus xanthocarpus*. *Phytochemistry*, 49(8), 2477-2481.
128. Wang, B., Shen, X., Yang, L., Jia, Z. (1997). Pentacyclic triterpenoid glycosyl esters from *Rubus pileatus*. *Phytochemistry*, 46(3), 559-563.
129. Wahid, F., Jung, H., Khan, T., Hwang, K., Park, J. S. and Chang, S. C. (2011). Effects of *Rubus coreanus* extract on visual processes in bullfrog's eye. *Journal of Ethnopharmacology*, 138(2), 333-339.
130. Kim, E. J., Lee, Y., Shin, H. and Park, J. H. Y. (2005). Induction of apoptosis by the aqueous extract of *Rubus coreanum* in HT-29 human colon cancer cells. *Nutrition*, 21, 1141-1148.

131. Hamill, F. A., Apio, S., Mubiru, N. K., Mosango, M., Bukenya-Ziraba, R. and Maganyi, O. W. (2003). Traditional herbal drugs of southern Uganda Part III: Isolation and methods for physical characterization of bioactive alkanols from *Rubus apetalus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 87, 15-19.
132. Panizzi, L., Caponi, C., Catalano, S., Cioni, P. L., and Morelli, I. (2002). *In vitro* antimicrobial activity of extracts and isolated constituents of *Rubus ulmifolius*. *Journal of Ethnopharmacology*, 79(2), 165-168
133. Kim, H., Choi, P. H., Yoo, J., Jeon, H., Chae, B. and Park, J. (2012). Ripe fruit of *Rubus coreanus* inhibits mast cell-mediated allergic inflammation. *International Journal of Molecular Medicine*, 29(2), 303-310.
134. Seo, Y. C., Choi, W. Y., Kim, J. S., Yoon, C. S., Lim, H. W. and Cho, J. S. (2011). Effect of ultra high pressure processing on immuno-modulatory activities of the fruits of *Rubus coreanus* Miquel. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 12, 207-215.
135. Seo, Y. C., Choi, W. Y., Lee, C. G., Cha, S. W., Kim, Y. O. and Kim, J. (2011). Enhanced immunomodulatory activity of gelatin-encapsulated *Rubus coreanus* Miquel nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(12), 9031-9056.
136. Fong, H. H. S., Bhatti, W. and Farnsworth, N. R. (1972). Antitumor activity of certain plants due to tannins. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 61, 1818.
137. Wang, S. Y., Bowman, L. and Ding, M. (2008). Methyl jasmonate enhances antioxidant activity and flavonoid content in blackberries (*Rubus sp.*) and promotes antiproliferation of human cancer cells. *Food Chemistry*, 107, 1261-1269.
138. Ni, W., Zhang, X., Bi, H., Iteku, J., Ji, L. and Sun, C. (2009). Preparation of a glucan from the roots of *Rubus crataegifolius* Bge. And its immunological activity. *Carbohydrate Research*, 344, 2512-2518.
139. Durgo, K., Belscak-Cvitanovic, A., Stancic, A., Franekic, J. and Komes, D. (2012). The bioactive potential of red raspberry (*Rubus idaeus* L.) leaves in exhibiting cytotoxic and cytoprotective activity on human laryngeal carcinoma and colon adenocarcinoma. *Journal of Medicinal Food*, 15(3), 258-268.
140. Liu, Z., Schwimer, J., Liu, D., Greenway, F. L., Anthony, C. T. and Woltering, E. A. (2005). Black raspberry extract and fractions contain angiogenesis inhibitors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 3909-3915.
141. Johnson, J. L., Boniser, J. A., Scheerens, J. C. and Giusti, M. M. (2011). Effect of black raspberry (*Rubus occidentalis* L.) extract variation conditioned by cultivar, production site, and fruit maturity stage on colon cancer cell proliferation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(5), 1638-1645
142. Akçoş, Y., Yeşilada, E., Ezer, N. (1998). Anti-Inflammatory activity of some Turkish *Rubus* Spec. *Hacettepe University Journal of Faculty of Pharmacy*, 18(2), 33-38

143. Erdemoğlu, N., Küpeli, E. ve Yeşilada, E. (2003). Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 89, 123-129.
144. Park, J. H., Oh, S., Lim, S. S., Lee, Y. S., Shin, H. and Oh, Y. (2006). Induction of heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effects of the ethanol extract of *Rubus coreanus* in murine macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 351, 146-152.
145. Marquina, M. A., Corao, G. M., Araujo, L., Buitrago, D. and Sosa, M. (2002). Hyaluronidase inhibitory activity from the polyphenols in the fruit of blackberry (*Rubus fruticosus* B). *Fitoterapia*, 73, 727-729.
146. Tavares, L., Figueira, I., Macedo, D., McDougall, G. J., Leitao, M. C. and Vieira, H. L. A. (2012). Neuroprotective effect of blackberry (*Rubus sp.*) polyphenols is potentiated after simulated gastrointestinal digestion. *Food Chemistry*, 131, 1443-1452.
147. Wang, J., Zhang, F., Tang, L., Sun, L., Song, X. and Cao, L. (2012). Neuroprotective effects of total saponins from *Rubus parvifolius* L. on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Neural Regeneration Research*, 7(3), 176-181.
148. Nogueira, E., Rosa, G. J. M. and Vassilieff, V. S. (1998). Involvement of GABA<sub>A</sub>-benzodiazepine receptor in the anxiolytic effect induced by hexanic fraction of *Rubus brasiliensis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 61, 119-126.
149. Nogueira, E. and Vassilieff, V. S. (2000). Hypnotic, anticonvulsant and muscle relaxant effects of *Rubus brasiliensis*. Involvement of GABA<sub>A</sub>-system. *Journal of Ethnopharmacology*, 70, 275-280.
150. Riaz, M., Zia-Ul-Haq, M., Ur-Rahman, N. and Ahmad, M. (2014). Neuropharmacological effects of methanolic extracts of *Rubus fruticosus* L. *Turkish Journal and Medical Sciences*, 44, 454-460.
151. Seto, T., Tanaka, T., Tanaka, O. and Naruhashi, N. (1984).  $\beta$ -Glucosyl esters of 19 $\alpha$ -hydroxyursolic acid derivatives in leaves of *Rubus* species. *Phytochemistry*, 23, 2829-2834.
152. Batu, Ö. S., Akçoş, Y., Erol, K., Ezer, N. (1998). In Çalış, İ., Ersöz T., Başaran, A.A. (Eds.), Biological Activities of Some *Rubus* Species Wound Healing and Gastroprotective Activities. *New Trends and Methods in Natural Products Proceeding of XII th International Symposium on Plant Originated Crude Drugs*, Ankara, Turkey, Rekmay Matb, 69-71.
153. Sohn, S., Rim, H., Kim, Y., Choi, J., Park, J. and Park, H. (2011). The ameliorative effect of 23-hydroxytormentonic acid isolated from *Rubus coreanus* on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 34(9), 1508-1513.

154. Aliev, R. K., Abdullaev, R. A. and Rakhimova, A. K. (1961). The chemical composition of roots of *Rubus sanguineus* and the diuretic action of its galenical preparations. *Ser Biol Med Nauk*, 8, 117-124.
155. Koh, G. Y., McCutcheon, K., Zhang, F., Liu, D., Cartwright, C. A. and Martin, R. (2011). Improvement of obesity phenotype by Chinese SweetLeaf Tea (*Rubus suavissimus*) components in high-fat diet-induced obese rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59, 98-104.
156. Byun, M. S., Moon, Y. J. and Cha, Y. (2009). Effects of *Rubus coreanus* oil on antiobesity in C57BL/6J mice. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 55, 274
157. Araujo, P. R. F., Santos, V. S., Machado, A. R., Fernandes, C. G., Silva, J. A. and Rodrigues R. S. (2011). Benefits of blackberry nectar (*Rubus spp.*) relative to hypercholesterolemia and lipid peroxidation. *Nutricion Hospitalaria*, 26(5), 984-990
158. Yau, M., Che, C., Liang, S., Kong, Y. and Fong, W. (2002). An aqueous extract of *Rubus chingii* fruits protects primary rat hepatocytes against tert-butyl hydroperoxide induced oxidative stress. *Life Sciences*, 72, 329-338.
159. Lin, J., Zhao, J., Li, T., Zhou, J., Hu, J. and Hong, Z. (2011). Hepatoprotection in a rat model of acute liver damage through inhibition of CYP2E1 activity by total alkaloids extracted from *Rubus alceifolius* Poir. *International Journal of Toxicology*, 30(2), 237-243.
160. Jouad, H., Maghrani, M. and Eddouks, M. (2002). Hypoglycaemic effect of *Rubus fruticosus* L. and *Globularia alypum* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 81, 351-356.
161. Ju, H. E. and Han, J. S. (2010). Hypoglycemic effect of fermented soymilk added with bokbunja (*Rubus coreanus* Miquel) in diabetic mice. *Food Science and Biotechnology*, 19(4), 1041-1046.
162. Zhao, C., Kim, H. K., Kim, S. Z., Chae, H. J., Cui, W. S. and Lee, S. W. (2011). What is the role of unripe *Rubus coreanus* extract on penile erection? *Phytotherapy Research*, 25, 1046-1053.
163. Benvenuti, S., Pellati, F., Melegari, M. and Bertelli, D. (2004). Polyphenols, anthocyanins, ascorbic acid, and radical scavenging activity of *Rubus*, *Ribes*, and *Aronia*. *Journal of Food Science*, 69(3), 164-169.
164. Ferreira, D. S., Rosso, V. V. D. and Mercadante, A. Z. (2012). Bioactive compounds of blackberry fruits (*Rubus spp.*) grown in Brazil. *Revista Brasileira de Fruticultura*, 32(3), 664-674.
165. Tosun, M., Ercisli, S., Karlıdag, H. and Sengul, M. (2009). Characterization of red raspberry (*Rubus idaeus* L.) genotypes for their physicochemical properties. *Journal of Food Science*, 74(7), C575-579.

166. Venskutonis, P. R., Dvaranauskaite, A. and Labokas, J. (2007). Radical scavenging activity and composition of raspberry (*Rubus idaeus*) leaves from different locations in Lithuania. *Fitoterapia*, 78, 162-165.
167. Çekiç, Ç. and Özgen, M. (2010). Comparison of antioxidant capacity and phytochemical properties of wild and cultivated red raspberries (*Rubus idaeus* L.). *Journal of Food Composition and Analysis*, 23, 540-544.
168. Giao, M. S., Gomes, S., Madureira, A. R., Faria, A., Pestana, D. and Calhau, C. (2012). Effect of *in vitro* digestion upon the antioxidant capacity of aqueous extracts of *Agrimonia eupatoria*, *Rubus idaeus*, *Salvia* sp. and *Satureja montana*. *Food Chemistry*, 131, 761-767.
169. Freeman, B. L., Stocks, J. C., Eggett, D. L. and Parker, T. L. (2011). Antioxidant and phenolic changes across one harvest season and two storage conditions in primocane raspberries (*Rubus idaeus* L.) grown in a hot, dry climate. *Hortscience*, 46(2), 236-239.
170. Ali, L., Svensson, B., Alsanius, B. W. and Olsson, M. E. (2011). Late season harvest and storage of *Rubus* berries-Major antioxidant and sugar levels. *Scientia Horticulturae*, 129, 376-381.
171. Lee, S., You, Y., Yoon, H., Kim, K., Park, J. and Kim, S. (2012). Fatigue-alleviating effect on mice of an ethanolic extract from *Rubus coreanus*. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 75(2) 349-351.
172. Kwon, S. and Kim, Y. (2011). Antioxidative and aldose reductase-inhibitory effects of a fermentation filtrate of *Rubus coreanus*. *Laboratory Animal Research*, 27(4), 365-368.
173. Mylnikov, S. V., Kokko, H. I., Karenlampi, S. O., Oparina, T. I., Davies, H. V. and Stewart, D. (2005). *Rubus* fruit juices affect lipid peroxidation in a *Drosophila melanogaster* model *in vivo*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 7728-7733.
174. Wu, X., Pittman, H. E. and Prior, R. L. (2006). Fate of anthocyanins and antioxidant capacity in contents of the gastrointestinal tract of weanling pigs following black raspberry consumption. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 583-589.
175. Ramirez, M. R., Apel, M. A., Raseira, M. C. B., Zuanazzi, J. A. S. and Henriques, A.T. (2011). Polyphenol content and evaluation of antichemotactic, antiedematogenic and antioxidant activities of *Rubus* sp. cultivars. *Journal of Food Biochemistry*, 35(5), 1389-1397.
176. Yilmaz, K. U., Zengin, Y., Ercisli, S., Serce, S., Gunduz, K. and Sengul, M. (2009). Some selected physico-chemical characteristics of wild and cultivated blackberry fruits (*Rubus fruticosus* L.) from Turkey. *Romanian Biotechnological Letters*, 14(1), 4152-4163.

177. Talavera, S., Felgines, C., Texier, O., Besson, C., Gil-Izquierdo, A. and Lamaison, J. (2005). Anthocyanin metabolism in rats and their distribution to digestive area, kidney and brain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53, 3902-3908.
178. Lee, J. E., Park, E., Lee, J. E., Auh, J. H., Choi, H. K. and Lee, J. (2011). Effects of a *Rubus coreanus* Miquel supplement on plasma antioxidant capacity in healthy Korean men. *Nutrition Research and Practice*, 5(5), 429-434.
179. Yıldız, H., Sengul, M., Celik, F., Hegedus, A., Ercisli, S. and Tosun, M. (2010). Some phytochemical and antioxidant characteristics of wild and cultivated blackberry (*Rubus caucasicus*) fruits. *Journal of Food, Agriculture & Environment*, 8(3&4), 156-159.
180. Cuevas-Rodriguez, E. O., Dia, V. P., Yousef, G. G., Garcia-Saucedo, P. A., Lopez-Medina, J. and Paredes-Lopez, O. (2010). Inhibition of pro-inflammatory responses and antioxidant capacity of Mexican blackberry (*Rubus* spp.) extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 9542-9548.
181. Richards, R. M. E., Durham, D. G. and Liu, X. (1994). Antibacterial activity of compounds from *Rubus pinfaensis*. *Planta Medica*, 60, 471-473.
182. Akçoş, Y., Ezer, N., Özçelik, B. ve Abbasoğlu, U. (1999). Antimicrobial activity of some Turkish *Rubus* species. Hacettepe University, *Journal of Faculty of Pharmacy*, 19(1), 13-17.
183. Brandi, G., Amagliani, G., Sisti, M., Fraternali, D., Ninfali, P. and Scoccianti, V. (2007). Antibacterial activity of a stable standardized *in vitro* culture of *Rubus ulmifolius* schott against food-borne pathogenic bacteria. *Italian Journal of Food Science*, 4(19), 471-476.
184. Quave, C. L., Estevez-Carmona, M., Compadre, C. M., Hobby, G., Hendrickson, H. and Beenken, K. E. (2012). Ellagic acid derivatives from *Rubus ulmifolius* inhibit staphylococcus aureus biofilm formation and improve response to antibiotics. *Plos One*, 7(1), e28737.
185. Thiem, B. and Goslinska, O. (2004). Antimicrobial activity of *Rubus chamaemorus* leaves. *Fitoterapia*, 75, 93-95.
186. Sisti, M., Santi, M. D., Fraternali, D., Ninfali, P., Scoccianti, V. and Brandi, G. (2008). Antifungal activity of *Rubus ulmifolius* Schott standardized *in vitro* culture. *LWT-Food Science and Technology*, 41, 946-950.
187. Beckett, A. H., Belthle, F. W., Fell, K. R. and Lockett, M. F. (1954). The active constituents of Raspberry leaves. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6, 785-796.
188. Siang, S. T. (1983). Use of combined traditional chinese and western medicine in the management of burns. *Panminerva Medica*, 25, 197-202.

189. Bhargava, S. K. (1988). Antifertility agents from plants. *Fitoterapia*, 59, 163-177.
190. Süntar, İ., Koca, U., Keleş, H. ve Akkol, E. K. (2011). Wound Healing Activity of *Rubus sanctus* Schreber (Rosaceae): Preclinical Study in Animal Models. *Evid-Based Complementary and Alternative Medicine*, 8, 1-6.
191. Tanaka, T., Kohda, H., Tanaka, O., Chen, F., Chou, W. H. and Leu, J. L. (1981). *Rubusoside* ( $\beta$ -D-glucosyl ester of 13-O- $\beta$ -D-glucosyl-steviol), a sweet principle of *Rubus chingii* Hu (Rosaceae). *Agricultural Biology and Chemistry*, 45, 2165-2166.
192. Mizutani, K., Miyata, T., Kasai, R., Tanaka, O., Ogawa, S. and Doi, S. (1989). Study on improvement of sweetness of steviol bisglycosides: selective enzymic transglucosylation of the 13-O-glycosyl moiety. *Agricultural Biology and Chemistry*, 53, 395-398.
193. Karasu, A. ve Bakır, B. (2008). Yara ve yara iyileşmesi. *Veteriner Cerrahi Dergisi*, 14(1), 36-43.
194. Özler, M., Şimşek, K., Topal, T., Öter, Ş. ve Korkmaz, A. (2010). Pinealektomili ratlarda yara iyileşmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*, 52, 181-184.
195. Khokha, R. and Waterhouse, P. (1994). The role of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in specific aspects of cancer progression and reproduction. *Journal of Neuro-Oncology*, 18, 123-127.
196. Murray, M. J. and Lessey, B. A. (1999). Embryo implantation and tumor metastasis: common pathways of invasion and angiogenesis. *Seminars in Reproductive Endocrinology*, 17(3), 275-290.
197. Ennis, B. W. and Matrisian, L. M. (1994). Matrix degrading metalloproteinases. *Journal of Neuro-Oncology*, 18, 105-109.
198. Sethi, C. S., Bailey, T. A., Luthert, P. J. and Chong, N. H. V. (2000). Matrix metalloproteinase biology applied to vitreoretinal disorders. *British Journal of Ophthalmology*, 84, 654-664.
199. Aksun, S. A., Özmen, D. ve Bayındır, O. (2001). Metalloproteinases, their inhibitors and related physiological and pathological conditions. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 21, 332-342.
200. Thorgeirsson, U. P., Lindsay, C. K., Cottam, D. W. and Gomez, D. E. (1994). Tumor invasion, proteolysis and angiogenesis. *Journal of Neuro-Oncology*, 18, 89-103.
201. West, M. D. (1994). The cellular and molecular biology of skin aging. *Archives of Dermatology*, 130(1), 87-95.
202. Menke, N. B., Ward, K. R., Witten, T. M., Bonchev, D. G. and Diegelmann, R. F. (2007). Impaired wound healing. *Clinics in Dermatology*, 25, 19-25.

203. Shasrabudhe, A. and Deodhar, M. (2010). Anti-hyaluronidase, anti-elastase activity of *Garcinia indica*. *International Journal of Botany*, 6(3), 299-303.
204. Edwards, J. V., Howley, F. and Cohen, I. K. (2004). *In vitro* inhibition of human neutrophil elastase by oleic acid albumin formulations from derivatized cotton wound dressings. *International Journal of Pharmaceutics*, 284, 1-12.
205. Süntar, I. (2011). *Türkiye’de halk arasında yara iyileştirici amaçla kullanılan bazı bitkilerin aktiviteleri üzerinde araştırmalar*, Yayınlanmış Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
206. Barrantes, E. and Guinea, M. (2003). Inhibition of collagenase and metalloproteinases by aloins and aloe gel. *Life Sciences*, 72, 843-850.
207. Melzig, M. F., Löser, B. and Ciesielski, S. (2001). Inhibition of neutrophil elastase activity by phenolic compounds from plants. *Pharmazie*, 56, 967-970.
208. Deng, S., Deng, Z., Fan, Y., Peng Y., Li, J., Xiong, D., Liu, R. (2009). Isolation and purification of three flavonoid glycosides from the leaves of *Nelumbo nucifera* (Lotus) by high-speed counter-current chromatography. *Journal of Chromatography*, 877, 2487-2492.
209. Olszewska, M. (2005). Flavonoids from *Prunus serotina* EHRH. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*, 62(2), 127-133.
210. Jung, H. A., Islam, N., Kwon, Y. S., Jin S. E., Son, Y. K., Park, J. J., Sohn H. S. and Choi, J. S. (2011). Extraction and identification of three major aldose reductase inhibitors from *Artemisia montana*. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 376-384.
211. Lee, S. Y., Kim, K. H., Lee, I. K., Lee, K. H., Choi, S. U. and Lee, K. R. (2012). A new flavonol glycoside from *Hylomecon vernalis*. *Archives of Pharmacal Research*, 35(3), 415-421.
212. Sezik, E., Tabata, M., Yeşilada, E., Honda, G., Goto, K. and Ikeshiro, Y. (1991). Traditional medicine in Turkey I. Folk medicine in Northeast Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 35, 191-196.
213. Fujita, T., Sezik, E., Tabata, M., Yeşilada, E., Honda, G. and Takeda, Y. (1995). Traditional medicine in Turkey VII. Folk Medicine in Middle and West Black Sea Regions. *Economic Botany*, 49(4), 406-422.
214. Tabata, M., Sezik, E., Honda, G., Yeşilada, E., Fukui, H., Goto, K. and Ikeshiro, Y. (1994). Traditional Medicine in Turkey III. Folk medicine in East Anatolia, Van and Bitlis Provinces. *International Journal of Pharmacognosy*, 32(1), 3-12.
215. Sezik, E., Yeşilada, E., Tabata, M., Honda, G., Takaishi, Y. and Fujita, T. (1997). Traditional medicine in Turkey VIII. Folk medicine in East Anatolia; Erzurum, Erzincan, Ağrı, Kars, Iğdır Provinces. *Economic Botany*, 51(3), 195-211.

216. Edwards, J. V., Howley, F. and Cohen, I. K. (2004). *In vitro* inhibition of human neutrophil elastase by oleic acid albumin formulations from derivatized cotton wound dressings. *International Journal of Pharmaceutics*, 284, 1-12.
217. Kumar, V., Cotran, R. S. and Robbins, S. L. (2003). *Robbins Basic Pathology*. 7. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 61-78.
218. Cai, Q., Rahn, R. O. and Zhang, R. (1997). Dietary flavonoids quercetin, luteolin and genistein, reduce oxidative DNA damage and lipid peroxidation and quench free radicals. *Cancer Letters*, 119, 99-107.
219. Horvathova, K., Chalupa, I., Sebova, L., Tohtova, D. and Vachalkova, A. (2005). Protective effect of quercetin and luteolin in human melanoma HMB-2 cells. *Mutation Research*, 565, 105-112.
220. Formica, J. V. and Regelson, W. (1995). Review of the biology of Quercetin and related bioflavonoids. *Food and Chemical Toxicology*, 33, 1061-1080.
221. Wadsworth, T. L. and Koop, D. R. (1999). Effects of the wine polyphenolics quercetin and resveratrol on proinflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages. *Biochemical Pharmacology*, 57, 941-949.
222. Huang, Y. T., Hwang, J. J., Lee, P. P., Ke, F. C., Huang, J. H. and Huang, C. J. (1999). Effects of luteolin and quercetin, inhibitors of tyrosine kinase, on cell growth and metastasis-associated properties in A431 cells overexpressing epidermal growth factor receptor. *British Journal of Pharmacology*, 128, 999-1010.
223. Nair, H. K., Rao, K. V., Aalinkeel, R., Mahajan, S., Chawda, R. and Schwarts, S. A. (2004). Inhibition of prostate cancer cell colony formation by the flavonoid quercetin correlates with modulation of specific regulatory genes. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 11, 63-69.
224. Song, L., Xu, M., Lopes-Virella, M. F. and Huang, Y. (2001). Quercetin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells through extracellular signal-regulated kinase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 391(1), 72-78.
225. Kim, S. and Um, J. (2011). Anti-inflammatory activity of hyperoside through the suppression of nuclear factor- $\kappa$ B activation in mouse peritoneal macrophages. *The American Journal of Chinese Medicine*, 39(1), 171-181.
226. Saragusti, A. C., Ortega, M. G., Cabrera, J. L., Estrin, D. A., Marti, M. A. and Chiabrando, G. A. (2010). Inhibitory effect of quercetin on matrix metalloproteinase 9 activity molecular mechanism and structure-activity relationship of the flavonoid-enzyme interaction. *European Journal of Pharmacology*, 644(1-3), 138-45.
227. Süntar, İ. P., Akkol, E. K., Yilmazer, D., Baykal, T., Kırmızıbekmez, H. and Alper, M. (2009). Investigations on the *in vivo* wound healing potential of *Hypericum perforatum* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(2), 468-477.

228. Liu, Z., Tao, X., Zhang, C., Lu, Y. and Wei, D. (2005). Protective effects of hyperoside (quercetin-3-o-galactoside) to PC12 cells against cytotoxicity induced by hydrogen peroxide and *tert*-butyl hydroperoxide. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 59, 481-490.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : ARAS, Emine  
Uyruğu : T.C.  
Doğum tarihi ve yeri: 25/11/1983 Ankara  
Medeni hali : Evli  
Telefon : 0 505 669 5977



Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet yılı
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi/Eczacılık Fakültesi	2014
Lisans	Gazi Üniversitesi/Eczacılık Fakültesi	2006
Lise	Çankırı Süleyman Demirel Fen Lisesi	2002

İş Deneyimi, Yıl	Çalıştığı Yer	Görev
2011 - devam ediyor	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	Eczacı
2007 - 2011	Çankırı Özel Karatekin Hastanesi	Eczacı

### Yabancı Dili

İngilizce



*GAZİ GELECEKTİR..*

