

AYŞEGÜL ÖZ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2025



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



(DOKTORA TEZİ)

***FERULA BREVIPEDICELLATA* VE *FERULA ORIENTALIS*
TÜRLERİ ÜZERİNDE FİTOKİMYASAL ARAŞTIRMALAR**

AYŞEGÜL ÖZ

DANIŞMAN
PROF. DR. NUR TAN

FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FARMAKOGNOZİ PROGRAMI

İSTANBUL-2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ayşegül Öz



İTHAF

Doktora çalışmalarım boyunca benden desteklerini esirgemeyen ve beni her zaman motive eden sevgili aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tezimin başından sonuna kadar birlikte olduğumuz, kendilerinin akademik desteklerini her zaman hissettiğim, bana mentörlük yapan çok kıymetli sevgili danışmanım Prof. Dr. Nur Tan'a ve değerli hocam Prof. Dr. Mahmut Miski' ye ve Farmakognozi Anabilim Dalı başkanı sevgili hocam Prof. Dr. Gülay Melikoğlu'na ve İstanbul Üniversitesinde alanında uzman olup bana tez çalışmalarımnda her zaman yardımcı olan çok değerli Prof. Dr. Emine Akalın ve Dr. Hüseyin Onur Tuncay'a ve Fatma Selin Uzun'a teşekkürlerimi borç bilirim.

İstanbul Medipol Üniversitesi'nde çalışma hayatımı kolaylaştırarak bana destek sağlayan tüm çalışma arkadaşlarıma, İstanbul Medipol Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı olarak bana her daim desteklerini gösteren hocam Prof. Dr. Fatma Tosun'a, doktora programım sayesinde tanıştığım ve bu yolculukta bana her daim destek olan ve zamanla en yakınım olan çalışma arkadaşım Dr. Şule Nur Karavuş'a, bizlere İstanbul Medipol Üniversitesi bünyesinde uygun çalışma ortamı sağlamak için desteklerini esirgemeyen sayın dekanımız Prof. Dr. Gülden Zehra Omurtag'a teşekkürlerimi borç bilirim.

TÜBİTAK 2214-A birimi başta olmak üzere, araştırmalarımı yapmaya Amerika Birleşik Devletlerine gitmemi sağlayan ve yurt dışında akademisyen olmak nedir, araştırmacı nasıl olunur sorularının cevabını bana öğreten, hem bilimsel, hem maddi hem de manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen University of Illinois Chicago'da görev alan Prof. Guido F. Pauli ve onun laboratuvarında tanıştığım vizyon sahibi çok değerli akademisyenler; Dr. Shao-Nong Chen, Dr. Brent Friesen, Dr. Daniela Rebollar Ramos, Dr. Shuxi Jing, Dr. Mallique Qader, Dr. Chenglei Wang ve daha ismini sayamadığım bu mükemmel ekibin bir parçası olan herkese çok teşekkür ederim. Chicago'daki çalışmalarım sürecinde arkadaşlıktan öte aile duygusunu yaşatan Dr. Beria Tanrıöver, Züheyra Tokaç, Dr. Hilal Dağlar Harman ve Medine Taşdemir'e çok teşekkür ederim.

Çocukluğumdan beri her zaman elimden gelenin en iyisini yapmayı, çalışkan ve dürüst olmayı bana öğreten, yaşanan zorluklara rağmen yola devam edip başarılı olmayı hedeflemeyi öğreten babam Prof. Dr. Turhan Çaşkurlu'ya, annem Doç. Dr. Hülya Çaşkurlu'ya, ve ağabeylerim Ahat Serdar ve Ahmet Tarık Çaşkurlu' ya çok teşekkür ederim. Son olarak da doktora sürecim sırasında tanıştığım ve hep yanımda olan sevgili eşim Kerim Mustafa Öz'e destekleri için çok teşekkür ederim.

İsmini zikretmeyi unuttuğum ama kalbimde yeri olan tüm dostlarım ve hocalarıma da tüm katkıları için teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2024-44

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. Proje: Phytochemical Investigations and Biological Studies on *Ferula brevipedicellata* Peşmen ex Sağiroğlu & H. Duman (2023–2024) Visiting Student Researcher. Proje No: 1059B142200482



İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xvi
ÖZET	xviii
ABSTRACT	xx
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Botanik Bölüm.....	4
2.1.1. Apiaceae Familyası.....	4
2.1.2. <i>Ferula</i> Cinsi	4
2.1.3. Kimyasal Bilgiler.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
3.1. Bitki Materyalleri.....	51
3.2. Bitki Materyallerinin Botanik Açısından İncelenmesi	51
3.3. Fitokimyasal Çalışmalar	52
3.3.1. Ekstraksiyon.....	52
3.3.2. Kromatografik Yöntemler.....	53
3.3.2.1. Kolon Kromatografisi	53
3.3.2.2. Ters-Akım Kromatografisi (CCC).....	55
3.3.2.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)	57
3.3.2.4. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi (PİTK)	58
3.3.2.5. Analitik Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi (HPLC)	59
3.3.2.6. Yarı Preparatif Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi (HPLC).....	59
3.4. Saf Bileşiklerin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Yöntemler	60
3.4.1. Spektral Analizler	60
3.4.1.1. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi	60
3.4.1.2. Sıvı Kromatografisi- Kütle Spektroskopisi (LC-MS).....	60

3.4.1.3. Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi (HRMS)	61
3.4.1.4. Infrared Spektroskopisi (IR)	61
3.4.1.5. UV-Vis Spektroskopisi (UV-Vis).....	61
3.4.2. X-Ray Kristalografisi.....	61
3.4.3. ¹ H Iterative Functionalized Spin Analysis (HifSA)	62
3.5. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	62
3.5.1. Antitüberküloz Aktivite çalışmaları.....	62
3.5.2. Sitotoksosite Çalışmaları	64
4. BULGULAR	66
4.1. Fitokimyasal Bulgular	66
4.1.1. <i>F. orientalis</i> Moleküler Analiz Bulguları	66
4.1.2. Ekstraksiyon Bulguları	66
4.1.3. Kromatografik Bulgular.....	66
4.1.3.1. Analitik İTK Bulguları.....	67
4.1.3.2. <i>F. brevipedicellata</i> Türüne Ait Kromatografik Bulgular.....	67
4.1.3.3. <i>F. orientalis</i> Türüne Ait Kromatografik Bulgular	71
4.2. Spektral Bulgular	76
4.2.1. DCM Ekstrelerinin ve Kaba Fraksiyonların LC-MS Bulguları.....	76
4.2.2. Saf Bileşiklerin Spektral Bulguları	81
4.2.3. <i>Ferula brevipedicellata</i> Türüne Ait Spektral Bulgular.....	81
4.2.3.1. FBR-1.....	81
4.2.3.2. FBR-1 Maddesinin X-ray Kristalografi Bulguları.....	91
4.2.3.3. FBR-2.....	92
4.2.3.4. FBR-3.....	94
4.2.3.5. FBR-4.....	95
4.2.3.6. FBR-5.....	98
4.2.3.7. FBR-6.....	101
4.2.3.8. FBR-7.....	113
4.2.3.9. FBR-8.....	114
4.2.3.10. FBR-9.....	126
4.2.3.11. FBR-10.....	137
4.2.4. <i>F. orientalis</i> Spektral Bulguları	139
4.2.4.1. FO-1	139

4.2.4.2. FO-2	152
4.2.4.3. FO-3	164
4.2.4.4. FO-4	176
4.2.4.5. FO-5	179
4.2.4.6. FO-6	191
4.3. Biyolojik Aktivite Bulguları	196
4.3.1. Antitüberküloz Aktivite	196
4.3.2. Sitotoksik Aktivite	199
5. TARTIŞMA.....	203
KAYNAKLAR.....	207
HAM VERİLER	223
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	224

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: <i>Ferula</i> türlerinden izole edilen saf bileşikler	15
Tablo 3-1: İTK ve PİTK için kullanılan mobil faz sistemleri	58
Tablo 4-1: FBR-1 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃)	83
Tablo 4-2: FBR-4 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃)	97
Tablo 4-3: FBR-5 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃)	100
Tablo 4-4: FBR-6 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃)	103
Tablo 4-5: FBR-8 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃)	116
Tablo 4-6: FBR-9 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃)	128
Tablo 4-7: FO-1 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃)	141
Tablo 4-8: FO-2 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃)	154
Tablo 4-9: FO-3 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃)	166
Tablo 4-10: FO-4 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃)	177
Tablo 4-11: FO-5 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃)	181
Tablo 4-12: FO-6 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl ₃)	192
Tablo 4-13: <i>F. brevipedicellata</i> DCM ekstresinden izole edilen bileşiklerin H37Rv <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ' e karşı antitüberküloz testi sonuçları*.	196
Tablo 4-14: <i>F. orientalis</i> DCM ekstresinden izole edilen bileşiklerin H37Rv <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ' e karşı antitüberküloz testi sonuçları*.	198
Tablo 4-15: <i>F. brevipedicellata</i> DCM ekstresinden izole edilen bileşiklerin Vero, J774A.1 ve HepG2 hücre hatlarına karşı sitotoksosite testi sonuçları*.	199
Tablo 4-16: <i>F. orientalis</i> DCM ekstresinden izole edilen bileşiklerin Vero, J774A.1 ve HepG2 hücre hatlarına karşı sitotoksosite testi sonuçları*.	201

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: <i>F. brevipedicellata</i> 'nın Türkiye'deki yayılışı	10
Şekil 2-2: <i>F. brevipedicellata</i> doğadaki görüntüsü	11
Şekil 2-3: <i>F. brevipedicellata</i> doğal yetişme alanı, Malatya, Arapgir.	12
Şekil 2-4: <i>F. orientalis</i> 'in Türkiye'deki yayılışı.....	13
Şekil 2-5: <i>F. orientalis</i> doğadaki görüntüsü.	14
Şekil 2-6: <i>F. orientalis</i> doğal yetişme alanı, Malatya, Çelikhan Yolu.	15
Şekil 2-7: <i>Polyalthia cerasoides</i> 'den sentezlenen α - humulen molekülü	49
Şekil 2-8: <i>Saussurea lappa</i> 'dan izole edilen germakren (a) ve kostunolid (b)	49
Şekil 2-9: Seskiterpen sentetik analogu micheliode	49
Şekil 2-10: <i>Microtropis japonica</i> 'dan izole edilen maddeler.....	50
Şekil 3-1: Santrifüjlü Partisyon Kromatografisi (CPC), University of Illinois at Chicago, Amerika Birleşik Devletleri.....	57
Şekil 4-1: <i>F. brevipedicellata</i> bitkisinin izolasyon şeması ve elde edilen saf bileşikler.....	67
Şekil 4-2: <i>F. brevipedicellata</i> ekstralarının maserat ve soxhlet DCM ekstralarının analitik İTK sonuçları. Mobil faz olarak 8:8:2:1 (Benzen:Diklorometan:Etil asetat: Asetonitril) sistemi kullanılmıştır.....	68
Şekil 4-3: <i>F. brevipedicellata</i> DCM ekstralarının silika jel sütun fraksiyonlarının analitik İTK sonuçları. Mobil faz olarak 9:1 (n-hekzan:Etil asetat) sistemi kullanılmıştır.....	70
Şekil 4-4: <i>F. orientalis</i> bitkisinin izolasyon şeması ve elde edilen saf bileşikler.....	71
Şekil 4-5: <i>F. orientalis</i> ekstralarının maserat ve soxhlet DCM ekstralarının analitik İTK sonuçları, sırasıyla 254 nm, 366 nm, anisaldehit- sülfürik asit reaktifi sonrası. Mobil faz sistemi: 8:8:2:1 (Benzen:Diklorometan:Etil asetat: Asetonitril).....	71
Şekil 4-6: <i>F. orientalis</i> soxhlet DCM ekstralarının silika jel sütun fraksiyonlarının analitik İTK sonuçları, sırasıyla 254 nm, 366 nm, anisaldehit- sülfürik asit reaktifi sonrası. Mobil faz olarak 9:1 ve 8:2 (n-hekzan:Etil asetat) sistemleri kullanılmıştır.....	76
Şekil 4-7: <i>F. brevipedicellata</i> DCM ve MeOH ekstresi LC-MS kromatogramları.....	77
Şekil 4-8: <i>F. brevipedicellata</i> DCM ekstresinin majör fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları. Sırasıyla 8-10, 11-14 ve 24-29 fraksiyonları	78
Şekil 4-9: <i>F. orientalis</i> DCM ve MeOH ekstresi LC-MS kromatogramları	79
Şekil 4-10: <i>F. orientalis</i> DCM ekstresinin majör fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları. Sırasıyla 11-14, 18-19, 25-29 ve 42-44 fraksiyonları.....	81

Şekil 4-11: FBR-1 Kimyasal formülü	82
Şekil 4-12: FBR-1 UV spektrumu	82
Şekil 4-13: FBR-1 IR spektrumu	83
Şekil 4-14: FBR-1 ^1H NMR spektrumu	85
Şekil 4-15: FBR-1 ^1H NMR spektrumu alt alan	85
Şekil 4-16: FBR-1 ^1H NMR spektrumu üst alan	86
Şekil 4-17: FBR-1 ^{13}C NMR spektrumu	86
Şekil 4-18: FBR-1 COSY spektrumu	87
Şekil 4-19: FBR-1 HMBC spektrumu	87
Şekil 4-20: FBR-1 COSY ve HMBC etkileşimleri	88
Şekil 4-21: FBR-1 HSQC spektrumu	88
Şekil 4-22: FBR-1 NOESY spektrumu	89
Şekil 4-23: FBR-1 NOESY etkileşimleri	89
Şekil 4-24: FBR-1 HRMS spektrumu	90
Şekil 4-25: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FBR-1 ^1H proton spektrumu, b: deneysel ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu	91
Şekil 4-26: FBR-1 kristalinin X-Ray kristalografisi analiz sonucu	92
Şekil 4-27: FBR-1 kristalinin X-Ray kristalografisi sonucunda belirlenen yapı	92
Şekil 4-28: FBR-2 Kimyasal yapısı	93
Şekil 4-29: FBR-2 ^1H NMR spektrumu	93
Şekil 4-30: FBR-3 Kimyasal yapısı	94
Şekil 4-31: FBR-3 ^1H NMR spektrumu	94
Şekil 4-32: FBR-4 kimyasal yapısı	95
Şekil 4-33: FBR-4 ^1H NMR spektrumu	96
Şekil 4-34: FBR-4 ^{13}C NMR spektrumu	97
Şekil 4-35: FBR-5 Kimyasal yapısı	99
Şekil 4-36: FBR-5 ^1H NMR spektrumu	99
Şekil 4-37: FBR-5 ^{13}C NMR spektrumu	100
Şekil 4-38: FBR-6 Kimyasal yapısı	102
Şekil 4-39: FBR-6 UV spektrumu	102
Şekil 4-40: FBR-6 IR spektrumu	103
Şekil 4-41: FBR-6 ^1H NMR spektrumu	105
Şekil 4-42: FBR-6 ^1H NMR spektrumu alt alan	105

Şekil 4-43: FBR-6 ^1H NMR spektrumu üst alan	106
Şekil 4-44: FBR-6 ^{13}C NMR spektrumu	107
Şekil 4-45: FBR-6 COSY spektrumu	108
Şekil 4-46: FBR-6 HMBC spektrumu	109
Şekil 4-47: FBR-6 COSY ve HMBC etkileşimleri	109
Şekil 4-48: FBR-6 HSQC spektrumu	110
Şekil 4-49: FBR-6 NOESY spektrumu	111
Şekil 4-50: FBR-6 NOESY etkileşimleri	111
Şekil 4-51: FBR-6 HRMS spektrumu	112
Şekil 4-52: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FBR-6 ^1H proton spektrumu, b: deneysel ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu	113
Şekil 4-53: FBR-7 Kimyasal yapısı.....	113
Şekil 4-54: FBR-7 ^1H NMR spektrumu	114
Şekil 4-55: FBR-8 Kimyasal yapısı.....	115
Şekil 4-56: FBR-8 UV spektrumu	115
Şekil 4-57: FBR-8 IR spektrumu.....	116
Şekil 4-58: FBR-8 ^1H NMR spektrumu	117
Şekil 4-59: FBR-8 ^1H NMR spektrumu alt alan.....	118
Şekil 4-60: FBR-8 ^1H NMR spektrumu üst alan	119
Şekil 4-61: FBR-8 ^{13}C NMR spektrumu	120
Şekil 4-62: FBR-8 COSY spektrumu	121
Şekil 4-63: FBR-8 HMBC spektrumu	122
Şekil 4-64: FBR-8 COSY ve HMBC etkileşimleri	122
Şekil 4-65: FBR-8 HSQC spektrumu	123
Şekil 4-66: FBR-8 NOESY spektrumu	124
Şekil 4-67: FBR-8 NOESY etkileşimleri	124
Şekil 4-68: FBR-8 HRMS spektrumu	125
Şekil 4-69: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FBR-8 ^1H proton spektrumu, b: deneysel ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu	126
Şekil 4-70: FBR-9 Kimyasal yapısı.....	127
Şekil 4-71: FBR-9 UV spektrumu	127
Şekil 4-72: FBR-9 IR spektrumu.....	128
Şekil 4-73: FBR-9 ^1H NMR spektrumu	130

Şekil 4-74: FBR-9 ^1H NMR spektrumu alt alan.....	130
Şekil 4-75: FBR-9 ^1H NMR spektrumu üst alan	131
Şekil 4-76: FBR-9 ^{13}C NMR spektrumu	131
Şekil 4-77: FBR-9 COSY spektrumu	132
Şekil 4-78: FBR-9 HMBC spektrumu	133
Şekil 4-79: FBR-9 COSY ve HMBC etkileşimleri	133
Şekil 4-80: FBR-9 HSQC spektrumu	134
Şekil 4-81: FBR-9 NOESY spektrumu	135
Şekil 4-82: FBR-9 NOESY etkileşimleri	135
Şekil 4-83: FBR-9 HRMS spektrumu	136
Şekil 4-84: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FBR-9 ^1H proton spektrumu, b: deneysel ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu	137
Şekil 4-85: FBR-10 Kimyasal yapısı.....	137
Şekil 4-86: FBR-10 ^1H NMR spektrumu	138
Şekil 4-87: <i>F. brevipedicellata</i> DCM ekstresinden izole edilen seskiterpen yapılı bileşiklerin toplu halde ^1H NMR spektrumları.....	139
Şekil 4-88: FO-1 Kimyasal yapısı	140
Şekil 4-89: FO-1 UV spektrumu	140
Şekil 4-90: FO-1 IR spektrumu	141
Şekil 4-91: FO-1 ^1H NMR spektrumu	143
Şekil 4-92: FO-1 ^1H NMR alt alan spektrumu	144
Şekil 4-93: FO-1 ^1H NMR üst alan spektrumu.....	145
Şekil 4-94: FO-1 ^{13}C NMR spektrumu.....	146
Şekil 4-95: FO-1 COSY spektrumu.....	147
Şekil 4-96: FO-1 HMBC spektrumu	148
Şekil 4-97: FO-1 COSY ve HMBC etkileşimleri	148
Şekil 4-98: FO-1 HSQC spektrumu.....	149
Şekil 4-99:FO-1 NOESY spektrumu.....	150
Şekil 4-100: FO-1 3D molekül yapısı.....	150
Şekil 4-101:FO-1 HRMS spektrumu.....	151
Şekil 4-102: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FO-1 ^1H proton spektrumu, b: deneysel ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu	152
Şekil 4-103: FO-2 Kimyasal yapısı	153

Şekil 4-104: FO-2 UV spektrumu	153
Şekil 4-105: FO-2 IR spektrumu	154
Şekil 4-106: FO-2 ^1H NMR spektrumu	156
Şekil 4-107: FO-2 ^1H NMR alt alan spektrumu	157
Şekil 4-108: FO-2 ^1H NMR üst alan spektrumu.....	158
Şekil 4-109: FO-2 ^{13}C NMR spektrumu.....	159
Şekil 4-110: FO-2 COSY spektrumu.....	160
Şekil 4-111: FO-2 HMBC spektrumu	161
Şekil 4-112: FO-2 COSY ve HMBC etkileşimleri	161
Şekil 4-113: FO-2 HSQC spektrumu.....	162
Şekil 4-114: FO-2 NOESY spektrumu	162
Şekil 4-115: FO-2 3D molekül yapısı.....	163
Şekil 4-116: FO-2 HRMS spektrumu.....	163
Şekil 4-117: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FO-2 ^1H proton spektrumu, b: deneysel spektrum ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu.....	164
Şekil 4-118: FO-3 kimyasal yapısı	165
Şekil 4-119: FO-3 UV spektrumu	165
Şekil 4-120: FO-3 IR spektrumu	166
Şekil 4-121: FO-3 ^1H NMR spektrumu	168
Şekil 4-122: FO-3 ^1H NMR alt alan spektrumu	169
Şekil 4-123: FO-3 ^1H NMR üst alan spektrumu.....	170
Şekil 4-124: FO-3 ^{13}C NMR spektrumu.....	171
Şekil 4-125: FO-3 COSY spektrumu.....	172
Şekil 4-126: FO-3 HMBC spektrumu	172
Şekil 4-127: FO-3 COSY ve HMBC etkileşimleri	173
Şekil 4-128: FO-3 HSQC spektrumu.....	173
Şekil 4-129: FO-3 NOESY spektrumu	174
Şekil 4-130: FO-3 NOESY eşleşmeleri.....	174
Şekil 4-131: FO-3 HRMS spektrumu.....	175
Şekil 4-132: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FO-3 ^1H proton spektrumu, b: deneysel spektrum ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu.....	176
Şekil 4-133: FO-4 kimyasal yapısı	176
Şekil 4-134: FO-4 ^1H NMR spektrumu	178

Şekil 4-135: FO-4 ^{13}C NMR spektrumu.....	179
Şekil 4-136: FO-5 Kimyasal yapısı	180
Şekil 4-137: FO-5 UV spektrumu	180
Şekil 4-138: FO-5 IR spektrumu	181
Şekil 4-139: FO-5 ^1H NMR spektrumu.....	183
Şekil 4-140: FO-5 ^1H NMR alt alan spektrumu	184
Şekil 4-141: FO-5 ^1H NMR üst alan spektrumu.....	185
Şekil 4-142: FO-5 ^{13}C NMR spektrumu.....	186
Şekil 4-143: FO-5 COSY spektrumu.....	187
Şekil 4-144: FO-5 HMBC spektrumu	187
Şekil 4-145: FO-5 HMBC ve COSY etkileşimleri.....	188
Şekil 4-146: FO-5 HSQC spektrumu.....	188
Şekil 4-147: FO-5 NOESY spektrumu.....	189
Şekil 4-148: FO-5 NOESY etkileşimleri.....	189
Şekil 4-149: FO-5 HRMS spektrumu.....	190
Şekil 4-150: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FO-5 ^1H proton spektrumu, b: deneysel spektrum ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu.....	191
Şekil 4-151: FO-6 Kimyasal yapısı	192
Şekil 4-152: FO-6 ^1H NMR spektrumu.....	194
Şekil 4-153: FO-6 ^{13}C NMR spektrumu.....	195
Şekil 4-154: <i>F. orientalis</i> izolatlarının toplu halde verilmiş ^1H NMR spektrumları.....	196

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ABTS: 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sulfonik asit
CCC: Countercurrent Chromatography
CDCl₃: Döterokloroform
cfu: Colony forming units (kob: Koloni oluşturan birim)
cm: Santimetre
COSY: Correlation Spectroscopy
CUPRAC: Cupric reducing antioxidant capacity
d: Dublet
dd: Dubletin dubleti
DMSO: Dimetil sülfoksit
DPPH: 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
EDTA: Etilenediamintetraasetik asit
FRAP: Ferric reducing antioxidant power
g: Gram
HEMWat: n-hekzan/etil asetat/metanol/su
HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HRMS: Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
HSQC: Heteronuclear Single Quantum Correlation
HPLC: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
IC₅₀: Ortamdaki bakterilerin %50'sini inhibe eden madde konsantrasyonu
IR: Infrared
İSTE: İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu
ITS: Internal Transcribed Space
İTK: İnce Tabaka Kromatografisi
LC-MS: Sıvı Kromatografisi – Kütle spektroskopisi
m: Multiplet
MHz: Megahertz
mg: Miligram
µg: Mikrogram
µM: Mikromolar
µm: Mikrometre
mL: Mililitre
µL: Mikrolitre
mm: Milimetre
NaCl: Sodyum klorür
NMR: Nükleer Manyetik Rezonans
NOESY: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
PİTK: Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi RP: Reverse Phase
PTFE: politetrafloroetilen

s: Singlet

t: Triplet

U: Ünite

UIC: University of Illinois at Chicago

UV-Vis: Ultraviyole-Görünür Alan

1D: 1 Dimensiyonlu

2D: 2 Dimensiyonlu



ÖZET

Öz, A. (2025). *Ferula brevipedicellata* ve *Ferula orientalis* Türleri Üzerinde Fitokimyasal Araştırmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı, Doktora Tezi. İstanbul

Bu çalışmada, Apiaceae (Umbelliferae) familyasına ait olan ve Güneybatı ve Orta Avrupa'dan Orta Asya, Çin ve Afganistan'a kadar dağılım gösteren *Ferula* L. cinsi incelendi. Güncel çalışmalara göre, *Ferula* cinsi 26 tür içermekte olup, bu türlerin 18'i Türkiye için endemiktir. *Ferula* türlerinden izole edilen kimyasal bileşikler, özellikle kumarinler, seskiterpenler, aromatik laktonlar üzerine yapılan biyolojik aktivite çalışmaları literatürde geniş bir yer bulmaktadır. *Ferula* türlerinin geleneksel tıpta yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu cinsin antimikrobiyal (antifungal, antimikobakteriyal, antiviral, antiprotozoal), ağrı kesici, antienflamatuvar, antikonvülsan, antioksidan, antikolinerjik, balgam söktürücü, spazm çözücü, tansiyon düşürücü ve östrojenik gibi geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip olduğunu göstermektedir. Özellikle *Ferula* türlerinin kimyasal profiline dayalı sitotoksik aktivitesi, antikanser ilaç araştırmalarında önemli bir ilgi odağı haline gelmiştir. Bu çalışmada, *Ferula brevipedicellata* Peşmen ex Sağıroğlu & H. Duman ve *Ferula orientalis* L. türlerinden diklorometan ve metanol ekstraktları hazırlanmıştır. Daha önce *F. brevipedicellata* kökleri üzerinde fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmaları rapor edilmemiş olup, literatürde bu türe ilişkin sınırlı bilgi bulunmaktadır. *F. orientalis* ise çalışma grubumuz tarafından daha önce incelenmiş olmasına rağmen, bitkinin kimyasal profilinin daha fazla aydınlatılması ve farklı coğrafi konumların sonuçları üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi bu çalışmada hedeflenmiştir. Bu tez çalışmasında, biyolojik olarak aktif bileşikler içerdiği bilinen humulen yapılı seskiterpen türevi maddeler izole edilmiştir. *F. brevipedicellata* diklorometan ekstresinden 4 tanesi doğadan ilk defa izole edilen toplamda 10 bileşik izole edilmiştir. *F. orientalis* diklorometan ekstresinden ise 2 tanesi doğadan ilk defa izole edilen toplamda 6 bileşik izole edilmiştir. Ayrıca, bu türlerin sitotoksik ve antitüberküloz aktiviteleri incelenerek, antikanser ve antitüberküloz ilaç adayı olarak potansiyelleri değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Seskiterpen, izolasyon, antikanser, antitüberküloz, *Ferula*

Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir. Proje: Phytochemical Investigations and Biological Studies on *Ferula brevipedicellata* Peşmen ex Sağıroğlu & H. Duman (2023–2024) Visiting Student Researcher. Proje No: 1059B142200482

Ayrıca, bu çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi BAP komisyonu tarafından desteklenmiştir.
Proje No: 2024-44



ABSTRACT

Öz, A. (2024). Pharmacognostic Studies on *Ferula brevipedicellata* and *Ferula orientalis* Species. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacognosy. Doktora Tezi. İstanbul.

In this study, we examined the genus *Ferula* L., which belongs to the Apiaceae (Umbelliferae) family and is distributed from Southwest and Central Europe to Central Asia, China, and Afghanistan. According to recent studies, the *Ferula* genus comprises 26 species, 16 of which are endemic to Turkey. The chemical compounds isolated from *Ferula* species, particularly coumarins, sesquiterpenes, and aromatic lactones, have been extensively studied in biological activity research. *Ferula* species are widely known in traditional medicine for various uses. Recent studies have demonstrated that this genus possesses a broad spectrum of biological activities, including antimicrobial, antifungal, analgesic, anti-inflammatory, anticonvulsant, antioxidant, antimycobacterial, antiviral, antiprotozoal, anticholinergic, expectorant, antispasmodic, hypotensive, and estrogenic effects. In particular, the cytotoxic activity of *Ferula* species, based on their chemical profile, has become a significant focus in anticancer drug research. In this study, dichloromethane and methanol extracts were prepared from *Ferula brevipedicellata* Peşmen ex Sağiroğlu & H. Duman and *Ferula orientalis* L.. To date, no phytochemical or biological activity studies have been reported on the roots of *F. brevipedicellata*, and the available information on this species in the literature is limited. Although *F. orientalis* has been previously studied by our research group, this study aimed to further elucidate the plant's chemical profile and evaluate the impact of different geographical locations on the results. In this thesis, humulene-type sesquiterpene derivatives, known to contain biologically active compounds, were isolated. Ten compounds were isolated from the dichloromethane extract of *F. brevipedicellata*, four of which were isolated from nature for the first time. From the dichloromethane extract of *F. orientalis*, six compounds were isolated, two of which were isolated from nature for the first time. The cytotoxic and antituberculosis activities of these species were investigated to evaluate their potential as candidates for anticancer and antituberculosis drugs.

Keywords: Sesquiterpene, isolation, anticancer, antituberculosis, *Ferula*

The present work was supported by the TÜBİTAK. Project name: Phytochemical Investigations and Biological Studies on *Ferula brevipedicellata* Peşmen ex Sağıroğlu & H. Duman (2023–2024) Visiting Student Researcher. Project No. 1059B142200482

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul Medipol University. Project No. 2024-44



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanların bitkileri ilaç olarak kullanımının fosil kayıtları doğrultusunda Orta Paleolitik Çağ'a yani yaklaşık 60.000 yıl öncesine kadar uzandığı ortaya konmuştur. Bu dönemden itibaren, bitkilerin tedavi amaçlı kullanıldığı geleneksel tıp sistemlerinin gelişimi, ancak yazılı belgeler ortaya çıktıktan sonra daha detaylı olarak izlenmiştir^{1,2}. Bitkilerin sağlık amaçlı kullanımına dair en eski yazılı kanıt, yaklaşık 5000 yıllık bir Sümer kil tabletinde Nagpur'da bulunmuştur. Diğer tarihi yazılı kayıtlar ise Mezopotamya, Mısır, Yunan ve İslam medeniyetlerinde keşfedilmiştir³.

Bu ilaçlar, ilk olarak tozlar, çaylar, tentürler, lapa gibi ham formlarda kullanılmıştır. 19. yüzyılın başlarında tıbbi bitkilerin kullanımı, aktif bileşenlerin izole edilmesini içermeye başlamıştır. Doğal ürünler kimyası, 1803 yılında Serturmer'in afyondan morfini izole etmesiyle başlamıştır. Kimya alanındaki gelişmeler sayesinde, yarı sentetik ve sentetik bileşiklerin üretimi 20. yüzyılın başlarında bir avantaj olarak kabul edilmiştir. Bu avantaj, ihtiyaç duyulan bileşiklerin gereken miktarlarda daha kolay üretilmesiyle ilgiliydi. Ayrıca bitkilerin sadece belirli bölgelerde yetişmesi, temin zorlukları ve olası yok olma riskleri de izolasyona kıyasla sentezi daha avantajlı kılmaktadır^{4,5}.

Bitkilerin tedavi amaçlı kullanımı, özellikle gelişmekte olan ülkelerde bitkisel materyallerin sentetik ilaçlara göre daha uygun maliyetli ve kolay erişilebilir olması nedeniyle tercih edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporlarına göre, dünya nüfusunun yaklaşık %65'i bu geleneksel tıp sistemlerini birincil sağlık bakım yöntemi olarak benimsemiş ve kullanmaya devam etmektedir. Bu durum, bitkilere dayalı tedavi yaklaşımlarının yalnızca geçmişte kalmadığını, aksine günümüzde de büyük bir popülasyonun sağlık sistemlerinin temel taşı oluşturduğunu göstermektedir¹. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde nüfusun üçte biri de sağlık amaçlı bitkisel ilaçlar kullanmaktadır. Hastalıkların tedavisinde kullanılan bitki türlerinin yaklaşık 70.000 olduğu bilinmektedir ancak buna rağmen dünya genelinde yetişen bitki türlerinin yalnızca %15'inin tıbbi amaçlar için araştırılmıştır, fakat bu düşük yüzdeye rağmen günümüzde modern tıpta kullanılan geleneksel ilaçların %25'i bitki kökenlidir^{1,3}. Bu istatistikler bizleri dünya üzerinde çok daha fazla çalışılacak bitkilerin var olduğu ve birçok farklı çalışmanın yapılabilecek olması yönünde motive etmektedir.

Türkiye yaklaşık 12.000 adet bitki taksonu olan ve bunların üçte birinin endemik olduğu bilinen Dünya’da önemli ekolojik kaynaklara sahip önemli ülkelerden biridir⁶. Bu nedenle Türkiye florası 16. yüzyıldan itibaren günümüze kadar yapılan çalışmaların ilgi odağı olmuştur. Bu çerçevede kaleme alınan iki eser özellikle Türkiye Florasının önemini gözler önüne sermektedir, bu eserlerden ilki P. E. Boissier tarafından kayda alınan “Flora Orientalis”, bir diğeri ise P.H Davis tarafından kaleme alınan “Flora of Turkey and the East Aegean Islands”dır^{6,7}.

Ferula cinsi dünyada Güneybatı ve Orta Avrupa’dan Orta Asya, Çin, İran, Afganistan’a uzanan geniş bir hat boyunca yayılım göstermekte olan Apiaceae familyasına ait bir cinstir. *Ferula*, dünyada 227 tür ile, geçtiğimiz yıl güncellenen yeni türler ile Türkiye’de 18 tanesi endemik olmak üzere 26 tür ile temsil edildiği ortaya konulmuştur⁸⁻¹¹. Etnobotanik araştırmalarda, *Ferula* türlerinin Anadolu’da jinekolojik rahatsızlıklara karşı, mide ağrısında, cinsel gücü artırıcı (afrodizyak), abortif, bağışıklık sistemini uyarıcı olarak, stomaşik, antidiyabetik, kolesterol yüksekliğine karşı, sedatif, antispazmodik, antienflamatuvar, antipiretik, antidizanterik, analjezik, karminatif, anti-HIV, antikonvülsan, haricen yara iyi edici olarak ve hemoroidde kullanıldığı kaydedilmiştir¹²⁻¹⁷. *Ferula* cinsine ait sekonder metabolitlerle ve ekstrelerle yapılan araştırmalarda ise bu cinsten izole edilen moleküllerin antioksidan, antifungal, antienflamatuvar, antitümör, antikanser, sitotoksik, antiviral, antidiyabetik, antibakteriyel, antiprotozoal, antikolinesteraz, antispazmodik, ekspektoran, stimulan ve östrojenik gibi çeşitli aktivitelerinin olduğu görülmüştür¹⁷⁻²¹

Germakren, daukan, humulen tipi seskiterpen moleküllerin, kumarin/furanokumarin türevlerinin ve çeşitli biyoaktif bileşikler içermektedir ve sahip oldukları birçok farklı farmakolojik aktiviteye açısından oldukça önemlidir²⁰⁻²³. Yapılan çalışmalar *Ferula*’ya ait türlerin majör sekonder bileşik gruplarının kumarin ve seskiterpen türevi bileşiklerden oluştuğunu göstermiştir^{20,24,25}. Biyoaktiviteden sorumlu bileşik gruplar da kumarin türevlerini içeren bileşiklerden ve terpenik bileşiklerden (seskiterpen kumarinler, daukan esterleri, germakren halka içeren seskiterpen bileşikler, aromatik laktonlar ve disülfür içeren bileşiklerden) oluşturmaktadır^{17,20-22,24}. Bitkilerde doğal olarak bulunan seskiterpen yapıları moleküllerin çeşitli tümör tiplerine (ovaryum, kolon, merkezi sinir sistemi, cilt, akciğer, melanoma, mide kanseri gibi) karşı inhibe edici etkisi önceki çalışmalarda ortaya konmuştur²³.

Literatürde *Ferula brevipedicellata*'dan hazırlanan ekstreden izole edilmiş bir bileşik olmamakla beraber, yapılmış herhangi bir yapı aydınlatması, aktivite çalışması da gözlenmemiştir. Yalnızca botanik açıdan tanımlanması yapılmış ve *F. brevipedicellata* uçucu yağının uçucu bileşenleri ve aktivitesi incelenmiştir. Uçucu yağın bileşenleri α -pinene (%68,9), β -pinene (%5,3) ve naphthalene (%4,3) olarak bulunmuş ve uçucu yağın antioksidan, antimikrobiyal aktivitelerine ve sitotoksitesine bakılmıştır^{13,26}. *F. orientalis* ise çalışma grubumuz tarafından daha önce incelenmiş olmasına rağmen²⁷, bitkinin kimyasal profilini daha fazla aydınlatmak ve farklı coğrafi konumların sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek bu çalışmada hedeflenmiştir.

Bu tez çalışmasında ülkemizde yetişen *Ferula brevipedicellata* ve *F. orientalis* türlerin incelenmiş olup, bitkilerin kimyasal profilleri çalışma kapsamında aydınlatılması hedeflenmiştir. Bitkiden izole edilen saf bileşiklerin sitotoksik ve antitüberküloz aktivelerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botanik Bölüm

2.1.1. Apiaceae Familyası

Apiaceae familyası dünya üzerinde toplamda 449 cins ve yaklaşık olarak 3780 tür ile temsil edilmektedir²⁸⁻³⁰. Dünyanın çeşitli yerlerinde sıklıkla rastlanmaktadır, özellikle Asya, Afrika ve Avrupa’da dağılım göstermektedir³¹. *Ferula* cinsi ise Apiaceae familyasında yer alan yaklaşık 227 tür ile en büyük üçüncü cinstir ve Asya’da en çok tür içeren cinslerden biri olarak yine *Ferula* cinsi kaynaklarda belirtilmiştir^{9,29,30,32}.

Apiaceae (Umbelliferae) familyası, genellikle tek veya çok yıllık otsu bitkilerden oluşur, nadiren ağaç formunda veya çalimsı olabilirler. Yaprakları tabanda rozet şeklinde, gövdede ise genellikle alternan, nadiren karşılıklı veya çevresel olarak dizilir. Yapraklar basit, palmat, ternat veya pennat parçalıdır ve damarlanmaları ise pennat, palmat veya paralel olabilir. Petiyollerin tabanı genellikle geniş ve "okrea" olarak adlandırılan kın şeklindedir. Çiçek durumları genellikle birleşik umbella şeklindedir, nadiren basit umbella, kapitulum veya indirgenmiş simoz olabilir. Çiçekler epigin konumda olup hermafrodit veya monoik yapıda, nadiren dioik olarak gözlemlenir. Kaliks gelişimi sınırlıdır ve serbest ya da birleşik olabilir; ancak kaliks tüpü oluşmaz. Genellikle 5 adet olan sepaller oldukça küçüktür. Korolla serbest yapıdadır ve 5 petal içerir; petallerin uç kısımları genellikle geriye doğru kıvrılmıştır. Stamenler beş adet olup fertil yapıdadır ve perianttan bağımsız şekilde, petallerle karşılıklı dizilmiştir. Meyve kuru ve olgunlukta açılmayan şizokarptır. Merikarplar tüysüz veya tüylü, pullu, kılçıklı veya dikenli olabilir ve genellikle "karpofor" adı verilen bir sapla iç yüzlerinden birbirine bağlanır; bazen karpofor yoktur. Merikarplarda çıkıntı (kosta) ve girintiler (valekulum) bulunur. Her merikarpta genellikle beş kosta bulunur, lateral kostalar daha büyük olması durumunda kanat olarak da adlandırılır. Bazen birincil kostaların arasında ikincil kostalar bulunur ve bunlara “vallekular kosta” denir, kostalar bazen kanatlı ve dalgalı olabilir ve valekulumda vitta (salgı kanalı) bulunur⁶.

2.1.2. *Ferula* Cinsi

Ferula cinsi Orta Asya’da Kazakistan, Özbekistan, Çin’de; Güney Asya’da Pakistan ve Hindistan’da, Orta Doğu’da Afganistan, İran, Suriye, Filistin’de, Avrupa’da, İtalya ve Balkanlarda, Kuzey Afrika’da Tunus ve Cezayir ve Kuzey Amerika başta olmak

üzere oldukça geniş bir coğrafyada yayılış gösterir^{9,32-34}. Ülkemizde *Ferula* cinsi, yapılan son revizyonlar sonunda 24 tür ile yayılım göstermektedir, bunlardan 16 tanesi endemiktir^{9,10}.

Ferula cinsi üzerine Korovin tarafından yapılmış çalışmada, dünyada *Ferula* cinsi altı alt cinse ve farklı seksiyonlara ayrılmıştır. Bu ayrıma, Yaqoob ve Nawchoo tarafında 2016 yılında yapılan çalışmada Orta Asya’da yetişen türlerin dahil edilmesiyle şu şekilde yer verilmiştir³⁵

1. Subgenus: *Scorodosma* (Bunge) Drude

- *F. assa-foetida* L.
- *F. foetida* (Bunge) Regel

2. Subgenus: *Merwia* (B. Fedtsch.) Korovin

- Seksiyon: *Saprosmia* Korovin
 - *F. kelifi* Korovin (*F. primaria* Korovin)
- Seksiyon: *Phacocarpa* Korovin
 - *F. decurrens* Korovin
 - *F. lehmannii* Boiss.
 - *F. szowitsiana* DC. (*F. microloba* Boiss.)
 - *F. mogoltavica* Lipsky ex Korovin
- Seksiyon: *Discicarpa* Korovin
 - *F. litwinowiana* Koso-Pol. (*F. karakalensis* Korovin)
- Seksiyon: *Incertae sedis*
 - *F. undulata* Pimenov et J.P. Baranova

3. Subgenus: *Narthex* (Falc.) Drude

- Seksiyon: *Paleonarthex* Korovin
 - *Pachycarpa* Korovin
 - *F. diversivittata* Regel et Schmalh.
 - *Platycarpa* Korovin
 - *F. foetidissima* Regel et Schmalh.
 - *F. tadshikorum* Pimenov
 - *F. eugenii* Kamelin
 - *F. violacea* Korovin
 - *Neonarthex* Korovin

- *F. gummosa* Boiss.
- *F. badrakema* Koso-Pol.
- *F. teterrima* Kar. & Kir.

4. Subgenus: *Ferula*

- Seksiyon: *Phyllites* Korovin
 - *F. kokanica* Regel & Schmalh.
 - *F. tuberifera* Korovin
 - *F. kelleri* Koso-Pol. (*F. foliosa* Korovin)
 - *F. leiophylla* Korovin
 - *F. samarkandica* Korovin
 - *F. nevskii* Korovin
- Seksiyon: *Ferula* (= *Anatrishes* Korovin)
 - *F. equisetacea* Koso-Pol.
 - *F. koso-poljanskii* Korovin
 - *F. lipskyi* Korovin
 - *F. glauca* L.
 - *F. communis* L.
 - *F. tingitana* Le. Huille
 - *F. linkii* Webb
 - *F. loscosii* (Lange) Willk.
 - *F. neopolitana* Ten.
 - *F. nuratavica* Pimenov

5. Subgenus: *Peucedanoides* (Boiss.) Korovin

- Seksiyon: *Xeronarthex* Korovin
 - *Ceratophylla* Korovin
 - *F. prangifolia* Korovin
 - *F. tschimganica* Lipsky ex Korovin (*F. minkwitzae* Korovin)
 - *F. fedoroviorum* Pimenov
 - *F. cerratophylla* Regel & Schmalh.
 - *F. lapidosa* Korovin
 - *F. potaninii* Korovin & Pavlov

- *Ovina* Korovin
 - *F. ovina* (Boiss.) Boiss. (*F. microcarpa* Korovin; *F. pachycarpa* Korovin; *F. stylosa* Korovin)
 - *F. dshizakensis* Korovin
 - *F. kzykumica* Korovin
 - *F. fergracens* Lipsky ex Korovin
 - *F. dissecta* (Ledeb.) Ledeb.
 - *F. pollida* Korovin
 - *F. tennisecta* Korovin ex Pavlov
 - *F. xeromorpha* Korovin
 - *F. rubroarenosa* Korovin (*F. mollis* Korovin)
- Seksiyon: *Macrorrhiza* Korovin
 - *Sumbulus* (Reinsch.) Korovin
 - *F. moschata* (Reinsch) Koso-Pol. (*F. sumbul* (Kauffm.) Hook. F.)
 - *Schair* Korovin
 - *F. leucographa* Korovin
 - *F. gypsacea* Korovin
 - *F. ugamica* Korovin
 - *F. karatavica* Regel & Schmalh
 - *F. oopoda* (Boiss, et Buhse) Boiss. (*F. badhysi* Korovin)
 - *F. tatarica* Fisch & Spreng.
 - *F. varia* (Schrenk) Trautv. (*F. schair* Borszcz.)
 - *Clematidifolia* Korovin
 - *F. korshinstyi* Korovin,
 - *F. clematidifolia* Koso- Pol.,
 - *F. penninervis* Regel & Schmalh.,
 - *F. olgae* Regel & Schmalh.
 - *Lebuata* Korovin
 - *F. akitschkensis* B. Foduch. ex Koso-Pol.
 - *F. songarica* Pall. ex Schult.
 - *F. karakalensis* (Regel & Schmalh.) Korovin ex Pavlov.

6. Subgenus: *Dorematoides* (Regel & Schmalh.) Korovin

- *F. schtschurowskiana* Regel & Schmalh.

- *F. feruloides* Steud & Schmalh.
- *F. dubjanskyi* Korovin & Pavlov (*F. dhudashnamky* Korovin)
- *F. karelinii* Bunge
- *F. kingdon-wardii* H. Wolff
- *F. olivacea* (Dies.) H. Wolff
- *F. renardii* (Regel & Schmalh.) Pimenov

Yaqoob ve Nawchoo (2016) tarafından yapılan sınıflandırmada *F. orientalis* ve *F. brevipedicellata* türleri yer almadığı için, ülkemizde yetişen türler üzerinde Sağıroğlu tarafından yapılan sınıflandırmada yer alan seksiyonlara ve sınıflandırma biçimine ise aşağıda yer verilmiştir^{32,35}.

Subgenus I. *Merwia* (B. Fedtsch.) Drude

Seksiyon *Discicarpa* Korovin: *F. szowitsiana* DC.

Subgenus II. *Nartex* (Falc.) Drude

Seksiyon *Neonartex* Korovin

F. drudeana Korovin, *F. coskunii* H. Duman & M. Sagiroglu, *F. mervyni* M. Sagiroglu & H. Duman

Subgenus III. *Euferula* (Boiss.) Korovin

Seksiyon *Anatriches* Korovin: *F. communis* L., *F. tingitana* .L

Subgenus IV. *Peucedanoides* (Boiss.) Korovin

Seksiyon *Xeronartex* Korovin:

F. parva Freyn & Borm., *F. rigidula* DC., *F. halophila* Pesmen, ***F. brevipedicellata* Peşmen ex M. Sağıroğlu & H. Duman**, *F. haussknechtii* Wolff ex Rech., *F. elaeochytris* Korovin, *F. pesmeni* M. Sagiroglu & H. Duman, *F. lonipedunculata* Pesmen, *F. amanicola* Hub.-Mor. & Pesmen, *F. tenuissima* Hub.-Mor. & Pemen

Section *Macrorrhiza* Korovin: *F. anatolica* Boiss., *F. lycia* Boiss., *F. orientalis* L., *F. duranii* M.Sagirolu & H. Duman, *F. hermonis* Boiss.

Subgenus V. *Dorematoides* (Regel & Schalh.) Korovin: *F. huber-morathii* Pesmen, *F. caspica* Bieb.

***F. brevipedicellata* Pesmen ex M. Sağıroğlu & H. Duman**

Ferula brevipedicellata *Peucedanoides* (Boiss.) Korovin altcinsine ait, *Xeronartex* Korovin seksiyonunda yer almaktadır. Çok yıllık, çok defa çiçek açan otsu bitkiler. Kök gövdesi silindirik, 2–4 cm çapında; tabanda yoğun bir lifli halka taşır. Gövdeler 100–250 cm, yuvarlak, zayıf oluklu, çıplak, 1–2.5 cm çapında. Taban yaprakları üçgen-oval hatlarında, 30–65 × 20–45 cm; sapları 10–20 cm uzunluğunda, oluklu, petiyol ve eksen pürüzlü; lamina 5–6-pinnat, en uç segmentler linear, (3–)7–12(–18) × 1–2(–2.5) mm, seyrek tüylü, uç kısım küt ya da mukronat. Tüm okrealar sapsız, kalın yapılı, genişçe şişkin, zayıf oluklu, çıplak; alt okrea genişçe dikdörtgensi, 4–7 × 2.5–4 cm, lamina 4–5-pinnat; orta okrea genişçe oval, 6–12 × 5–8 cm, lamina 2–3-pinnat; üst okrea oval, 4–7 × 2.5–4 cm, az sayıda segmente sahiptir; gövde yapraklarının son segmentleri en fazla 30 mm uzunluktadır. Çiçeklenme uzun dallı panikulat; merkezi umbellalar 1–4 cm saplı; yan umbellalar uzun saplı (10–16 cm), kısır; ışınlar 6–12(–18), 2.5 cm; basit umbellalar 8–12 çiçekli; meyve veren pediseller 0.5–5(–6) mm. Brakteoller 4–5, şeritsi-mızraksı, 1–1.5 mm, çıplak, düşücü, nadiren 1–2 kalıcı. Petaller çıplak, sarı, 1.5 mm, geri kıvrık. Merikarplar eliptik, 8–14 × 4–7 mm, olgunlukta yeşildir. Dorsalkanatlar dar kanatlı undulat, lateral kanatlar 0.5–1mm genişliğindedir. Stilopodyum yuvarlak konik; stilus genellikle kalıcı; stigma baş şeklinde; dorsal vitta her valekula için 1, komissural 2–4. *Ferula brevipedicellata*, kısa pediselleri ve dar kanatlı, dalgalı dorsal merikarp sırtları ile çok belirgindir. *F. brevipedicellata*'nın merikarp yüzeyi yoğun ve düzensiz mum pulları içerir ²⁶.

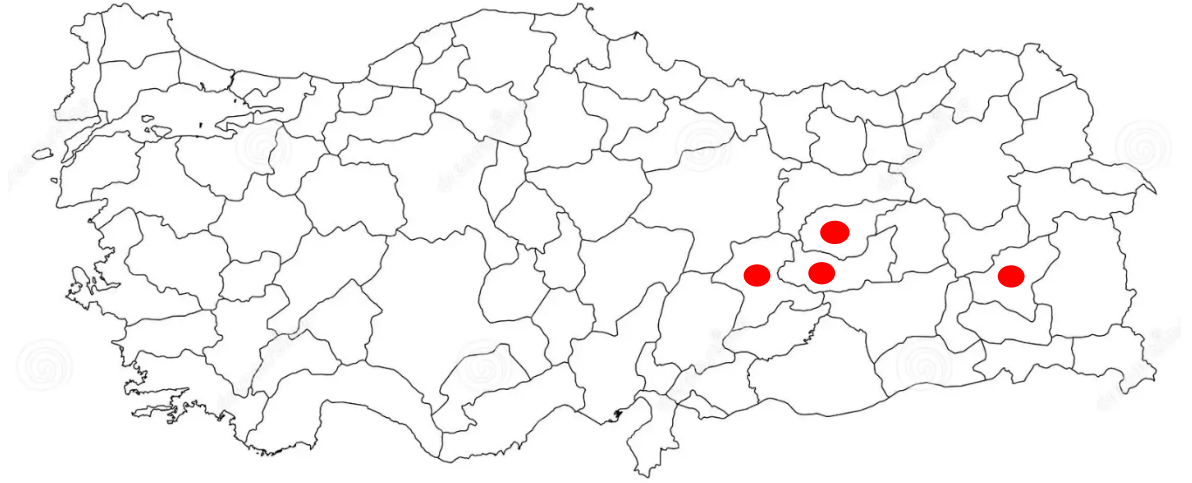
Çiçeklenme: Haziran-Temmuz.

Yetiştirme Ortamı ve Yükseklik: Kayalık bölgeler, meşe açıklıkları, 1000–1300 m.

Tehlike kategorisi: EN. Bitki tip yeri olan Doğu'da vadi içinde ve kuzey taraflarda, kayalık ve yer yer meşe aralıklarında bulunmaktadır. Bitkinin geleceğinin tehlikede olduğu düşünülmektedir.

Endemizm: Bölgesel veya dar endemik

Yayılış Alanı ve Fitocoğrafik Bölgesi: Doğu Anadolu, İran-Turan elementi.



Şekil 2-1: *F. brevipedicellata*'nın Türkiye'deki yayılışı

F. brevipedicellata ülkemizde, Malatya, Elazığ, Tunceli, Bitlis bölgelerinde yayılış göstermektedir ^{26,32} .



Şekil 2-2: *F. brevipedicellata* doğadaki görüntüsü



Şekil 2-3: *F. brevipedicellata* doğal yetişme alanı, Malatya, Arapgir.

***Ferula orientalis* L.**

Peucedanoides (Boiss.) Korovin altcinsine ait, *Macrorrhiza* Korovin seksiyonunda yer almaktadır. Çok yıllık, çok defa çiçeklenen bir bitkidir. Kök silindirik yapıdadır ve çapı 1-3 cm arasında değişir. Gövdenin tabanında yoğun ipliksi yaprak sapı kalıntıları bulunur; gövde 70-200 cm uzunluğunda, silindirik yapıda ve 1-5 cm çapındadır. Taban kısmında gövde çapı 0,4-2 cm olup oluklu ve tüysüzdür. Taban yaprakları üçgen-oval formunda, 25-70 × 15-45 cm boyutlarında ve tüysüzdür; kinsız yaprak sapı 4-15 cm'dir. Yaprak ayası 5-6 kat teleksi, son segmentleri ise setaseus-filiform olup (1-)3-24 × 0,1-0,4 mm boyutlarında, ucu sivri ya da mukronat yapıdadır. Tüm kınlar gövdeyi sarar, yeşilimsi renkte olup bazen menekşe rengi alır, şişkin ve tüysüzdür. Alt kısımdaki kınlar oblong-lanseolat formunda olup 3-12 × 1-5 cm boyutlarındadır ve yaprak ayası 4-5 pinnat yapıdadır. Orta kısımdaki kınlar genişçe şişkindir, ovat-lanseolat ya da oblong formundadır, 4-14 × 2,5-7 cm boyutlarındadır ve yaprak ayası 3-4 kat teleksi şeklindedir. Üst kısımdaki kınlar ovat-lanseolat olup 4-10 × 1-4 cm boyutlarındadır; bu kısımlarda yaprak 1-2 kat teleksi indirgenmiştir. Çiçek durumu panikulat-korimboz yapıdadır; merkezi umbella 0,5-2,5 cm saplı ya da sapsızdır ve yan umbeller verimlidir. Işınlar (4-)10-17(-22) adettir ve 1,5-5 cm uzunluğundadır. Umbellulalar 6-18 çiçek içerir; olgunlaşmış meyve sapı ise 5-15 mm'dir.

Brakteoller 3-5 adettir, 1-2 mm uzunluğunda, ovat-lanseolat formunda, tüysüz ve dökücüdür. Sepaller körelmiştir. Petaller tüysüz olup 1,5-2,5(-3) mm boyutunda, sarı ve uçları içe doğru kıvrılmıştır.

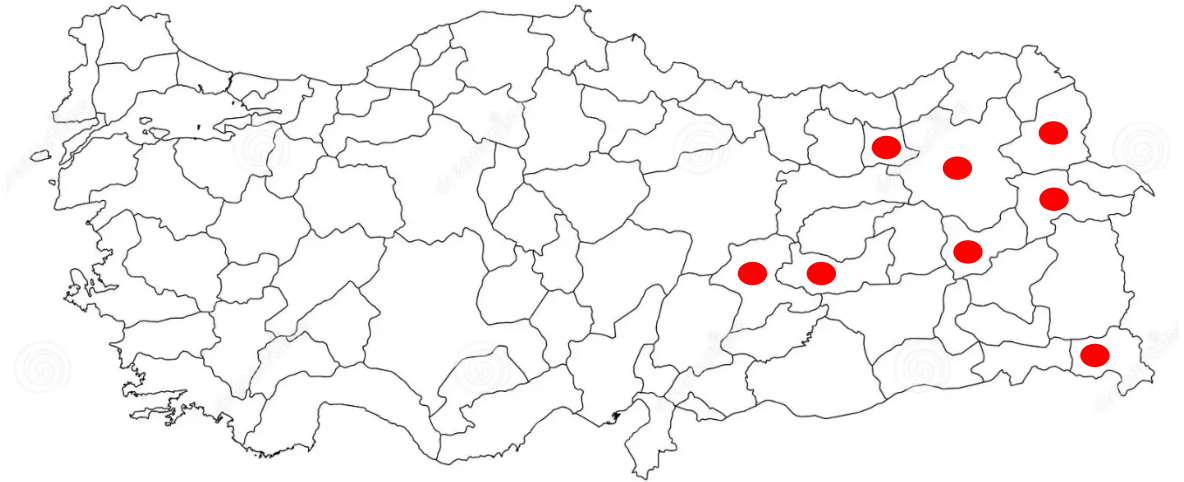
Merikarp eliptik-oblong ile oblanseolat-obovat arasında bir şekildedir, boyutları (8-)10-15 × 4-6 mm olup olgunlaştığında açık kahverengidir. Sırt kanatları belirgin ya da hafif ipliksidir; yan kanatlar 0,5-1(1,5) mm genişliğindedir. Stilopodyum konik yapıdadır; her sırt kanadı arasında (1-2) ve karın tarafında 2-8 vitta bulunur.

Çiçeklenme dönemi: Mayıs-Haziran.

Yetiştirme Ortamı ve Yükseklik: Taşlık ve kayalık alanlar, 1050-2900 m

Tehlike kategorisi: LC. Geçmişteki yayılışına göre şu an popülasyonları büyük tahribata uğramış olsa da hala iyi ve geniş yayılış gösteren popülasyonların varlığından dolayı yakın gelecekte en az endişe verici durumdadır.

Yayılış Alanı ve Fitocoğrafik Bölgesi: Türkiye, İran ve Kafkasya bölgesinde yayılır. İran-Turan elementi³².



Şekil 2-4: *F. orientalis*'in Türkiye'deki yayılışı



Şekil 2-5: *F. orientalis* doğadaki görüntüsü.



Şekil 2-6: *F. orientalis* doğal yetişme alanı, Malatya, Çelikhan Yolu.

Ferula orientalis, ülkemizde, Erzurum, Malatya, Elâzığ, Bayburt, Ağrı, Artvin, Muş, Hakkâri bölgelerinde yayılış göstermektedir^{27,32}

2.1.3. Kimyasal Bilgiler

Ferula türlerinden izole edilen maddelere **Tablo 2-1**'de detaylı bir biçimde yer verilmiştir.

Tablo 2-1: *Ferula* türlerinden izole edilen saf bileşikler

Tür	Kullanılan kısım	Elde edilen bileşik	Sitotoksisite-Antimikrobiyal Aktivite	Kaynakça
Seskiterpen türevleri:				
<i>F. sinaica</i>	Kök, diklorometan ekstresi	Samarcandone, isosamarcandin, jaeschkeanadiol p-anisate esteri, jaeschkeanadiol	-	36

vanillate, lancesotriol p-
hydroxybenzoate esteri,
fercomin, bornane, 4,8-
dihydroxy-6-
vanilloyloxydauc-9- ene,
karatavicinol, 6,7-
dihydroxykaratavicinol, 14-
hydroxy-dauc-4-ene

Kumarin türevleri:

37

F. sumbul

Kök, metanol
ekstresi

Fesumtuorin A, fesumtuorin
B, fesumtuorin C,
fesumtuorin D, fesumtuorin
E, fesumtuorin F,
fesumtuorin G, fesumtuorin
H, oxypeucedanin hydrate,
heraclenol, oxypeucedanin,
oxypeucedanin methnolate,
heraclenin, heraclenol 3'-me
ester, pranferol, imperotin,
pabuferol, xanthoxol,
xanthotoxin, osthol,
auraptenol, meranzin
hydrate, conferol, conferone

Anti-HIV

Seskiterpen kumarin:

38,39

*F.
sinkiagensis*

Meyveler/
tohumları,
diklorometan
ekstresi

Sinkiangenorin D,
lehmannolol, lehmannolone,
episamarcandin, colladonin,
sinkiandone, fekrynol,
fekolone, feselol,
umbelliprenin, and
farnesiferol C,
sinkiangenorin F, 8-O-acetyl
sinkiangenorin F

AGS, K562 ve
HeLa hücre
hatlarına karşı
sitotoksiste.

<i>F. ferulaeoides</i>	Kök, etilasetat ekstresi	Kumarin türevleri: 2, 3-dihydro-7-hydroxy-2R, 3R-dimethyl-2-[4, 8-dimethyl-3(E), 7-nonadienyl]-furo[3, 2-c]coumarin (DAW22), 2, 3-dihydro-7-hydroxy-2S, 3R-dimethyl-2-[4, 8-dimethyl-3(E), 7-nonadien-6-onyl]-furo[3, 2-c]coumarin, 2, 3-dihydro-7-hydroxy-2S, 3R*-dimethyl-2-[4-methyl-5-(4-methyl-2-furyl)-3(E)-pentenyl]-furo[3, 2-c]coumarin, 2, 3-dihydro-7-hydroxy-2R, 3R-dimethyl-2-[4-methyl-5-(4-methyl-2-furyl)-3(E)-pentenyl]-furo[3, 2-c]coumarin, 2, 3-dihydro-7-methoxy-2S, 3R-dimethyl-2-[4, 8-dimethyl-3(E), 7-nonadienyl]-furo[3, 2-c]coumarin, 2, 3-dihydro-7-methoxy-2R, 3R-dimethyl-2-[4, 8-dimethyl-3(E), 7-nonadienyl]-furo[3, 2-c]coumarin, 2, 3-dihydro-7-methoxy-2S, 3R-dimethyl-2-[4, 8-dimethyl-3(E), 7-nonadien-6-onyl]-furo[3, 2-c]coumarin, 2, 3-dihydro-7-methoxy-2S, 3R-dimethyl-2-[4-methyl-5-(4-methyl-2-	DAW22 üzerinde C6 glioma hücre hattına karşı sitotoksiste
------------------------	--------------------------------	---	---

		furyl)-3(E)-pentenyl]-furo[3,2-c]coumarin		
<i>F. lutea</i>	-	Dihydrofuranocoumarins: (-)-5-hydroxyprantschimgin, (-)-5-hydroxydeltoin, (-)-prantschimgin, (-)-deltoin ,psoralen, xanthotoxin, umbelliferone Diğer: caffeic acid, β -sitosterol, stigmasterol	HT-29 ve HCT 116 hücre hatlarına karşı sitotoksikite	42
<i>F. assa-foeida</i>	Reçinenin alkollü ekstresi. Kök, etanol ekstresi.	Seskitерpen ve kumarin türevleri: Galbanic acid, karatavicinol, umbelliprenin, farnesiferol B, farnesiferol C Feselol, samarcandin	A549, SK-OV-3, SK-MEL-2, HCT-15 kanser hücre hatlarına karşı sitotoksikite.	43,44
<i>F. szowitsiana</i>	Kök, aseton ekstresi	Seskitерpen kumarin türevleri: Farnesiferol C, microlobin. szowitsiacoumarin A, szowitsiacoumarin B, 2-epihelmanticine, auraptene, umbelliprenin, galbanic acid, methyl galbanate, farnesiferol B, farnesiferol C, persicasulfide A	MCF-7, HeLa ve KYSE kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite. Leishmania majör parazitime karşı antiparazitik aktivite.	45,46
<i>F. pseudalliacea</i>	Kök, hekzan ekstresi	Seskitерpen ve seskitерpen kumarin türevleri: Sanandajin, farnesiferol B, kamolonol acetate	HeLa hücre hattına karşı sirtotoksik aktivite.	47

Seskiterpen kumarin

10

türevleri: samarcandin COLO205,
 acetate, deacetylkellerin, HCT116, UO31,
 kellerin, ferukrin, ferukrin A498 hücre
 acetate, ferukrinone, hatlarına karşı
 fepaldin, colladonin, sitotoksisite
 badrakemin, badrakemin
 acetate, badrakemone,
 conferol, gummosin,
 gummosin acetate,
 mogoltadone, farnesiferol A,
 farnesiferol A acetate,
 farnesiferol B, kopeolin,
 galbanic acid, kamolone,
 umbelliprenin, 10',11'-
 epoxyumbelliprenin,
 karatavikin, karatavicinol,
 10'-acetylkaratavicinol, 2-
 epihelmanticine, laserine,
 crocatone, falcarindiol,
 persicasulphide A,
 persicasulphide C, turcicanol
 A, turcicanol A acetate,
 turcicanol B, turcica ketone,
 11'-dehydrokaratavicinol,
 galbanaldehyde,
 turcicasulphide

*F. turcica*Kök,
diklorometan**Seskiterpen türevi:**

MCF7, TCC

48-51

Ferutinin, ferovinal,

kanser hücre

ferovinal, ferosin

hatlarına karşı

Monoterpen türevi:

sitotoksisite.

Stylosin, tschimgine

*F. ovina*Kök,
diklorometan
ekstresi

<i>F. drudeana</i>	Kök, Petrol eteri, diklorometan ,metanol ekstresi	Seskitерpen kumarin türevleri: Feselol, samarcandin, 3'-O-acetyl samarcandin Diğer bileşikler: Apigenin-7-glucoside, hispidulin-7-glucoside, luteolin-7-glucoside, 4,5-dicaffeoylquinic acid, cynarine, dicaffeoylquinic acid derivatives, 5-p-coumaroylquinic acid, chlorogenic acid,	Antimikrobiyal, aktivite.	52-54
<i>F. huber-morathii</i>	Kök, diklorometan ve metanol ekstresi	Seskitерpen kumarin türevleri: Conferone, conferol, feselol, badrakemone, mogoltadone, farnesiferol A, farnesiferol A acetate, gummosin, ferukrin, ferukrin acetate, deacetylkellerin, kellerin, samarcandone, samarcandin, samarcandin acetate	COLO 205, K-562, MCF-7 hücre hatlarına karşı sitotoksiste.	54,55
<i>F. orientalis</i>	Kök, metanol, su ekstreleri Toprak üstü kısmıları, hekzan, aseton,	Fenolik asitler: Gentisic acid, chlorogenic acid,caffeic acid, p-coumaric acid, protocatechuic acid, gallic acid, salicylic acid, 4-hydroxybenzoate Flavon, Flavanon ve Flavanol türevleri:	-	56-58

	metanol-su ekstresi	Diosmin, apigenin, luteolin- 7-glucoside, apigenin-7- <i>O</i> - glucoside, tangeretin, baicalin, gardenin-B, hesperidin, quercetin, morin, rutin		
		Daukan esteri:	-	25
		Jaeschkeanadiol, p-hydroxy benzoate, jaeschkeanadiol		
<i>F. orientalis</i> var. <i>orientalis</i>	Kök, benzen ekstresi	vanillate, epoxyjaeschkeanadiol, p- hydroxy benzoate, lancerodiol, p- hydroxybenzoate		
		Seskiterpen türevleri:	COLO320-HSR, LS174 MCF-7	
		ferulenol, ferchromone		
		Daukan esteri: 14- <i>o</i> - hydroxycinnamoyloxy)- dauc-4,8-diene, 2 <i>a</i> -acetyl-6 <i>a</i> - (benzoly) jaeschkenadiol, 2	hücre hatlarına karşı sitotoksiste.	59-63
<i>F. communis</i>	Kök, petrol eteri, diklorometan , metanol ekstresi	a-acetyl-6 a-(benzoyl) jaeschkenadiol, ferutinin, 2 <i>a</i> - hydroxyferutidin, ferutidin, siol anisate, lapiferin, jaeskeanadiol, jaeskeanadiol benzoate		
		Kumarin türevleri:		
		Ferprenin, 4- hydroxycoumarin ve 5 adet ferulenol türevi kumarin yapılı bileşik		

Meyve ve yapraklar, metanol, etanol, etil asetat, diklorometan, kloroform ekstresi	Seskiterpen türevleri: 1-oxojaeskeanadiol 5(<i>O</i>)-angeloyl esteri, 1-oxojaeskeanadiol isovaleroyl esteri, ferutidin, jaeskeanadiol angelate esteri, webbiol angelate esteri, 8α-hydroxyjaeskeanadiol bis-angelate esteri Fenolik bileşikler: Gallic acid, caffeic acid, catechin, 4-hydroxybenzoic acid, catechin hydrate, succinic acid, syringic acid, 3-hydroxybenzoic acid, naringin, cinnamic acid, ferulic acid, p-coumaric acid, sinapic acid, quercetin 3-<i>O</i>-β-D-glucoside, rutin, phytol, 1,3,4,5 tetrahydroxycyclohexanecarboxylic acid	Antimikrobiyal aktivite.	64-66
<i>F. communis</i> subsp. <i>communis</i>	Daukan esterleri: 3,4-methylenedioxy-5-hydroxy-propiophenone, jaeschkeanadiol 6-(p-anisic acid) esteri dahil 22 madde Diğer: Fercoperol	-	16,67

		Daukan esterleri: des-oxodehydrolaserpitine, fercomin, laserine, 14-p-anisoyloxy-dauc-4,8-diene, acetyltingitanol, acetyl-desoxodehy-	-	68-70
<i>F. tingtiana</i>	Kök, benzen, petrol eteri ekstresi	drolaserpitine, 4-B-hydroxy-6-a-p-hydroxybenzoyloxy-10-a-angeloyloxydauc-8-ene		
		Seskiterpen Kumarin türevleri: colladonin, isosamarcandin angelate, feselol, latifolon		
		Seeskiterpen esterleri: tingitanol, acetyltingitanol		
		Kumarin türevleri: aurapten, umbelliprenin, farnesiferol A, badrakemon, methyl galbanate, galbanic acid, feselol, mogoltacin, konferon ve ferukrinon	Kemoprotektif	71
<i>F. flabelliloba</i>	Kök, diklorometan ekstresi			
		Kumarin türevleri: (-)-5(OH)-prantschimgin/deltoidin, psoralen, xanthotoxin, (-)-prantschimgin, umbelliferone	HCT 116, HT-29. MT-4, K562, ATCC6538P	42
<i>F. lutea</i>		Diğer: caffeic acid, β -sitosterol, stigmasterol	hücre hatlarına karşı sitotoksikite.	
		Seskiterpen türevleri: tunetanin A ve tunetacoumarin A	HT-29 ve HCT insan kolon kanseri	72
<i>F. tunetana</i>	Kök, metanol ekstresi	Diğer: 13-hydroxyfeselol, 3-angeloxycoladin coladin,	hücrelerine karşı sitotoksikite.	

		coladonin, isosmarcandin, umbelliprenin, propiophenon e, β -sitosterol, stigmasterol.		
<i>F. rigidula</i>	Kök, benzen, diklorometan ekstresi	Seskiterpen türevleri: torosol diangelate, 13- vanillooxyloxydaucol, jaeschkeanadiolt-cinnamate, jaeschkeanadiol p- acetoxycoumarate, epoxy jaeschkeanadiol t-cinnamate, lancerodiol t-cinnamate, lancerodiol p-coumarate, lancerotriol 6-vanillate, isolancerotriol 6-vanillate, 2- epihelmanticine, 4b,8a- dihydroxy-6a- vanilloxyloxydauc-9-ene, 4b,8b-dihydroxy-6a- vanilloxyloxydauc-9-ene, bornyl vanillate (chimganin), tovarol vanillate (chimganidine), bornyl p- hydroxybenzoate, tovarol p- hydroxybenzoate, shiromodiol p- hydroxybenzoate, shiromodiol vannilate	-	73,74
<i>F. halophila</i>	Toprak üstü kısımları, aseton, kloroform, metanol ekstreleri	Fenolik bileşikler: methyl cinnamate, ferulic acid, methoxycinnamic acid isomer	-	75

<i>F. caspica</i>	Kök, diklorometan ekstresi	Seskitерpen türevleri: Kayserin A, kayserin B, 8'- <i>epi</i> -kayserin B angelate, 3- <i>epi</i> -ferulin D, ferulin D, 7- desmethylferulin D, colladonin, isosamarcandin, farnesyl furanocoumarin derivative (FFC) 1-(3'- nerolidyl)-4,6-dihydroxy acetophenone (NDHAP), 1- hydroxy-1-(1'-farnesyl)-4,6- dihydroxy acetophenone (HFDHAP).	COLO 205, MCF-7, ve K- 562 hücre hatlarına karşı sitotoksisite	76
<i>F. haussknechtii</i>	Kök, n- hekzan, diklorometan , metanol ekstresi	Seskitерpen Türevleri: ferutinin, lancerotriol 6-(p- hydroxybenzoate), Hawraman 8-p- hydroxybenzoyl-tovarol chimganin, chimgin. Humulen türevi seskitерpenler: Fervanol benzoate, fervanol p-hydroxybenzoate, fervanol vannilate, kurubash aldehyde benzoate, kurubash aldehyde vannilate, kurubashic acid angelate, kurubashic acid benzoate, 1 β ,10 α -epoxy kurubashic acid angelate, 1 β ,10 α -epoxy kurubashic acid benzoate, 1 α ,10 α -epoxy kurubashic acid benzoate	Antibakteriyal aktivite.	77,78

		Humulen türevi	-	74
		seskiterpenler:		
<i>F. parva</i>	Kök, diklorometan ekstresi	Fervanol, fervanol vanillate, fervanol p- hydroxybenzoate, norketofervanol vanillate, kurubashic acid angelate, kurubashic acid tiglate, 1 α ,10 β -epoxy kurubashic acid vanillate, 1 β ,10 α -epoxy kurubashic vanillate		
		Seskiterpen türevleri:	HL60, K4562, DA1-3b p210 BCR-ABL hücre hatlarına karşı sitotoksisite.	79-81
<i>F. elaeochytris</i>	Kök, metanol, dietil eter ekstresi	6-anthraniloyl jaeschkeanadiol (elaechytrin A), 4 β - hydroxy-6 α -(p- hydroxybenzoyloxy) dauc-9- ene (elaechytrin B), 6- angeloyl jaeschkeanadiol, 6- salicyloyl jaeschkeanadiol, jaeschkeanadiol, teferidin, teferin, ferutidin, ferutinin, 6- (p- hydroxybenzoyl)epoxyjaesch keanadiol, 6-(p- hydroxybenzoyl)lancerotriol, Diğer: 5-caffeoylquinic acid, 1,5-dicaffeoylquinic acid , 3- Hydroxy-4,5- methylenedioxypropio pheno ne, sandrosaponin IX, khusinol, β -ionone		
<i>F. lycia</i>	Kök, petrol ekstresi	Seskiterpen türevleri:	K562R, DA1-3b p210, CML	82

		Lyciferin A, lyciferin B, lyciferin C, lyciferin D, lyciferin E ve diğer humulen türevleri	hücre hatlarına karşı sitotoksiste.
		Seskiterpen türevleri:	83,84
<i>F. hermonis</i>	Kök, etanol ekstresi	Ferutinin, teferdin, teferin, jaeschkeanadiol (ferutanol), jaeschkeanadiol benzoate (teferidin), jaeschkeanadiol angelate	

***Ferula* Türleri Üzerindeki Kanser Çalışmaları**

Ferula cinsine ait taksonların eski çağlardan beri hem tıbbi hem de gıda olarak kullanımının yanı sıra, eski Yunan sanatında ve Yunan mitolojisinde çeşitli şekillerde rastlanmıştır. Milattan önce kullanılmakta olan eski Yunan paralarında *Ferula communis* resimleri görülmüştür, tüm bunlar doğrultusunda cinsin çok eski tarihlerden beri kullanıldığı anlaşılmıştır ³².

Ferula kök ekstreleri ve fraksiyonlarının antikanser aktiviteleri üzerinde yürütülen birçok farklı araştırma literatürde kayıtlıdır. Li ve ark. yapmış olduğu farklı çalışmalarda *F. sinkiangensis* ekstrelerinden elde edilen seskiterpen kumarin türevlerinin HeLa ve AGS kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik etkisi gösterilmiştir ^{38,39}. Isaka ve ark. *F. feruloides* ekstrelerinin üç farklı hücre hattına karşı (HepG2, MCF-7, C6) karşı yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir ⁴⁰. MCF-7 hücreleri üzerine yapılan bir diğer çalışmada ise; *F. communis* ekstresinin yüksek konsantrasyonları, bu hücrelerinin kontrolsüz büyümesinde antiproliferatif gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, sitotoksitenin sağlıklı hücrelerden ziyade özellikle kanser hücre hatlarında selektif etki gösterdiği de belirtilmiştir ⁸⁵.

Dastan ve ark. yaptıkları çeşitli çalışmalarda *F. pseudalliacea* ekstrelerinden izole edilen çeşitli bileşiklerin sitotoksitesine bakmış olup, bunlardan sanandajin isimli molekül HeLa kanser hücre hattına karşı en yüksek sitotoksik etkiyi göstermiştir⁴⁷. Zang ve ark. *F. ferulaeoides* (Steud.) Korov. ile yaptıkları çalışmada, bitkiden izole edilen DAW22 kodlu bileşiğin *in vitro* anti-proliferatif aktivitesini ve C6 glioma hücrelerinde DAW22'nin neden olduğu hücre ölümünün mekanizmalarını değerlendirmek üzere bir

çalışma yapmış, ve çalışma sonucunda DAW22'nin C6 glioma hücrelerinde hücre büyümesini zamana ve konsantrasyona bağlı bir şekilde inhibe ettiğini ve apoptozu indüklediğini ilk kez gösterilmiştir ⁴¹. Aldaghi ve ark. *F. szowitsiana*'dan seskiterpen kumarin yapılı olan farnesiferol C ve mikrolabin isimli iki adet madde izole etmiş ve bu maddelerin, Bcl-2 proteinine kıyasla Bax proteinine daha fazla bağlanma afinitesine sahip olduğunu göstermiştir. Bu bileşiklerin, Bax/Bcl-2 ve kaspaz yollarını modüle ederek apoptozu indükleyebileceği öne sürülmüştür ⁴⁵. Gholami ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *F. szowitsiana*'dan izole edilen umbelliprenin bileşiğinin kaspaz aracılı programlanmış hücre ölümü ile Jurkat hücrelerinde apoptozu indüklediğini gösterilmiştir ⁸⁶. Ryu ve ark. *F. asafoida* L. 'dan izole edilen farnesiferol C'nin birçok farklı insan tümörünü A549, SK- OV-3 (insan ovaryum kanser hücre hattı), SK-MEL-2 (insan melanoma kanser hücre hattı) inhibe ettiğini göstermiştir⁴³. Elde edilen bu veriler, izole edilen *Ferula* seskiterpenleri arasında, daukan türevlerini, kumarinleri potansiyel antiproliferatif ve antikanser bileşikler olarak öne çıkarmaktadır.

Yapılan bir çalışmada *F. communis* ve *F. arrigonii*'den izole edilen daukan ester türevi bileşiklerin WiDr, COLO320-HSR ve LS174 kolon kanseri hücrelerinin büyümesini doza bağımlı bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. 72 saatlik tedaviden sonra hesaplanan %50'lik inhibitör dozları, bileşiklerin antiproliferatif kapasitesinin azalan sırada olduğunu ortaya koymuştur: ferutinin > 2 α -OH-ferutidin > ferutidin > siol anisat > lapiferin > jaeskeanadiol. Ayrıca çalışma sonucunda bu gözlemler, *Ferula* daukan esterlerinin hücresel metabolik mekanizmasını rastgele bozan spesifik olmayan toksinler olarak hareket etmediğini, bunun yerine spesifik metabolik yollarla etkileşime girerek hareket ettiğini göstermektedir ⁶⁰.

İran'da yetişen *F. flabelliloba* ve *F. badrakema* türlerinden hazırlanan diklorometan ekstresi ile yapılan bir çalışmada, terpenik yapıdaki auraptene ve umbelliprenin, farnesiferol A, badrakemon, methyl galbanate, galbanic acid, feselol, mogoltacin, conferone ve ferukrinon bileşikleri izole edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, prenile yapıdaki kumarinlerden auraptene ve umbellipreninin, çeşitli karsinogenez test sistemlerinde (Raji hücreleri (EBV üretmeyen tip) ve EBV genomu taşıyan insan lenfoblastoid hücrelerine karşı) değerli anti-tümör destekleyici ajanlar olabileceğini göstermiştir ⁷¹.

Türkiye’de yetişen çeşitli *Ferula* türlerinin içerisindeki ferutinin miktarı ve buna bağlı olarak PC-3 prostat kanseri hücresine karşı sitotoksik aktivitesi incelenmiştir. Yapılan çalışmada *F. communis* subsp. *communis*, *F. drudeana*, *F. duranii*, *F. elaeochytris*, *F. halophila*, *F. huber-morathii*, *F. lycia*, *F. orientalis*, *F. rigidula*, *F. szowitsiana*, *F. tenuissima*, *F. tingitana* türlerinin kloroform ve *n*-hekzan ekstraktları incelenmiş ve sonuç olarak bir daukan esteri olan ferutinin miktarı en fazla *F. tenuissima* ve *F. halophila* türlerinde çıkmıştır. Sitotoksik aktivite sonuçlarında ise en iyi aktiviteyi *F. drudeana* ve *F. elaeochytris* göstermiştir. Bu durum, PC-3 hücrelerine karşı olan aktivitenin ferutinin miktarından bağımsız olduğunu ve aktivitenin bitki içerisinde yer alan diğer sekonder bileşiklerden kaynakladığını göstermiştir⁸⁷.

Tunus’ta yetişen *F. lutea* türü üzerine yapılan çalışmada, kök metanol ekstraktlarından izole edilen maddelerin sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Sonuçlar, karışım halde izole edilen furanokumarin yapıları bileşiğin ((-)-5-hydroxyprantschimgin ve (-)-5-hydroxy- deltoin) sırasıyla HT-29 ve HCT 116 hücre hatlarına karşı 0.29 ± 0.05 ve $1.61 \pm 0.57 \mu\text{M}$ ’lik IC_{50} değerleriyle izole edilen diğer kumarin türevlerine ((-)-prantschimgin, (-)-deltoin, psoralen, xanthotoxin, umbelliferone) kıyasla, daha yüksek sitotoksik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir⁴².

Kuran ve arkadaşları (2024) tarafından Türkiye’de yetişen *F. caspica* köklerinden hazırlanan diklorometan ekstresinden toplam 11 adet seskiterpen türevi bileşik izole edilmiştir. Bu bileşiklerin sitotoksitesisi COLO 205, K-562, ve MCF-7 hücre hatlarına karşı denenmiştir ve deney sonuçlarında, 1-hydroxy-1-(1'-farnesyl)-4,6-dihydroxyacetophenone (HFDHAP), 3-*epi*-ferulin D (3EFD), ve 7-desmethylferulin D (7DMFD) isimli maddelerin aktif olduğu gözlenmiştir⁷⁶.

Alkhatib ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, Türkiye’den toplanan *F. elaeochytris* köklerinden hazırlanan metanol ekstreden toplamda 10 tane seskiterpen türevi madde izole edilmiştir, bunlar sırasıyla; 6-antraniloljaeschkeanadiol (elaechytrin A), 4 β -hydroxy-6 α -(p- hydroxybenzoyloxy) dauc-9-en (elaechytrin B), 6-anjeloljaeschkeanadiol, teferidin, ferutinin, 6-(p- hydroxybenzoyloxy) epoksijaeschkeanadiol, 6-(p- hydroxybenzoyloxy) lancerotriol, 5-caffeoylquinic acid, 1,5-dicaffeoylquinic acid ve sandrosaponin IX olarak tanımlanmıştır. Tüm bileşiklerin sitotoksik aktiviteleri, K562R (imatinib-dirençli) insan kronik miyeloid lösemi hücre hattı ve DA1-3b/M2BCR-ABL (dasatinib-dirençli) fare lösemi hücre hattı üzerinde

araştırılmıştır. Elaeochytrin A, her iki hücre hattında da en aktif bileşik olarak bulunmuştur ($IC_{50} = 12,4$ ve $7,8 \mu M$, sırasıyla). Ayrıca direnç göstermeyen insan promiyelositik lösemi hücrelerinde (HL60, $IC_{50} = 13,1 \mu M$) test edilmiş ve normal periferik kan mononükleer hücrelerine $100 \mu M$ 'ye kadar toksik olmadığı gözlemlenmiştir⁷⁹.

Deveci ve arkadaşları, *F. elaeochytris* bitkisinden hazırladıkları hekzan, aseton, metanol ve su ekstralarının DLD-1 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkilerini *in vitro* olarak incelemiştir. Çalışma sonucunda, metanol ekstresi, IC_{50} : $67.93 \pm 0.12 \mu g/mL$ değeri ile diğer ekstralara kıyasla daha yüksek sitotoksik etki göstermiştir⁸⁸.

Yapılan bir çalışmada, *F. lycia*'nın köklerinden hazırlanan ekstralardan, beş adet yeni juniferol esteri ve altı adet bilinen humulen türevi izole edilmiştir. Meyvelerden hazırlanan ekstrelerden ise, iki adet bilinen germakren esteri de izole edilmiştir. İzole edilen tüm bileşikler, imatinib ve dasatinib dirençli bir fare hücre hattı (DA1-3b/M2^{BCR-ABL}) ve imatinib dirençli bir insan hücre hattı (K562R) dahil olmak üzere dirençli kronik miyeloid lösemi (CML) hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri açısından *in vitro* olarak test edilmiştir. Deney sonucunda bazı bileşikler, düşük mikromolar aralıkta IC_{50} değerleriyle seçici aktivite göstererek potansiyel antikanser özellikleri göstermiştir⁸².

Toksisite Çalışmaları

Zucca ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış olduğu çalışmada, zehirli ve zehirsiz iki *Ferula communis* kemotipinden ekstre edilen iki polifenol oksidaz (PPO) enziminin biyokimyasal özelliklerini incelenmiştir. Enzimler, özellikle substratlara özgüllükleri ve yaygın PPO inhibitörlerine yanıtları açısından farklı davranışlar göstermiştir. Her iki PPO tipi de 6- ve 7-hydroxycoumarin'i substrat olarak kullanamamış, ancak 6,7- ve 7,8-dihydroxycoumarin'e karşı belirgin bir özgüllük göstermiştir. Özellikle denatürasyon kinetikleri açısından, aktivasyon enerjisi ve denatürasyon enerjisi iki PPO tipi arasında önemli farklılıklar ortaya koymuştur. Bu bulgular, her bir kemotipin bileşim ve toksisitesinde bu PPO farklılıklarının rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır⁸⁹.

Louvet ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu çalışmada da benzer olarak, *Ferula communis*'in iki ayırt edilebilir kemotipi tanımlanmıştır: başlıca bileşenleri daukan esterleri olan "zehirsiz" kemotip ve ferulenol ve ferprenin gibi prenilleşmiş kumarinler içeren "zehirli" kemotip olarak tanımlanmıştır. Ferulenol ve ferprenin, antivitamin K

moleküllerin türevleridir. Antivitamin K molekülleri, vitamin K'nın geri dönüşümünde kritik bir enzim olan VKORC1'i spesifik olarak inhibe eder ve bu enzim, pıhtılaşma faktörleri II, VII, IX ve X'in aktivasyonunda rol alır. Ferulenolün VKORC1 üzerindeki inhibe edici etkisi sıçanlarda gösterilmişken, *F. communis*'e maruz kalan türlerde aynı etki gözlemlenmemiştir; *in vivo* çalışmalar, hayvan türleri arasında ferulenole duyarlılık farklılıkları olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, ferpreninin VKORC1 üzerindeki inhibe edici etkisi daha önce hiç gösterilmemiştir. Çalışmanın sonucunda, *F. communis*'e maruz kalan farklı türlerde ferulenol ve ferpreninin VKORC1 üzerindeki inhibe edici etkilerini karşılaştırılmıştır. Her tür için karaciğer mikrozomlarından vitamin K epoksit aktivitesi değerlendirilmiş ve ferulenol ve ferpreninin inhibe edici etkisi karakterize edilmiştir. Ferulenol ve ferpreninin, analiz edilen tüm türlerin VKORC1'ini inhibe edebildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, ferulenol ve ferprenine karşı duyarlılık türler arasında farklılık göstermiştir, bu da *F. communis*'in "zehirli" kemotiplerine karşı farklı bir duyarlılık olduğunu araştırmacılara düşündürmüştür ⁹⁰.

F. halophila'dan elde edilen aseton, kloroform ve metanol ekstraları ile yapılan bir çalışmada, bu ekstraların fenolik bileşik profilleri ve mutajenik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Ekstrelerinin toksik olmayan dozları, üç çözücü ekstresi için 5000, 2500 ve 1000 µg/plaka olarak belirlenmiş ve mutajenite Ames testi (*Salmonella*(S9) /mikrozom testi) ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, metanol ekstresi hem S9 karışımının varlığında hem de yokluğunda TA98 için hiçbir antimutajenite göstermemiştir. Kloroform ekstresi değerlendirildiğinde, sadece 5000 µg/plaka dozunda ekstrenin S9 karışımı olmayan TA98 suşu için %42 oranında 4-NPDA'ya (4-nitro-O-phenylenediamine) karşı güçlü antimutajenite gösterdiği gözlemlenmiştir. 2500 µg kloroform ekstresi/plaka konsantrasyonunda orta düzeyde antimutajenik etki (%37 inhibisyon oranı) gözlemlenirken 1000 µg kloroform ekstre/plaka dozunda antimutajenik etki kaydedilmemiştir. *F. halophila*'nın aseton ekstresi, tüm test dozlarında (S9 olmadan) sırasıyla %36, %27 ve %29 inhibisyon oranlarıyla TA98 için 4-NPDA'ya karşı orta düzeyde antimutajenik etki göstermiştir ⁷⁵.

Diğer Aktiviteler:

Antimikrobiyal Aktivite

F. communis toprak üstü (FcA) ve köklerinde (FcR) ayrı olarak hekzan ekstresi hazırlanmış ve bunlardan üç daukan seskiterpen (acetoxyferutinin, oxojaeskeanadiolyl

anise, fertidin) ve bir kumarin (ferulenol) türevi izole edilmiştir. Ekstrelerin biyolojik aktiviteleri, *Botryotinia fuckeliana*, *Penicillium digitatum*, *P. expansum*, *Monilinia laxa*, *M. fructigena* ve *Aspergillus* spp. üzerinde yapılan *in vitro* deneylerde incelenmiştir. Ekstreler, koloni büyümesi ve konidia gelişimi üzerinde değişen derecelerde antifungal aktivite göstermiştir. FcA ekstresi en az etkiyi gösterirken, FcR ekstresi, koloni büyümesi üzerinde fungitoksik bir etki gösterdi, ancak konidia gelişimini engelleyememiştir ⁹¹.

F. communis'ten izole edilen seskiterpen kumarin yapıları ferulenol, ferulenol asetat bileşiklerinin, İzonikotinik asit hidrazid (INH) ile kombinasyon halinde *M. tuberculosis* 'e karşı aktivitesi incelenmiştir. Ferulenol INH gücünde üç kat artışa yol açarak MİK'ini 10'dan 2,5 µg/mL'ye düşürmüştür. Bu sonuç, ferulenol'ün INH ile sinerjistik bir etkisinin olduğunu ancak, streptomisin veya amikasin ile test edildiğinde sinerjizm göstermediğini göstermiştir. Ferulenol asetat ise *M. tuberculosis* H37Rv'nin dirençli suşuna karşı etkisiz bulunmuştur⁹².

F. tingitana yaprak, çiçek, sap ve meyvelerinden hazırlanan metanol ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesi *E. coli* ATCC 8739, *S. enterica* ATCC 14028, *S. aureus* ATCC 6538 ve *C. albicans* ATCC 10231 suşlarına karşı değerlendirilmiştir. *F. tingitana*'dan hazırlanan tüm ekstraktların *C. albicans*'a karşı etkili bulunduğu gösterilmiştir (MİK = 1250 µg/mL). Saplarından hazırlanan ekstrenin *E. coli* 'e karşı 312,5 µg/mL MİK ile etkili olduğu; çiçek ekstresinin ise, *S. enterica* ve *C. albicans*'a karşı daha etkili olduğu gösterilmiştir. Meyve ekstresinin de yine *C. albicans* üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir ⁹³.

F. halophila su, metanol ve metanolden hazırlanan kloroform, etilasetat ve bütanol ekstraktlarının antimikrobiyal aktiviteleri, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) (klinik izolat), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus cereus* RSKK 1122, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 ve *Candida albicans* ATCC 10231'e karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Toprak üstü ve toprak altı kısımlarının kloroform ekstresinin Gram pozitif MRSA, *S. aureus*, *B. cereus* ve *B. subtilis*'e karşı inhibisyon gösterdiği gözlenmiştir. Ekstrelerin hiçbiri *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *E. faecalis*'e karşı aktif bulunmamıştır. Benzer şekilde, toprak üstü ve toprak altı kısımlarından hazırlanan ekstraktların *C. albicans*'a karşı inhibisyon edici özelliğinin olmadığı gözlenmiştir. Çalışma sonucunda alınan değerler, *Ferula*

halophila'nın ekstrelerinin antimikrobiyal aktivitesinin test edilen standartlardan daha düşük olduğunu göstermiştir ⁹⁴.

Doğan ve Duman (2021) tarafından yapılan çalışmada, *F. halophila*'dan elde edilen su ve metanol ekstrelerinin, insan solunum sinsityal virüsüne (HRSV, ATCC-VR-26) karşı antiviral aktivitesi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, metanol ekstresinin etkili olmadığı, su ekstresinin ise 50,69 µg/mL EK₅₀ (50% Etkin Konsantrasyon) ve 97,54 Seçicilik İndeksi (SI) değerleriyle yüksek anti-HRSV aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir ⁹⁵.

F. haussknechtii köklerinden elde edilen n-hekzan ve metanol ekstrelerinden maddeleri izole edilmiştir. Bu ekstrelerden biri yeni olmak üzere toplam beş madde izole edilmiştir, bunlar sırasıyla; hawraman 8-p-hydroxybenzoyl-tovarol, ferutinin, lancerotriol 6-(p-hydroxybenzoate), chimganin, chimgin olarak belirtilmiştir. Bu maddelerin antibakteriyal aktiviteleri çeşitli mikroorganizmalar tarafından test edilmiş, en yüksek aktivite *S. aureus*'a karşı gözlenirken, *Klebsiella. pnafumonia* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı orta derecede antibakteriyal aktivite gözlenmiştir. Yeni olarak tanımlanan hawraman 8-p-hydroxybenzoyl-tovarol maddesi ise en yüksek antibakteriyal aktiviteyi *Bacillus cereus*'a karşı göstermiştir ⁷⁷.

Tüfekçi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, *F. elaeochytris*'den hazırlanan kök ekstrelerinin antimikrobiyal ve anti-quorum sensing (QS; çoğunluğu algılama) aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışmada, *P. aeruginosa*, *Chromobacterium violaceum* ve *S. aureus* mikroorganizmalarına karşı aktivite denenmiştir. Çalışma sonucunda, ekstrenin bakteri üremesini baskılamadan piyosiyenin üretimini sırasıyla %60-82 oranlarında inhibe ettiği görülmüştür. Bu nedenle, *F. elaeochytris* ekstresinin antimikrobiyal ve anti-QS ajan olarak kullanılabileceği düşünülmüştür ⁹⁶.

F. lycia'nın toprak üstü kısımlarında elde edilen uçucu yağ ile yapılan çalışmada, *F. lycia* uçucu yağın majör maddeleri GC-MS analizi ile β -phellandrene (24.9%), α -pinene (23.1%), ve α -phellandrene (11.8%) olarak belirlenmiştir. *F. lycia* uçucu yağı, *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumonia*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* mikroorganizmalarına karşı test edilmiştir. Uçucu yağın, özellikle Gram-pozitif bakterilere (*S. aureus*) karşı önemli antimikrobiyal özellikler gösterdiği, Gram-negatif bakterilere ve mayalara karşı ise daha az etkinlik gösterdiği görülmüştür ⁹⁷.

Nöroprotektif Aktivite

Yapılan bir çalışmada, *F. assa-foetida*'dan hazırlanan ekstrelerin glutamat kaynaklı nörotoksisitede nöroprotektif etki gösterdiği gözlenmiştir. Ekstreler, G0G1 fazında hücre döngüsünün durması nedeniyle serebral granül nöronlarında antiapoptotik aktivite gösterir, *F. assa-foetida* ekstrelerinin nörolojik bozukluklar için tedavide düşünülebileceğini göstermiştir ⁹⁸.

Yoshino ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış olduğu çalışmada, *F. communis*'den üç adet farnesil yapılı kumarin türevi (Communiferulin A–C) ve ferkromon izole edilmiştir. Anti-nöroinflamatuvar bitki kaynaklı doğal ürünlere yönelik araştırmalarının bir parçası olarak izole edilen bu bileşiklerde, LPS ile uyarılan mikrogial hücrelerden IL-1 β üretimi üzerindeki inhibe edici etkileri açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda communiferulin A ve B ile ferkromonun, LPS ile uyarılan mikrogial hücrelerden IL-1 β üretimine karşı orta düzeyde inhibitör aktiviteler gösterdiği bulunmuştur ⁹⁹.

F. halophila'nın aseton ve kloroform ekstreleri AChE inhibasyonu açısından değerlendirildiğinde, yüksek derecede inhibitör aktivite gösterdiği gözlenmiştir. *F. halophila* ekstrelerinde yer alan ferulic acid bileşiğinin farklı *Ferula* türlerinde de bulunduğu ve AChE inhibitör özellikleriyle bilindiği bilinmektedir. Yapılan bu çalışmanın sonuçları da ekstrelerin aktivitelerinin başla ferulic acid olmak üzere ekstre içerisinde yer alan birçok diğer fenolik maddeden kaynaklanabileceği düşünülmüştür ⁷⁵. Aynı çalışmada, *F. halophila* ekstrelerinin *in vitro* metal iyonu şelatlama aktivitesini araştırılmış ve kloroform ekstresinin (32,07 mg EDTAE/g ekstre) güçlü bir metal iyonu şelatlama potansiyeli gösterdiği bulunmuştur. Kloroform ekstresinde HPLC ile tanımlanmış olan cinnamic acid türevlerinin metali iyonlarını şelatlayarak ve kolinesterazları inhibe ederek nöroprotektif etki gösterebileceği öne sürülmüştür ⁷⁵.

AChE inhibitörleri'nin Alzheimer başta olmak üzere birçok nörolojik hastalığın semptomatik tedavisinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu doğrultuda AChE inhibasyonu aktivitesi araştırması yapılan, *F. caspica*'nın toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol ekstresi, standart olarak kullanılan donepezil ile karşılaştırıldığında daha yüksek aktivite göstermiştir ¹⁰⁰.

F. tingitana'nın toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol ekstralarının antidiyabetik aktiviteleri Karakaya ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyon deneyinde, çiçek, sap ve meyve ekstraları enzime karşı etkisiz bulunmuş, yaprak ekstresi ise düşük derecede etki göstermiştir. Yapılan bütirilkolinesteraz inhibisyon deneyinde, hazırlanan ekstraların etki göstermediği gözlenmiştir ⁹³.

Babaei ve arkadaşlarının (2023) *F. haussknechtii*'den hazırlanan n-hekzan, etil asetat, metanol ve sulu-alkollü ekstraların asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz aktiviteleri Ellman yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Deney sonuçlarına göre; etil asetat ekstresi (IC_{50} : $64,5(\pm 5,5)$ $\mu\text{g/ml}$), metanol ekstresi (IC_{50} : $46,7 (\pm 4,1)$ $\mu\text{g/ml}$) ve sulu-alkollü ekstre (IC_{50} : $41,4 (\pm 8,5)$ $\mu\text{g/ml}$) AChE üzerinde kabul edilebilir inhibitör aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır ¹⁰¹.

F. haussknechtii köklerinin metanol ekstresi ile yapılan bir çalışmada, ekstreten Chimgin isimli etken madde izole edilmiş ve bu molekülün kantitatif analizi HPLC ile yapılmıştır. Chimgin bileşiğinin asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz (BChE) aktivitesi Ellman yöntemine göre yapılmıştır ve deney sonucunda chimgin'in IC_{50} değeri, 37,43 mM olarak ölçülmüştür. Chimgin'in afinitesi, deneyde standart olarak kullanılan Takrin (IC_{50} : 0,16 mM) ile karşılaştırıldığında orta dereceli olarak kabul edilmiştir. Chimgin'in BChE inhibitör aktivitesi zayıf olarak gösterilmiştir (%50 inhibisyon >100 mM)¹⁰².

F. elaeochoytris 'den hazırlanan hekzan, aseton, metanol ve su ekstralarının nörodejeneratif hastalıklarda önemli rol oynayan AChE ve BChE enzimlerinin inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan deneyler sonucunda, hekzan ekstresi her iki enzime karşı da en yüksek inhibisyon aktivitesini göstermiştir ¹⁰³.

F. longipedunculata'nın farklı kısımlarından (toprak üstü ve kök) ekstraların/fraksiyonlarının AChE/BuChE inhibitör aktiviteleri değerlendirildiği bir çalışmada, sulu ekstrenin ve sulu kalıntı fraksiyonu hariç tüm ekstraların ve fraksiyonlarının 12 μM 'den düşük konsantrasyonlarda BuChE enzimlerine karşı önemli derecede inhibisyon gösterdiği gözlenmiştir. *F. longipedunculata* kökünün hekzan fraksiyonu ise 20 $\mu\text{g/mL}$ 'de AChE'ye (%37,99) ve güçlü BuChE'ye (%81,66) karşı önemli derecede inhibisyon ile önemli antikolinesteraz aktiviteleri göstermiştir. Sonuçlara bakıldığında, *F. longipedunculata*'nın kök ekstresinin Alzheimer hastalığının tedavisinde

ve sentetik ilaçlara karşı etkili bir bitkisel alternatif olarak kullanılabileceği düşünülmektedir ¹⁰⁴.

Hepatoprotoktif Aktivite

2019 yılında yapılan bir çalışmada *F. communis* ekstresinin, CCl₄ (karbon tetraklorür) ile tedavi edilen sıçanlarda ALT, AST, GGT ve T-BIL'nin yüksek seviyelerinde önemli azalmalar ve GPx ve SOD seviyelerinde artış meydana getirdiği gözlenmiştir. *F. communis* ekstresi, özellikle 150 mg/kg dozunda hepatositlerde CCl₄ kaynaklı 8-OHdG oluşumunu ve kaspaz 3 aktivasyonunu önemli ölçüde azaltmıştır. Yapılan çalışma sonucunda, *F. communis*'in CCl₄ kaynaklı hepatotoksisteyi ve oksidatif hasarı hafifletmedeki potansiyel etkinliğini gösterilmiştir ¹⁰⁵.

Yıldız ve arkadaşları (2024), *F. elaeochytris* köklerinden hazırlanan metanol ekstresinin myoglobinürik akut böbrek yetmezliği (MARF) nedeniyle oluşan böbrek ve karaciğer hasarına karşı koruyucu ve iyileştirici etkilerini değerlendirmiştir. 8 gruba ayrılan sıçanlarda MARF modeli uygulanmış ve farklı dozlarda ekstre, modelden önce veya sonra verilmiştir. Deney sonucunda, ekstrenin böbrek ve karaciğer dokularındaki yapısal hasarları azalttığı ve koruyucu etkisinin, iyileştirici etkisinden daha güçlü olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle, *F. elaeochytris*'in, MARF kaynaklı organ hasarına karşı potansiyel bir koruyucu ajan olarak kullanılabileceği değerlendirilmiştir ¹⁰⁶.

Kardiyoprotektif Aktivite:

Macri ve arkadaşlarının (Macri ve ark. 2023) *F.communis* ekstreleri ile yapmış olduğu çalışmada ferutin'in açısından zengin- *Ferula communis* kök ekstresinin (FcFE) farklı konsantrasyonlarının H9C2 hücreleri üzerindeki etkilerini ve kardiyomiyositlerdeki antioksidan aktiviteleri değerlendirilmiştir. H9C2 hattında 0,25 µM konsantrasyonundaki FcFE, H₂O₂ (50 µM ve 250 µM) tarafından indüklenen ROS (reactive oxygen species) üretimini önemli ölçüde azalttığı ve ferutin'in 0,25 µM ve Doksorubisin (0,5 µM ve 1 µM) kombinasyonu ile birlikte tedavi edilen H9C2'nin hücre ölüm oranını kontrol seviyelerine kadar izlemiştir. Bu sonuçlar, FcFE'nin Doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisteye karşı koruma sağlayabileceğini göstermiştir. Bu doğal bileşiğin moleküler karakterizasyonunun artırılması, FcFE'nin düşük konsantrasyonlarda *in vivo* ve klinik çalışmalarda antrasiklinlerle birlikte kanser tedavisinde kalp hücrelerindeki yan etkileri önlemek amacıyla bir adjuvan olarak test edilmesinin önünü açmıştır ¹⁰⁷.

Antioksidan Aktivite

Rahali ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (Rahali ve ark. 2019), *F. communis* çiçeklerinden hazırlanan ekstrelerin, gövde ve yaprak ekstrelerine oranla daha yüksek toplam fenolik içerikle ilişkili en yüksek antioksidan kapasitelere sahiptir. RP-HPLC kullanılarak *F. communis* ekstrelerinin fenolik bileşiklerin tanımlanması, resorsinol, ferulic acid ve syringic acid kumarinle birlikte ana moleküller olduğunu ortaya koymuştur¹⁰⁸.

F. tingitana'nın toprak üstü kısımlarından ayrı ayrı hazırlanan (yaprak, çiçek, sap, meyve) ekstreler total fenolik bileşikleri ve antioksidan aktiviteleri yönüyle incelendiğinde, yaprak ekstrelerinin gallic acid eşdeğerindeki (μg GAE/mg ekstre) toplam fenol miktarının en yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Fenolik madde miktarının ölçülmesi sonucunda elde edilen veriler antioksidan etki deneylerinden elde edilen verilerle örtüşmüştür. Yaprak ekstresinin toplam fenolik içerik bakımından zengin olduğu için en güçlü antioksidan etkiye sahip olduğu çalışma sonucunda ortaya konmuştur. Yaprak ekstresini takiben *F. tingitana* çiçeklerinden hazırlanan ekstrenin total fenolik bileşik ve antioksidan aktivite açısından ikinci sırada geldiği gösterilmiş, çalışmanın sonucunda *F. tingitana*'nın yüksek antioksidan içeriği kanıtlanmıştır⁹³.

Ferula lutea kök metanol ekstresinden izole edilen çeşitli kumarin türevindeki maddelerin antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda karışım halinde izole edilmiş olan furanokumarin türevi bileşiğin ((-)-5-hydroxyprantschimgin ve (-)-5-hydroxy- deltoin), umbelliferon ve caffeic acid bileşiklerinin DPPH serbest radikal süpürücü, ABTS radikal monokasyonu, singlet oksijen ve hidrojen peroksit aktivitesi incelenmiştir. Deney sonuçlarında furanokumarin türevi bileşiğin orta derecede aktif olduğu, umbelliferon ve caffeic acid ise daha yüksek derecede antioksidan aktivite gösterdiği belirtilmiştir⁴².

Ferula orientalis etanol ekstresinin antioksidan aktivitesi DPPH radikal süpürücü aktivitesi, metal iyonları şelatlama aktivitesi ve total fenolik bileşik miktarı açısından değerlendirilmiştir. DPPH serbest radikal süpürücü aktivitesi için 50, 100 ve 250 $\mu\text{L}/\text{mL}$ konsantrasyonlarda IC_{50} değerleri sırasıyla 4.93, 181.50 ve 299.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ olarak gösterilmiştir. *F. orientalis* 250 μL konsantrasyonda en yüksek metal iyonlarını şelatlama aktivitesini (%51) göstermiştir. Bitkinin toplam fenolik madde miktarı sonuçları 51.115

± 4.86 GAE/kg (gallik asit eşdeğeri/kg) olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar *F. orientalis* etanol ekstresinin potansiyel bir doğal antioksidan kaynağı olduğunu göstermiştir ¹⁰⁹.

F. halophila'dan hazırlanan ekstrelerin antioksidan aktivite potansiyeli, DPPH ve ABTS, FRAP ve CUPRAC ve demir iyonu şelatlama analizlerini içeren bir dizi analiz kullanılarak test edilmiştir. Antioksidan aktivite deneylerinde pozitif kontrol için troloks eşdeğerleri kullanılmıştır, metal iyonu şelatlama analizi için ise EDTA referans bileşiği olarak kullanılmıştır. Ekstrelerin asetilkolinesteraz, bütirikolinesteraz, tirozinaz inhibisyonu aktiviteleri incelenmiştir. Kloroform ekstresi, kolinesterazların güçlü bir inhibitörü (sırasıyla AChE ve BChE'ye karşı 4,86 ve 6,13 mg GALAE/g) ve (32,07 mg EDTAE/g) güçlü metal iyonu şelatlama potansiyeli göstermiştir. Metanol ekstresi ise, tirozinaza (137,63 mg KAE/g) karşı güçlü inhibitör etki göstermiştir. Çalışma sonucunda metanol ekstresinin DPPH radikal süpürücü aktivitesi daha yüksekken, aseton ekstresinin ABTS radikalini aktif olarak süpürme aktivitesi daha yüksek çıkmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda, *F. halophila*'nın antioksidan aktivitesi kanıtlanmıştır ⁷⁵.

F. caspica ve *F. halophila* türlerinin toprak üstü ve kök kısımlarında hazırlanmış çeşitli ekstrelerin LC-MS ile fenolik bileşik profilleri incelenmiş ve antioksidan aktivitesi DPPH radikal süpürücü kapasite deneyi ile değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmanın sonuçları doğrultusunda en yüksek antioksidan aktivite metanol ekstrelerinde bulunmuştur. Her iki türün metanol ekstresinde de bulunan farklı kinik asit ve flavonoid türevi fenolik bileşiklerin bu aktiviteden sorumlu olabileceği düşünülmüştür ¹⁰⁰.

İran'da *F. hausknechtii* köklerinin metanol ekstresi ile yapılan bir çalışmada, ekstrede chimgin isimli etken madde izole edilmiş, bu molekülün kantitatif analizi HPLC ile yapılmıştır ve bu bileşiğin antioksidan aktivitesi DPPH deneyi ile test edilmiştir. Yapılan deney sonucunda chimgin, $IC_{50} \frac{1}{4} 0.20$ mM ile orta düzeyde DPPH radikal temizleme aktivitesi göstermiştir ¹⁰².

F. elaeochytris'den hazırlana hekzan, aseton ve metanol ekstrelerinin antioksidan ve antitirozinaz aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada ekstreleri total fenolik bileşik ve flavanoid içerikleri de incelenmiştir. *F. elaeochytris*'in metanol ($116,3 \pm 3,1$ µg/g) ve su ($69,4 \pm 1,3$ µg/g) ekstrelerinde majör fenolik bileşik olarak protocatchuic acid tespit edilmiştir. *F. elaeochytris*'in en yüksek toplam fenolik ve flavonoid içeriğine sahip metanol ve su ekstreleri, β -carotene–linoleic acid, DPPH•, ABTS•+, ve CUPRAC testlerinde en yüksek antioksidan aktiviteleri göstermiştir. Aynı çalışmada Deveci ve

arkadaşları *F. elaeochytris* ekstresinin anti-tirozinaz aktivitesini de incelemiş olur deney sonucunda aseton ve metanol ekstralarının orta derecede inhibisyon etkisinin bulunduğu gösterilmiştir ¹⁰³.

Uyar ve arkadaşlarının 2020 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, *F. elaeochytris* köklerinden hazırlanan ekstrenin streptozotosin (STZ) ile diyabet indüklenmiş sıçanlarda karaciğer, böbrek ve pankreas gibi organlarda oluşturulan oksidatif stres ve doku hasarına karşı koruyucu etkileri araştırılmıştır. Deney sonucunda *F. elaeochytris* ekstresi karaciğer, böbrek ve pankreas dokularını diyabetin neden olduğu hasara karşı korumuş ve histolojik olarak normal yapıyı geri kazandırmıştır, oksidatif stres seviyeleri (malondialdehit) azalırken, antioksidan savunma mekanizmaları desteklenmiştir. Bu nedenle, yapılan çalışma sonucunda *F. elaeochytris* ekstresinin diyabetin neden olduğu oksidatif stres ve doku hasarını azaltmada terapötik bir potansiyeli olduğu tespit edilmiştir ¹¹⁰.

Odabaşı Köse ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış olduğu çalışmada *F. lycia*'nın toprak üstü kısımlarında uçucu yağ elde edilmiş ve elde edilen uçucu yağın majör maddeleri GC-MS analizi ile β -phellandrene (24.9%), α -pinene (23.1%), ve α -phellandrene (11.8%) olarak belirlenmiştir. Uçucu yağın antioksidan aktivitesi DPPH metodu ile incelendiğinde orta derecede radikal süpürücü aktivitenin gözlemlendiği belirtilmiştir ⁹⁷.

F. longipedunculata kök ve meyvelerinden hazırlanan ekstraların en yüksek TP (toplam fenolik) içeriği ve antioksidan aktivitesi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, en düşük TP içeriği ve antioksidan aktivitenin bitkinin toprak üstü kısmında gözlemlendiği gösterilmiştir. Kökün etilasetat fraksiyonları (IC₅₀ 1/4 56,37±2,58lg/mL) TBA (Tiyobarbütirik Asit) deneyinde en yüksek antioksidan etkiyi göstermiştir ¹⁰⁴.

Göçeri ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, *F. longipedunculata*'nın kök, yeşil ve sap kısımlarındaki uçucu yağ ve yağ asitleri incelenmiş ve bunların analizleri GC-MS ve HPLC-TOF/MS ile gerçekleştirilmiştir. Bu kısımların antioksidan (DPPH yöntemi) aktiviteleri ve fitokimyasalların SARS-CoV-2 nükleokapsid proteinine karşı potansiyel bağlanma etkileri değerlendirilmiştir. Bitkinin kök kısmında, yağın majör bileşenleri olarak β -phellandrene (%53.46), ocimene (%6.79), 4-terpineol (%5.94) ve santalol (%5.03) tespit edilmiştir. HPLC-TOF/MS sonuçlarına göre köklerde vanillic acid (141.35 mg/kg), ferulic acid (126.19 mg/kg) ve 4-

hydroxybenzoic acid (119.92 mg/kg); yeşil kısımda quercetin-3- β -O-glycoside (1737.70 mg/kg), quercetin (531.35 mg/kg) ve ferulic acid (246.22 mg/kg); sap kısmında fumaric acid (2100.21 mg/kg), quercetin-3- β -O-glycoside (163.24 mg/kg) ve vanillic acid (57.59 mg/kg) tespit edilmiştir. Bitkinin tüm kısımlarının antioksidan aktivitesi BHT kontrolünden daha yüksek bulunmuştur. Silybinine, rutin ve neohesperidin, nükleotitlere kıyasla daha güçlü bir afinite göstermiştir. *In silico* analizlerde, fitokimyasalların çoğu, nükleotitlerin bağlandığı amino asitlerle güçlü hidrojen bağları ve elektrostatik etkiler aracılığıyla bağlanmıştır. Sonuçlar, bitkinin içerdiği farklı fitokimyasal bileşikler sayesinde antioksidan etkiler gösterdiğini ve SARS-CoV-2'ye karşı etkili olabileceğini ortaya koymuştur¹¹¹.

Soltani ve arkadaşlarının (Soltani ve ark., 2010) yaptığı bir çalışmada *F. szowitsiana* köklerinden izole edilen auraptin isimli molekülün *in vitro* kimyasal olarak oluşturulan DNA hasarını önlemede uygun bir ajan olabileceğini göstermiştir¹¹²

Antidiyabetik Aktivite

Belhan ve arkadaşlarının *F. rigidula* ekstresi ile yapmış olduğu çalışmada diyabetik sıçanlarda sperm profili, antioksidan parametreleri ve stereolojik profilinin ekstre ile tedavi sonucunda nasıl etkilendiğini araştırılmıştır. Kırk dokuz erkek sıçan üzerinde yapılan çalışmada sıçanlar rastgele olarak; kontrol grubu, diyabetik grup, diyabetik + *F. rigidula* ekstresi verilen grup 1, diyabetik + *F. rigidula* ekstresi verilen grup 2, diyabetik + glibenklamid grubu, *F. rigidula* grup 1 ve *F. rigidula* grup 2 olarak ayrılmıştır. Diyabetik grupta sperm sayısı, motilite, antioksidan parametreler, testosteron hormonu, germinal epitel hacmi ve germinal epitel yüksekliği azalırken, anormal sperm sayısı, malondialdehit seviyesi ve lümen hacmi artmıştır. Diyabetik sıçanlara *F. rigidula* ekstresi verildiğinde stereolojik bulguların kontrol grubu ile aynı seviyeye geldiği gözlenmiştir. Ayrıca biyokimyasal parametrelerde kontrol grubu değerlerine yaklaşan iyileşmeler olduğu belirlenmiştir. Özellikle, *F. rigidula* ekstresi tek başına uygulandığında, 1. grupta testosteron seviyeleri ve stereolojik bulgular iyileşmiş ve ek olarak, sperm parametrelerinde önemli iyileşmeler olduğu belirlenmiştir. Ancak, *F. rigidula* ekstresinin pozitif etkisinin düşük dozlarda (250 mg/kg) daha yüksek olduğu ve yüksek dozlarda (500 mg/kg) azaldığı belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, *F. rigidula* ekstresinin antioksidan bir role sahip olduğu ve erkek üreme sisteminde diyabetin neden olduğu sorunları hafifletmek için kullanabileceği öne sürülmüştür¹¹³.

Zengin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, *F. halophila*'nın aseton, kloroform ve metanol ekstrelerinin diyabet tip II ile ilişkili enzimler üzerindeki inhibitör etkisi α -glukozidaz ve α -amilaza karşı temel enzim inhibisyon aktivitesi ile değerlendirilmiştir. Metanol ekstresinin amilaz üzerinde düşük inhibitör etki (0,70 mmol ACAE/g ekstre) ve glukozidaz üzerinde güçlü inhibisyon (43,02 mmol ACAE/g ekstre) gösterdiği kaydedilmiştir⁷⁵.

Raafat ve El-Lakany tarafından yapılan çalışmada, *F. hermoniss* etanol ekstresinden biyoaktivite yönlendirmeli fraksiyonlandırma yapılmıştır. Bunun sonucunda, en aktif bileşik olarak ferutinin ve kaempferol belirlenmiştir. Pozitif kontrol olarak glibenklamid (GB) ve tramadol (TRA) ile karşılaştırıldığında, test edilen bileşiklerin en yüksek dozları önemli derecede hipoglisemik ve antinosiseptif aktiviteler göstermiştir. En iyi akut hipoglisemik etki ferutinin ile gözlenmiştir (GB'den 1,4 kat daha etkili)¹¹⁴.

Eretil disfonksiyonda Kullanım:

Eretil disfonksiyon (ED), diyabetin önemli bir komplikasyonudur. Eser ve arkadaşları (2020) yapıtıkları çalışmada, *Ferula elaeochytris* (FE) kök ekstresinin streptozotosin (STZ) ile indüklenmiş diyabetik sıçanlarda ED üzerinde etkili olup olmadığını belirlemektir. Yetmiş beş yetişkin erkek Wistar albino sıçan beş eşit gruba ayrıldı: kontrol (C), FE (40 mg/kg-gün), STZ ile indüklenmiş diyabet (60 mg/kg) (DM), diyabet + *F. elaeochytris* (DM + FE) ve etanol (EtOH). Sekiz hafta sonunda, *in vitro* ve *in vivo* parametreler (intrakavernozal basınç [ICP]), testis ve vücut ağırlığı, serum glikoz seviyeleri ve histopatoloji değerlendirildi. STZ ile indüklenmiş diyabet grubunda, asetilkolin ile indüklenen endotelyum bağımlı gevşeme yanıtları ve elektriksel alan stimülasyonu ile indüklenen nörojenik ve nitrejik gevşeme yanıtları anlamlı ölçüde azalmış, ancak diyabetik sıçanlara FE uygulanması azalan nitrejik ve nörojenik yanıtları tersine çevirmiştir. Diyabetik grupta, ICP/MAP ($0,1375 \pm 0,02$ cm/H₂O), testislerde spermatogenez ($53,73 \pm 0,81$) ve testis ağırlıkları ($257,8 \pm 20,63$) anlamlı ölçüde azalmıştı; ancak diyabetik sıçanlara FE uygulanması azalan değerleri geri kazandırdı (sırasıyla $0,350 \pm 0,019$ cm/H₂O, $75,07 \pm 0,35$ ve $416 \pm 24,11$). DM grubunda kan glikoz seviyeleri, C grubuna göre artmıştı ($411,7 \pm 18,30$). Ancak, diyabetik sıçanlara FE uygulanması glikoz seviyelerini DM grubuna kıyasla azalttı ($230,6 \pm 25,60$ mg/dL).

Sonuç olarak, *F. elaeochoytris* ekstresinin diyabetik sıçanlarda nörojenik ve endotelial disfonksiyonu iyileştirdiği ve glikoz seviyelerini düşürdüğü gözlenmiştir ¹¹⁵.

Eser ve arkadaşları, *Ferula elaeochoytris* (FE) kök ekstresinin yaşlanmaya bağlı erektil disfonksiyon (ED) üzerindeki koruyucu etkisini araştırmıştır. Yapılan çalışmada, yetmiş iki erkek Wistar albino sıçan, dört gruba eşit şekilde ayrılmıştır: 4 aylık sıçanlar (Y), 24 aylık sıçanlar (AG), ve FE uygulanan (8 hafta boyunca oral gavaj yoluyla 20 ve 40 mg/kg/gün) 24 aylık sıçanlar (AG + FE). Ölçümler, düz kas hücreleri ve kolajen fibrillerindeki değişiklikler, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), penil nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) ve endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ekspresyonları, serum testosteron konsantrasyonları (ST), corpus cavernosum (CC) üzerinde nörojenik ve endotelial bağımlı gevşeme yanıtları, intrakavernozal basınç/ortalama arter basıncı (ICP/MAP), eğri altındaki alan (toplam ICP), corpus cavernosum dokusunda toplam antioksidan durumu (TAS) ve toplam oksidan durumu (TOS) parametreleri üzerinden değerlendirilmiştir. Sonuçlara bakıldığında, AG + 40 mg FE grubunda ICP/MAP, toplam ICP, eNOS/nNOS ekspresyonları ve ST seviyeleri AG grubuna kıyasla artış göstermiştir, buna karşılık TNF- α seviyeleri azalmış ve oksidatif ile antioksidan parametreler dengelenmiştir. Tüm bulgular incelendiğinde, *F. elaeochoytris* ekstresinin yaşlanmaya bağlı görülen erektil disfonksiyon gelişimini yavaşlatmada faydalı bir etkiye sahip olabileceği gösterilmiştir ¹¹⁶.

Zanoli ve arkadaşları 2005 yılında *F. hermonis* ekstresinde yer alan saf maddelerin cinsel davranış üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi için erkek sıçanlarda *in vivo* çalışmalar yapılmıştır. Cinsel olarak potent ve düşük potent/iktidarsız hayvanlar oral yoldan akut (2,5 mg/kg) ve subkronik (10 gün boyunca 0,25 mg/kg/gün) olarak ferutinin, teferdin ve teferin takviyesi verilmiştir. Cinsel olarak potent sıçanlara akut olarak uygulanan ferutinin tek başına montaj ve intromisyon latanslarını azaltabilmişken, düşük potent/iktidarsız hayvanlarda aynı etkileri indüklemiş ve ayrıca teferdinin yaptığı gibi boşalma latansını kısaltmıştır. Her iki madde de sıçanlarda testosteron seviyelerini artırmıştır. Teferdinden farklı olarak, güçlü sıçanlara subkronik olarak uygulanan ferutinin iştah ve tüketim cinsel davranışını olumsuz etkilemiş ve ayrıca testosteron serum seviyelerini düşürmüştür. Çalışmanın sonucunda, tekrarlayan şekilde uygulandığında ferutinin akut alımdan sonra cinsel davranış uyarabildiği, ancak güçlü erkek sıçanların

cinsel kapasitesi üzerinde olumsuz bir etki yarattığı, buna karşın teferdinin sadece düşük potent/iktidarsız hayvanların çiftleşme performansını iyileştirdiği görülmüştür ⁸⁴.

Kaynaklara bakıldığında, *F. hermonis*'in köklerinin geleneksel olarak kadınlarda menopoz bozukluklarının ve erkeklerde erektil disfonksiyonun tedavisinde kullanıldığı çeşitli çalışmalarda belirmiştir ve *F. hermonis* içeren bazı bitkisel ürünlerin erkeklerde cinsel performansı arttırmak için kullanıldığı ilaç pazarında görülmektedir ¹¹⁷.

Östrojenik etki

Macri ve arkadaşlarının 2024 yılında yapmış olduğu çalışmada, *Ferula communis* L. ekstrelerinin, menopoz sonrası rahatsızlıkla ilişkili tüm semptomları %67 + 9 oranında azalttığı ve cinsel davranışı önemli ölçüde geliştirdiğini gözlemlemiştir. Buna ek olarak, ekstrelerin, onu kullanan kadınlarda VKİ (vücut kütle indeksi) ve oksidatif stres azalmasında önemli bir iyileşmeye yol açarken, trombosit agregasyonunu da normal seviyelerde tutmuştur. Genel olarak, bu sonuçlar, *Ferula communis* L. ekstresi ile takviyesinin menopoz işlev bozukluğunu geri döndürmek veya azaltmak için potansiyel kullanımının olabileceğini göstermektedir ⁶¹.

F. communis 'in aseton ve su ekstreleri ile yapılan bir diğer çalışmada ekstrelerin sitotoksitesisi ve östrojenik aktivitesi değerlendirilmiştir. *F. communis*'in aktif bileşenleri arasında, ferutinin ve ferulenolün tanımlanması HPLC kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ekstrelerin ve izole edilen ferulenol bileşiğinin aktivitesi üç hücre hattında değerlendirmiştir: insan meme kanseri MCF-7, insan servikal kanseri HeLa ve insan osteoblastik sarkomu Saos-2. Elde edilen sonuçlar, *F. communis* ekstrelerinin östrojenik benzeri bir özelliğe sahip olmasının yanı sıra doza bağlı bir etki gösterdiğini göstermiştir ¹¹⁸.

Sayed ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, Libya'da yetişen *F. tingitana* L. türü, kontraseptif etki açısından değerlendirmiştir. *F. tingitana* toprak üstü kısımlarının etanol ekstresinin hormonal etkilerini ve biyoaktif moleküllerini *in vivo* deneysel model kullanarak değerlendirmeyi hedeflemişlerdir. Çalışma sonucunda, seskiterpen daucol türevleri, linoleic acid, caffeic acid ve hesperidin majör madde olarak HPLC ile tanımlanmıştır. Etanol ekstresinden ise 5 madde izole edilmiştir: β -sitosterol, colladonin, scopoletin, caffeic acid, 1-(3,4-dihydroxycinnamoil) cyclopentane-2',3'-diol. Etanol ekstresinin önemli majör bileşikler olan seskiterpen kumarinlerin adet kanaması,

foliküllerin yumurtlaması üzerinde olumsuz etki gösterebileceği ve sonuç olarak doğurganlığı bozabileceği sonucuna varılmıştır. Bunun yanı sıra, etanol ekstresinin hipoglisemik ve hipokolesterolemik etkileri çalışmada gösterilmiştir ¹¹⁹.

Geleneksel Kullanım

Karakteristik kükürtlü bir kokuya ve acı bir tada sahip olan *Ferula assa-foetida*, *Ferula* cinsinin en önemli türlerinden biri olarak gösterilmektedir. Bitki geleneksel olarak astım, epilepsi, bağırsak parazitleri, antihelmintik grip, karın ağrısı, kabızlık, ishal ve diş ağrısını hafifletmek gibi farklı hastalıkların tedavisinde kullanılır ¹²⁰. İran geleneksel tıbbında, *F. assa-foetida*’nın antispazmodik, antihelmintik ve karminatif bir ajan olarak ve bronşite neden olan parazitler öldürülmesi için bir tedavi olarak kullanıldığı kaynaklarda belirtilmiştir ¹²⁰.

Boghrati ve Iransahi tarafından yapılan derleme çalışmasında belirtildiğine göre, Güney Asya ve İran bölgelerinde *Ferula* türleri geleneksel olarak cilt enfeksiyonları, ishal, bağırsak parazitleri, grip tedavisinde, antihelmintik olarak kabul edilmiştir. Ayrıca ishal, vajinal enfeksiyon, sıtma ve mikrobiyal hastalıkların tedavisinde de kullanılmıştır ¹²⁰.

Ferula cinsinin çeşitli türlerinin halk arasında sakinleştirici olarak ve sindirim bozuklukları, romatizma, baş ağrısı, artrit, diyabet, diş ağrısı tedavisinde kullanıldığı kaynaklarda belirtilmiştir ⁹⁷.

Türkiye’de Osmaniye bölgesinde yapılan etnobotanik çalışmalarda, *F. amanicola* Hub. -Mor. (syn. *F. tenuissima*) türünden öğütülen köklerin hayvanlara doğurganlığı artırıcı olarak verildiği gözlenmiştir ¹²¹.

Uçucu Yağ Çalışmaları

F. halophila uçucu yağıyla yapılan bir çalışmada, uçucu yağın ana bileşeni β -phellandrene olarak GC-MS ile tanımlanmıştır. Uçucu yağın antibakteriyel ve antikandidal etkileri incelendiğinde test edilen patojenik bakterilere (MİK, 125-2000 μ g/mL) ve *Candida* panellerine (MİK, 156-1250 μ g/mL) karşı zayıf ila orta düzeyde inhibitör etki gösterdiği gösterilmiştir ¹²².

F. caspica uçucu yağının antifungal aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, antifungal aktivite *Candida albicans* üzerinde test edilmiştir ve çalışma

sonucunda *F. caspica* uçucu yağının standart maddelerle benzer derecede antifungal etkiye neden olduğu görülmüştür ¹²³.

F. rigidula Fisch. ex DC. meyvelerinden su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağ GC/MS ile analiz edilmiştir. Yağın ana bileşenleri alfa-pinen (%24) ve kamfen (%20) olarak belirlenmiştir. Uçucu yağın antikandida ve antibakteriyel etkileri *Candida albicans*, *Candida utilis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. albicans*, *C. glabrata* (klinik izolat), *Escherichia coli* NRRL B-3008, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella typhimurium* ATCC 13311, *Bacillus cereus* NRRL B-3711, *B. subtilis* NRRL B-4378, *Serratia marcescens* NRRL B-2544, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *E. coli* O157:H7 RSSK 234 suşları üzerindeki etkileri analiz edilmiştir. Deney sonucunda, *F. rigidula* meyvelerinden elde edilen uçucu yağın en yüksek ihibisyonu *B. subtilis* (MİK, 62,5 ila 2000 µg/mL) için ve *C. albicans*, *Candida utilis* (MİK, 125 ila 1000 µg/mL) mikroorganizmaları üzerinde görülmüştür ¹²⁴.

Endemik bir tür olan *F. parva*'dan elde edilen uçucu yağ ile yapılan bir çalışmada, yapılan GC-MS analizleri sonucunda majör maddelerinin α -pinene (26.39%), 2,6-dimethyl heptane (6.48%), β -pinene (6.99%), trans-verbenol (2.38%) ve α -ylangene (2.83%) olduğu gösterilmiştir ¹²⁵.

Ghafoor ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, çeşitli *Ferula* türlerinin uçucu yağları yağ asidi ve mineral içerikleri açısından değerlendirilmiştir. Çalışmada yer alan türler içerisinde en yüksek oleic acid içeriği *Ferula tingitana* (%77,26), ve *F. szowitsiana* (%58,81) olarak gösterilmiştir. Çalışmada yer alan diğer bitkilerden elde edilen yağlar kıyaslandığında *F. tingitana*'nın oleik asit içeriği diğer yağlara göre daha yüksek bulunmuştur ¹²⁶.

İran'da yapılan bir çalışmada, *F. haussknechtii*'nin uçucu yağlarının GC-MS sonuçlarına göre, uçucu yağ içerisinde toplam 36 bileşik tespit edilmiştir. *F. haussknechtii*'nin uçucu yağının majör bileşenlerinin β -eudesmol (%10,8), camphor (%13,8), γ -eudesmol (%8,7), α -pinene (%5,9), myrcene (%8,9) ve caryophyllene oxide (%8,2) olduğu tespit edilmiştir ¹²⁷. Yine İran'da farklı bir araştırma grubu tarafında yapılan bir çalışmada, *F. haussknechtii*'nin toprak üstü ve kök kısımlarından ayrı ayrı uçucu yağlar elde edilmiş ve elde edilen uçucu yağların bileşenleri GC-MS analizi ile incelenmiştir ve her iki yağda da majör bileşen olarak camphene, α -pinene ve isoverbanol bulunmuştur. Toprak üstü ve köklerden elde edilen uçucu yağların *Staphylococcus*

aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus pumilus*, *B. subtilis*, *B. cereus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* ve *Escherichia coli* suşları üzerinde antibakteriyal aktiviteleri test edilmiştir. Çalışma sonucunda test edilen her iki uçucu yağın *S. aureus*, *S. epidermidis* ve *B. pumilus* mikroorganizmaları üzerinde antibakteriyal etkiye sahip olduğu gösterilmiştir ¹²⁸.

Babaei ve arkadaşlarının (2023) *F. hausslnechtii* uçucu yağı ile yaptıkları çalışmada, uçucu yağın asetilkolinesteraz inhibitörü etkisi *in vitro* olarak incelenmiştir. Elde edilen uçucu yağın majör bileşenleri α -pinene (16.9 %), camphene, (19.1 %), ve isoverbanol (15.2 %) olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmaların sonucunda uçucu yağın AChE inhibisyonu ihtiva ettiği ($IC_{50}:44.6 \pm 1.7$) $\mu\text{g/ml}$ gösterilmiştir ¹⁰¹.

Konya, Türkiye'den toplanan *F. elaeochytris*'den elde uçucu yağın GC-MS analizi yapılmış ve uçucu yağın %65,6'sını oluşturan kırk üç bileşen tanımlanmıştır. Ana bileşenler olarak nonane (%16,0), α -pinene (%1,6) ve germacrene B (%9,2) belirlenmiştir ¹²⁹.

F. elaeochytris uçucu yağının kimyasal bileşimlerini, antioksidan, antikolineraz ve anti-tirozinaz aktivitelerini belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada, uçucu yağın majör bileşenleri olarak β -cubebene (%21,3), caryophyllene oxide (%17,5) ve β -caryophyllene (%14,9) tespit edilmiştir. *F. elaeochytris* uçucu yağı, β - carotene-linoleic acid, DPPH, ABTS, CUPRAC ve metal şelatlama testlerinde yüksek antioksidan aktivite göstermiştir. Bunun yanı sıra, asetilkolinesteraz (AChE), bütirilkolinesteraz (BChE) ve tirozinaz enzimlerine karşı da yüksek inhibitör aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Sonuçlara bakıldığında, *F. elaeochytris* uçucu yağının antioksidan, antikolineraz ve anti-tirozinaz aktivitelerini kanıtlanmıştır ¹³⁰.

F. lycia toprak üstü kısımlarından hidrodistilasyon yöntemiyle elde edilen uçucu yağın kimyasal bileşimleri GC-MS kullanılarak belirlenmiştir. *F. lycia* uçucu yağının majör bileşenleri β -phellandrene, α -pinene ve α -phellandrene olarak gösterilmiştir. Yağın antimikrobiyal aktivitesi *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Candida albicans* mikroorganizmalarına karşı test edilmiştir ve deneylerin sonucunda değişen seviyelerde inhibisyonla önemli derecede antimikrobiyal aktivite gözlenmiştir, bunlardan en yüksek aktivite *Staphylococcus aureus*'a karşı görülmüştür. Ayrıca, *F. lycia* uçucu yağının antioksidan potansiyeli DPPH testi kullanılarak değerlendirilmiş ve uçucu yağın orta düzeyde antioksidan özellik gösterdiği literatürde belirtilmiştir ¹³¹.

Yapılan bir çalışmada, *Ferula hermonis* Boiss. rizom ve köklerinden elde edilen uçucu yağın GC-FID, GC-MS ve ¹³C NMR ile analizi, yağın %90'ından fazlasını oluşturan 79 bileşenin tanımlanmasını yapılmıştır; majör bileşenler α -pinen (%43,3), α -bisabolol (%11,1) ve asetilenik yapıda bir bileşik olan 3,5-nonadiyn (%4,4) olarak bulunmuştur. Elde edilen uçucu yağın fraksiyonlamadan önce ve sonra antifungal aktivitesi çeşitli maya ve mantarlara karşı denenmiştir. Aktif fraksiyonların saflaştırılması 3,5-nonadiyn, α -bisabolol, jaeschkeanadiol angelate, α -bisabolol oksit B ve trans-verbenol ile birlikte, biri %73 jaeschkeanadiol benzoat içeren (JB73) ve diğeri %50 spathulenol içeren iki saflaştırılmış fraksiyon elde edilmiştir. Bu bileşiklerin MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyonu) ve MFK (Minimum Fungusidal Konsantrasyon) değerlerinin belirlenmesi sonucunda, JB73 ve 3,5-nonadiyn bileşiklerinin güçlü antifungal aktiviteler olduğunu kanıtlanmıştır. Özellikle dermatofit *Microsporum gypseum* ve *Tricophyton mentagrophytes*'e karşı, MİK ve MFK değerleri JB73 için 0,25 µg/ml ve 3,5-nonadiyn için 8 µg/ml olarak bulunmuştur ⁸³.

Diğer Çalışmalar

İnanan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, *F. elaeochytris* köklerinden toz olarak bir takviye preparat hazırlanmış ve farklı konsantrasyonlarda (%0, 0,5%, 1%, %0,5 ve %1), yetişkin erkek Japon balıklarında (*Carassius auratus*) diyetle verilerek serum biyokimyasal parametreleri, hematolojik profiller, karaciğer, kas, gonad, testis ve spermatozoa üzerindeki oksidatif stres koşulları ile spermatozoa parametreleri üzerindeki değişiklikler değerlendirilmiştir. Deney sonuçlarında, diyetle alınan *F. elaeochytris* takviyesi %0,5 konsantrasyonunda fazla ise balık sağlığı ve üremesi üzerinde olumsuz etkiler oluşmuş, ancak 1% olduğu taktirde balıklar için faydalı bir etki göstermiştir. Bu nedenle, balık diyetlerinde kullanılacak *F. elaeochytris* köklerinin uygun konsantrasyonda olması gerektiği sonucuna varılmıştır ¹³².

Ghafoor ve arkadaşlarının farklı *Feula* türleri üzerinde yaptığı bir çalışmada, meyvelerden elde edilen yağlar Soxhlet ile petrol eteri kullanılarak elde edilmiştir. Çalışmada yağ asidi bileşimleri analiz edilmiştir ve oleic acid (*F. tingitana* meyvelerinin %77,26) ve linoleic acid (*F.lycia* tohumlarında %44,15) varlığı vurgulanmıştır. Ayrıca yağların türler arasında önemli farklılıklar gösteren çeşitli doymuş ve doymamış yağ asitleri içerdiği de çalışmada belirtilmiştir. Yağ asidi bileşimi oleic ve linoleic asitlerin baskınlığını vurgulanmıştır. Ayrıca potasyum ve kalsiyum gibi detaylı mineral

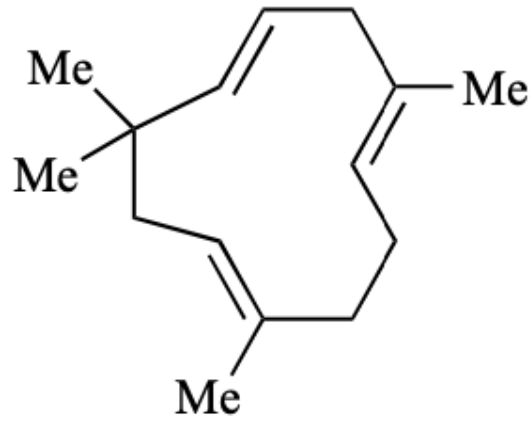
içeriklerinin analizi sonucunda, *F. lycia*'nın yüksek potasyum (21.601,26 mg/kg) içerdiğini gösterilmiştir¹²⁶.

Seskiterpenlerin Antibüberküloz Aktivitesi

Tüberküloz (TB), dünya çapında insan sağlığının bozulmasına ve ölüm nedenlerinden biri olan bulaşıcı bir hastalıktır. Koronavirüs (COVID-19) pandemisine dek, TB, tek bir mikroorganizmadan kaynaklanan ölüm nedenleri içerisinde HIV/AIDS'den daha sık olmak üzere en önde gelen ölüm nedeni olarak belirtilmiştir¹³³.

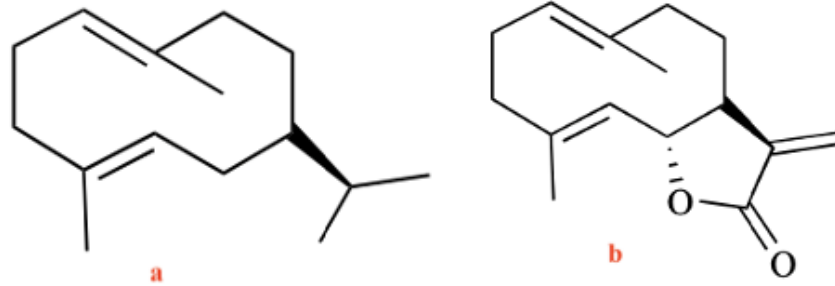
2017 yılında, en etkili birinci basamak TB tedavisi olan Rifampin'e direnç gelişmiştir¹³⁴. İlaça dirençli TB'nin (*Mycobacterium tuberculosis*) yayılması ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) salgını ile eşzamanlı etkileşimi, TB kontrolü ve tedavisi ile ilgili zorlukları artırır. Küresel anlamda artan HIV vakaları göz önüne alındığında, hastalığı tedavisinin güçlüğü ve ülke ekonomisine verdiği zara oldukça fazladır, bu bağlamda tedavide zorluk çıkarak sekonder hastalıkların tedavisi de oldukça önemlidir. Bu bağlamda, TB tedavisini iyileştirmek için yeni tanı araçlarına, daha etkili ilaçlara ve ek tedavi yöntemlerine ihtiyaç oldukça artmıştır¹³⁵. İlaçlara karşı gelişen dirençlerde aranan alternatif tedavi metotları içerisinde doğal ürünlerden ilaç geliştirme oldukça önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda antitüberküloz ve antikanser ajan arayışında, doğal ürünlerden izole edilmiş terpenik, kumarin, kinon, alkaloid, saponin yapılı birçok madde bulunmaktadır¹³⁶⁻¹³⁸.

Sansinenea ve Ortiz'in 2014 yılında yapmış olduğu derleme çalışmasında, antitüberküloz aktivitesi bulunan maddeler içerisinde birçok diterpen, seskiterpen, triterpen türevi bileşikler aktif olarak gösterilmiştir. Bunlar arasında, çeşitli bitkilerden sentezlenen humulen, germakren ve lakton tipi seskiterpen türevi maddeler de bulunmaktadır¹³⁹. Bu maddelerin bazılarını Şekil 2-7'de örnek olarak yer verilmiştir¹³⁹.

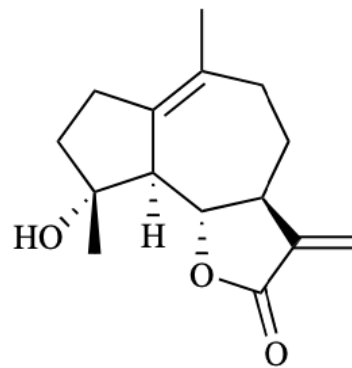


Şekil 2-7: *Polyalthia cerasoides*'den sentezlenen α - humulen molekülü

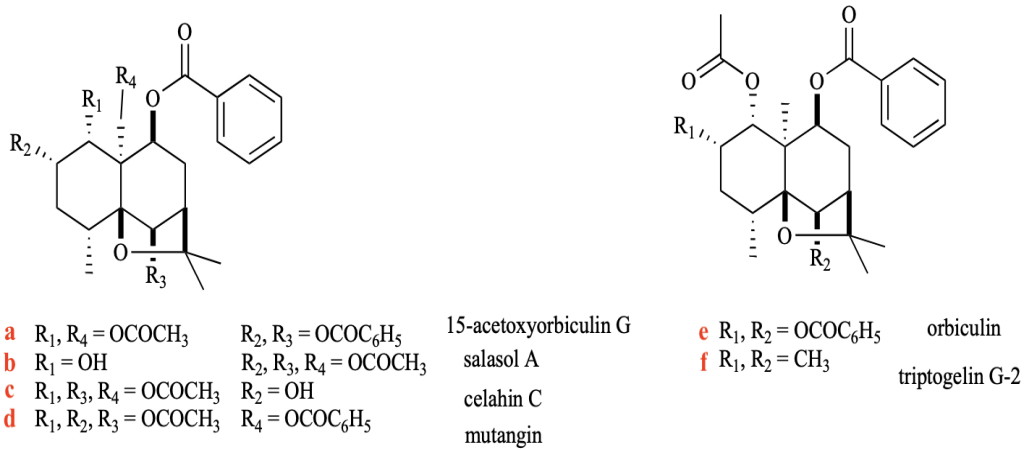
Polyalthia cerasoides'den sentezlenen α - humulen saf bileşiğinin *M. tuberculosis*' e karşı antitüberküloz etkinliği ölçüldüğünde MİK değeri 6.25 $\mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiştir ¹³⁹.



Şekil 2-8: *Saussurea lappa*'dan izole edilen germakren (a) ve kostunolid (b)



Şekil 2-9: Seskiterpen sentetik analogu micheliode



Şekil 2-10: *Microtropis japonica*'dan izole edilen maddeler

Microtropis japonica'dan izole edilen bileşiklerin *M. tuberculosis*'e karşı antitüberküloz etkinliği ölçüldüğünde 15-asetoksiorbikulin G (a), salasol A (b) ve celahin C (c) gibi seskiterpen türevi bileşiklerin, MİK değerlerinin sahip sırasıyla 39.6, 28.2 ve 30.6 µg/mL olduğu; *Microtropis fokiensis*'ten izole edilen mutangin (d), orbikulin (e) ve triptogelin G-2 (f) gibi diğer dihidroagarofuranoid türevi seskiterpen izolatlarının MİK değerleri sırasıyla 51.8, 14.6 ve 26 µg/mL olarak belirlenmiştir ¹³⁹.

Bu tez çalışmasında, her iki türün kök kısımlarının, diklorometan ve metanol ekstraktları elde edilmiştir. Ekstreler üzerinde ileri çalışmalarda uygun kromatografik metotlarla seskiterpen türevlerinin saf bileşiklerin izole edilmesi, elde edilen bileşiklerin spektroskopik yöntemlerle yapısının aydınlatılması, ekstrakt ve uygun görülen maddeler üzerinde sitotoksik etkinin, antitüberküloz aktivitelerinin *in vitro* ortamda biyokimyasal incelemelerinin yapılması hedeflenmiştir.

Araştırmanın sonucunda sekonder bileşik açısından zengin olan *Ferula* cinsine ait *F. orientalis* L. ve son yıllarda yapılan çalışmalarla Türkiye Florası'na dahil olan *F. brevipedicellata* Peşmen ex Sağiroğlu & H. Duman türlerinden literatüre yeni moleküller kazandırılması hedeflenmiş ve çalışmalar bu amaçla yürütülmüştür. İzolasyon çalışmaları sonucunda elde edilen saf bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmaları yapılmıştır. Çalışma sonucunda elde edilen bilgilerin eczacılık alanında yeni ilaç molekülü geliştirme sürecine katkıda bulunduğu ve ileri çalışmalara ışık olacağı düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bitki Materyalleri

Ferula brevipedicellata Peşmen ex Sağıroğlu & H. Duman 5 Ağustos 2021 tarihinde Malatya, Arapgir’de Kale adı verilen dağın zirvesinden toplanmıştır. Toprak üstü kısımlarından hazırlanan herbaryum örnekleri ISTE’de ISTE 117 321 ve ISTE 117 322 numaraları ile bulundurulmaktadır.

Ferula orientalis L. bitkisi Malatya-Çelikhan yolu üzerinde Kozluk mevkiinden ve Malatya-Adıyaman yolu üzerinde Sürgü Baraj Gölü kenarında Hudut Köy yolu üzerinde 3-5 km civarından 4 Temmuz 2021 tarihinde toplanmıştır. Toprak üstü kısımlarından hazırlanan herbaryum örnekleri ISTE’de ISTE 117 323 ve ISTE 117 324 numaraları ile bulundurulmaktadır.

Çalışmada kullanılan bitki örnekleri Ayşegül Öz, Prof. Dr. Turhan Çaşkurlu, Doç. Dr. Hülya Çaşkurlu, Ahat Serdar ve Ahmet Tarık Çaşkurlu tarafından toplanmıştır.

Toplanan bitki örnekleri Dr. Hüseyin Onur Tuncay tarafından teşhis edilmiştir. Toprak altı kısımları toplanmış, dilimlenerek dehidratörde kurutulmuş ve toz edilerek çalışmalar için kapalı kutularda serin ve rutubetsiz ortamda muhafaza edilmiştir.

3.2. Bitki Materyallerinin Botanik Açıdan İncelenmesi

Ferula orientalis örneklerinin morfolojik ve anatomik analizleri

ISTE’de kayıtlı 30 *Ferula orientalis* herbaryum örneği üzerinde gerçekleştirilen morfolojik ve anatomik analizler, varyete ayrımı için kullanılan özelliklerin yeterli farklılık sağlamadığını ortaya koymuştur.

Morfolojik İncelemeler

Saya’nın çalışmasında morfolojik varyete ayrımı için kullanılan ilk özellik, alt yaprakların lop uzunluklarının uzun (8-30 mm) ve kısa (1-10 mm) olmasıdır. İncelenen örneklerde, bu özellikler arasında belirgin bir ayrım olmadığı görülmüştür. Örneğin, *F. orientalis* var. *orientalis* örneklerinde, hem uzun hem de kısa yaprak lopları bulunmuş, benzer şekilde *F. orientalis* var. *macrovaginata* varyetesinde de belirgin bir uzunluk ayrımı gözlemlenememiştir. Ölçüm sonuçları, belirlenen uzunluk aralıklarının net bir ayrımı desteklemediğini göstermektedir. *F. orientalis* var. *macrovaginata* örneklerinde,

genel yaprak lop uzunlukları 1-10 mm aralığında olmasına rağmen bazı örneklerde 9-10 mm uzunluğundaki loplar da tespit edilmiştir.

İkinci morfolojik özellik olarak, okrea uzunlukları incelenmiştir. Varyeteler arasında belirgin bir ayrım sağlamak amacıyla kullanılan bu özellik, incelenen örneklerde tutarsızlıklar göstermiştir. Örneğin, *F. orientalis* var. *schlectendalii* varyetesine ait bazı örneklerde okrea uzunlukları 3-4.3 cm arasında değişirken, diğer örneklerde 7 cm uzunluğunda okrea tespit edilmiştir. Bu durum, okrea uzunluklarının varyete ayırımında tek başına yeterli bir kriter olmadığını ortaya koymaktadır.

Anatomik İncelemeler

Anatomik çalışmalar kapsamında, her varyete grubundan en az bir örnek olmak üzere toplam beş meyve örneği incelenmiştir. Meyve örneklerinin merikarp şekilleri, varyeteler arasında belirgin bir ayrım sağlamamıştır. Örneğin, *F. orientalis* var. *macrovaginata* varyetesinde merikarp şekilleri oblong olmasına rağmen, diğer varyetelerde obovat olarak tespit edilmiştir. Meyve enine kesitlerinde ise sırt kanatlarının belirginliği ve salgı kanallarının sayısı incelenmiştir. Bu özellikler de varyeteler arasında belirgin bir ayrım sağlamamıştır. Örneğin, bazı örneklerde sırt kanatları belirgin iken, diğer örneklerde bu belirginlik gözlemlenememiştir. İncelenen meyve enine kesitlerinde dorsal yüzeyde toplam 4-6 adet komisural yüzeyde 2-8 adet salgı kanalı bulunmuş, ancak bu özellik varyete ayırımı için yeterli farklılık göstermemiştir.

Yapılan morfolojik ve anatomik analizler, *F. orientalis* varyetelerinin ayırımında kullanılan mevcut özelliklerin yeterli olmadığını göstermektedir. İncelenen örneklerde, varyeteler arasında belirgin morfolojik ve anatomik farklılıklar tespit edilememiştir. Bu durum, varyete gruplarını ayırt etmek için kullanılan özelliklerin yetersiz olduğunu ve daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

3.3. Fitokimyasal Çalışmalar

3.3.1. Ekstraksiyon

Çalışmada yer alan iki türe ait toz edilmiş kök örnekleri sırasıyla diklorometan (DCM) ve metanol (MeOH) ile öncelikle maserasyon yöntemi ile, sonrasında ise Soxhlet aparatı yardımıyla tüketilmiştir. Ekstraksiyon sonrasında örnekler alçak basınçta ve 40°C'de rotavapor yardımı ile tamamen kuruyana kadar yoğunlaştırılmıştır. Tamamen kurutulan diklorometan ekstreleri 1 gramına 50 mL eklenecek şekilde aseton ile çözündürülmüştür;

bu işlem ile hidrokarbonların çökelti oluşturması sonucunda aseton çözeltisi tamamen berrak olana kadar buzdolabında (+4°C) saklanmıştır. Elde edilen berrak çözeltinin saflaştırılması için diatome toprağı ile Gooch hunisi yardımıyla süzölmüştür. Süzme işlemi sonucunda elde edilen ekstreden asetonu uzaklaştırmak için tekrar rotavapor kullanılmıştır. Ekstre, ileri kromatografik işlemlerde kullanılmak üzere +4 °C’de buzdolabında saklanmıştır. *F. orientalis* örnekleri yakın yerlerden birkaç farklı lokasyondan toplandığı için ekstreler ayrı ayrı hazırlanmış ve ince tabaka kromatografisi (İTK) ile karşılaştırılmıştır, benzerliklerine göre uygun olan ekstre seçilmiştir.

3.3.2. Kromatografik Yöntemler

3.3.2.1. Kolon Kromatografisi

Elde edilen ekstrelerin İTK’sı yapıldıktan sonra seçilen ekstrelerin kaba ayrımları ve ilerleyen izolasyon aşamaları için çeşitli kolon kromatografisi yöntemleri kullanılmıştır. Adsorban olarak, silika jel (farklı partiköl boyutlarına sahip), Sefadeks LH-20, Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi (MPLC, Medium Pressure Liquid Chromatography), ve Ters- Akım Kromatografisi (CCC, Counter Current Chromatography) sistemleri kullanılmıştır.

Sefadeks LH-20 kolon kullanıldığında, cam kolonlar kullanılmış ve seçilen adsorban kolona yaş usule göre tatbik edilmiştir, bu yöntemde kolona tatbik edilecek numune uygun çözücü ile çözüldürölmüş ve o şekilde kolona eklenmiştir. Nonpolar çözücü sistemlerinden çeşitli çözücüler mobil faz olarak seçilmiştir. Uygulanan silika jel kolonlarda ayrımı yapılacak ekstre kuru tatbik yöntemi ile, sefadeks LH-20 kolonlarında ise yaş tatbik yöntemine göre yapılmıştır. Kuru tatbik yöntemine tabi tutulacak ekstre solvan ile çözüldürölerek diatome toprağı ile homojen bir karışım oluşturulmuştur. Daha sonra bu homojen karışım vakum etüvü yardımıyla tamamen kuruluğa kadar tutulmuş ve çözücüsünden arındırılmış, kolonun üzerine tamamen toz halde eklenmiştir.

Kaba fraksiyonlama ve izolasyon işlemlerinde fraksiyonlar 25-50 mL’lik hacimlerde, saflaştırma ve temizleme adımlarında ise 5-10 mL’lik hacimlerde toplanmıştır. Toplanan tüm fraksiyonlar, İTK ile analiz edilmiş ve benzer bileşikler içeren fraksiyonlar birleştirilerek işlem tamamlanmıştır.

Çalışılan her bitki için de izolasyon çalışmalarına büyük partikölöl silika jel (150 Å, 200-425 mesh partiköl boyutu) kolon ile başlanmış, izolasyonun ilerleyen adımları için

seçilen fraksiyonlar ince silika jel (60 Å, 70- 230 mesh partikül boyutu)ve sefadeks LH-20 kolon kromatografisi, Ters-Akım Kromatografisi (CCC), Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC), Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi (MPLC) gibi çeşitli yöntemlere tabi tutulmuştur, ekstrelerin saflaştırma çalışmalarına bu şekilde devam edilmiştir.

Normal faz silika jel kolon kromatografisi

Ferula brevipedicellata ekstresinin kaba ayrımı için 7 cm x 52 cm boyutlarında cam kolon kurulmuştur. Adsorban olarak 0,2-0,5 mm partikül büyüklüğüne sahip büyük partiküllü silika jel (Sigma-Aldrich 236810, Davisil Grade 643, 200-425 mesh) kullanılmıştır. Mobil faz olarak *n*-hekzan:etil asetat (%100 *n*-hekzan→%100 etil asetat; her basamakta %10 polarite artışı) sistemi kullanılmış, ve kolonda kalan maddelerin temizlenmesi için etil asetat: metanol (%100 etil asetat →%50 metanol) karışımı kullanılmıştır. Daha sonra yapılan alt fraksiyonlandırma çalışmalarında ise ince partiküllü silika jel kullanılmış ve çözücü olarak yine *n*-hekzan: etil asetat (%100 *n*-hekzan→%100 etil asetat; her basamakta %10 polarite artışı) sistemi kullanılmış, buna ilave olarak bazı fraksiyonlarda *n*-hekzan: eter (%100 *n*-hekzan→%80 eter, her basamakta %5-10 polarite artışı) sistemi kullanılmıştır. Daha sonra yapılan alt fraksiyonlandırma çalışmalarında ise sefadeks LH-20 kolon kromatografisi, ince silika jel kromatografisi ve MPLC (Orta Basıncılı Sıvı Kromatografisi) kullanılarak devam edilmiştir.

F. orientalis ekstresinin kaba ayrımı için 7 cm x 50 cm boyutlarında cam kolonda adsorban olarak seçilen 0,2-0,5 mm partikül büyüklüğünde silika jel (Sigma-Aldrich 236810, Davisil Grade 643, 200-425 mesh) kullanılmıştır. Mobil faz olarak *n*-hekzan: etil asetat (%100 *n*-hekzan→%100 etil asetat) kullanılmış, ve kolonda kalan maddelerin temizlenmesi için etil asetat: metanol (%100 etil asetat →%50 metanol) karışımı kullanılmıştır. Daha sonra yapılan alt fraksiyonlandırma çalışmalarında ise sefadeks LH-20 kolon kromatografisi, CCC (Ters- Akım Kromatografisi) ve MPLC sistemleri kullanılmıştır.

Sefadeks LH-20 kolon kromatografisi

Sefadeks (Sigma Aldrich LH20100 Sephadex® LH-20) adsorbanı açık kolon kromatografisi yönteminde kullanılmıştır, seçilen mobil faz sistemi ile maksimum doygunluk seviyesine ulaşmaya dek beherde şişirilmiştir. Hacim açısından maksimum seviyeye ulaşan sefadeks süspansiyonu, uygun boyutlarda seçilen cam kolona aktarılmıştır ve ayrımı yapılacak olan ekstre yaş yöntemle kolona yüklenmiştir.

F. brevipedicellata DCM ekstresinin ana fraksiyonlarından bazıları sefadeks LH-20 ile 70 cm x 4 cm boyutlarında hazırlanan kolon ile ayrıştırılmıştır. Mobil faz olarak gradient n-hekzan: diklorometan: metanol (7:4,5:0,5) kullanılmış ve alt fraksiyonlar elde edilmiştir.

F. orientalis DCM ekstresinin alt fraksiyonlarından bazıları sefadeks LH-20 ile 35 cm x 1,5 cm boyutlarında hazırlanan kolon ile ayrıştırılmıştır. Mobil faz olarak gradient n-hekzan: diklorometan: metanol (7:4,5:0,5) kullanılmış ve alt fraksiyonlar elde edilmiştir.

3.3.2.2. Ters-Akım Kromatografisi (CCC)

Ekipman

Ters Akım Kromatografisi ile uygulanan izolasyon çalışmaları TBE-20A HSCCC (20 mL, Tauto Biotech, Çin) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. PTFE teflon borunun iç çapları sırasıyla 1,6 mm ve 2,6 mm. Yüksek hızlı ters akım kromatografisi (HSCCC, High Speed Counter Current Chromatography), 3 x 108 veya 3 x 283 mL kolonlarla donatılmış, kendi kendini dengeleyen üç bobinli bir santrifüj rotoru içeren bir J-tipi alet (Model CCC-1000; Pharma-Tech Research Corporation, Baltimore, MD, ABD) kullanılarak fraksiyonlama ve fraksiyon analizi gerçekleştirilmiştir.

Kullanılan CCC sistemi, bir Lab-Alliance Series III dijital tek pistonlu solvent pompası, preparatif akış hücreli bir Shimadzu SPD-10A UV-Vis dedektörü, bir Cole-Parmer 80807 model modüler kağıtsız kayıt cihazı ve bir Pharmacia Biotech RediFrac 95 tüplü fraksiyon toplayıcı ile kullanılmıştır. Tüm çözücüler, Fisher Scientific veya Sigma-Aldrich'ten HPLC kalitesinde temin edilmiştir. Literatürde yer alan çalışmalar doğrultusunda solvan sistemi seçilmiş olup, n-hekzan/etil asetat/metanol/su (HEMWat) - 5 (7:3:7:3), -6 (8:2:8:2) ve -7 (9:1:9:1) ve n-hekzan: asetonitril: metanol (2:1:1) sistemleri kullanılmıştır¹⁴⁰.

Santrifüjlü Partisyon Kromatografisi (CPC)

İdeal enjeksiyon miktarı numuneye ve kolon kapasitesine göre değişmekte olup bu tez çalışmasında ortalama 20 mL numune enjeksiyonu yapılmıştır. Numune HEMWat karışımı ile (üst ve alt fazların 1:1 karışımında) çözündürülmüştür. Kolon 10 dakika dengelendikten sonra numune enjekte edilmiştir. Ayırma süresince K değerleri CherryOne sistemi ile izlenmiştir. İdeal çözünürlüğünü elde etmek için genellikle kolon mL'si başına 0,5 ila 5 mg numune kolon yüklenmiştir. Cihaza numune yükleme/enjeksiyon, cihazın numune döngüsü kolonundaki numune miktarı konsantrasyon arttırılarak veya yüklenen numune hacmi çoğaltılarak arttırılabilir, bu nedenle fazla miktarda olan fraksiyonlarda daha fazla miktarlarda kolona yükleme yapılmıştır. Numune yükleme/enjeksiyon optimizasyonu, istenen çözünürlükte ayırma tabi tutulabilecek numune miktarını maksimize etmek için gerçekleştirilir. Diğer kromatografi yöntemlerinde olduğu gibi, CPC'de de numune yükleme kapasitesi, numunenin mobil faz sistemindeki çözünürlüğüne bağlıdır, bu nedenle her analiz için taze hazırlanan mobil faz sistemi ile numune çözündürülmüş ve sisteme yüklenmiştir. Bu çalışmada, her fraksiyon için uygun mobil faz olarak n-hekzan/etil asetat/metanol/su (HEMWat) -5 (7:3:7:3), -6 (8:2:8:2) ve -7 (9:1:9:1) sistemleri kullanılmış bu solvan sistemi içerisinde (üst ve alt fazların 1:1 karışımında) çözündürülmüştür ve ayırma işlemini gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen fraksiyonlara İTK yapılmış, fraksiyonlar vakum konsantratör santrifüj (Genevac™ miVac Centrifugal Concentrators) yardımıyla yoğunlaştırılmıştır. İTK'daki benzerliklerine göre benzer olan fraksiyonlar birleştirilmiştir.



Şekil 3-1: Santrifüjlü Partisyon Kromatografisi (CPC), University of Illinois at Chicago, Amerika Birleşik Devletleri

3.3.2.3. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Çeşitli kromatografik analizler sonucunda elde edilen fraksiyonların ve izole edilen maddelerin karşılaştırılması ve daha önce elde edilmiş ekstrelerin/maddelerin karşılaştırılması için ince tabaka kromatografisi (İTK) kullanılmıştır. Bu amaçla, silika jel 60 kaplı alüminyum plakalar (Merck TLC Silica Gel 60, F254 20x20cm) sabit faz olarak tercih edilmiştir. Mobil faz çözücü sistemleri, kapaklı cam tanklara yerleştirilmiş ve çözücü buharı ile doygunluğa ulaştıktan sonra plaklar yürütülmüştür. Farklı polaritelerde mobil faz çözücü sistemleri kullanılmıştır (Tablo 3-1). Seçilen mobil fazda yürütülen plaklar çözücülerinden arındırıldıktan sonra, lekelerin R_f (Retention factor) değerleri ve renkleri, UV kabininde (CAMAG® UV Cabinet 4) 254 nm ve 366 nm dalga boylarına sahip lambalar altında incelenerek not alınmıştır. Daha sonra, anisaldehit veya vanilin/sülfürik asit belirteçleri püskürtülerek, etüvde ve sıcak hava tabancası yardımıyla ısıtılarak lekelerin aldığı renk değişiklikleri kaydedilmiştir. Bu işlem sonucunda, R_f değerleri ve renklenmelere göre, aynı R_f değerine ve aynı renklenmeye sahip bileşiklerin aynı moleküller olduğu düşünülmüş ve bu fraksiyonlar/maddeler birleştirilmiştir. Benzer

bileşiklerin birleştirilerek saklanması ve ileri çalışmalarda kullanılması için ayrılmış veya İTK'da saf leke olarak görünen maddelerin yapı analizi çalışmalarına başlanmıştır.

Renklendirme için iki farklı belirteç kullanılmıştır. Anisaldehit belirteci; etanol: anisaldehit (90:10) oranında stok çözelti şeklinde hazırlanmış ve çalışma boyunca tazelenerek devamlı buzdolabında saklanmıştır. Stok çözeltiden püskürtme ajanını hazırlamak için 20 mL stok çözelti üzerine 2 mL derişik sülfirik asit eklenmiştir. Vanilin sülfürik asit belirteci ise %1'lik etanol çözeltisi olarak hazırlanmıştır. Katı halde olan vanilin 1 g tartılarak 100 ml etanol içerisinde çözündürülmüştür. Bu çözeltiden 95 ml alınarak 5 ml sülfürik asit karıştırılarak belirteç hazırlanmış olur. Kullanılana dek +4 derecede buzdolabında saklanmıştır.

Tablo 3-1: İTK ve PİTK için kullanılan mobil faz sistemleri

Mobil Faz	Çözücü oranı
Hekzan: Etil Asetat	1:1
	6:4
	7:3
	8:2
	9:1
Benzen: Diklorometan: Etil asetat: Asetonitril	8:8:2:1
	4:4:2:1

3.3.2.4. Preparatif İnce Tabaka Kromatografisi (PİTK)

Fraksiyonlandırma çalışmalarında saf olarak elde edilemeyen maddelerin izole edilmesi için preparatif ince tabaka kromatografisi (PİTK) kullanılmıştır. PİTK yönteminde, çeşitli kalınlıklarda kaplanmış silika jel 60 içeren hazır cam plakalar kullanılmıştır (Merck PLC Silica Gel 60 F254 20x20cm). Saflaştırılacak maddelerin miktarlarına göre farklı kalınlıkta plaklar seçilmiştir. Bunun için, 20 mg'dan daha az miktarlar için 0,5 mm, 20-50 mg arasındakiler için 1 mm ve 50-70 mg arasındaki maddeler için 2 mm kalınlığında plaklar kullanılmıştır. Fraksiyonlar, diklorometan: metanol (9:1) çözeltisi içerisinde çözündürüldükten sonra, plak tabanından 1,5-2 cm

yukarıda, tabana paralel şekilde çizgi halinde uygulanmıştır. Plaklar, önceden çözücü sistemleriyle doyurulmuş tanklarda, plakların üst seviyesine kadar yükseltilerek işlem görmüştür. PİTK çalışmalarında farklı polaritelerde mobil faz çözücü sistemleri kullanılmıştır (Tablo 3-1). UV analizleri için plaklar, 254 nm ve 366 nm dalga boylarında ışık altında incelenerek bantların yerleri tespit edilmiştir. UV ışığı ile görünmeyen bantları belirlemek amacıyla plak yüzeyi, kenarları açık bırakılarak temiz bir cam plak ile kapatılmıştır. Daha sonra, yüzeye belirteç püskürtülüp ısı uygulanarak bantların konumu ortaya çıkarılmıştır. Tespit edilen bantlar kazınmış, diklorometan: metanol (9:1) çözeltisi ile elüe edilmiş ve pamuk filtreden süzülerek düşük basınçlı rotavaporda kurutulmuştur. Maddeler, az miktarda çözücü eklenerek darası alınmış viallere aktarılmış ve azot gazı yardımıyla tamamen kurutulmuştur. Maddelerin yapısal tayinleri ve gerekli analizleri yapılana kadar, numuneler +4°C’de buzdolabında saklanmıştır.

3.3.2.5. Analitik Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi (HPLC)

Elde edilen fraksiyonların bazılarının ana bileşiklerin tanımlanması, 1.0 mL/dk akış hızında çalışan Atlantis T3 (5 µm, 4.6 mm I.D. × 250) kolonunda gerçekleştirilen HPLC-DAD ile yapılmıştır. Analiz için iki çözücü sistemi kullanılmıştır. Çözücü sistemi (A): Su. Çözücü sistemi (B): Seskiterpen yapıların belirlenmesi için kullanılan asetonitril olarak seçilmiştir. Gradyan elüsyonu şeklinde ayırım gerçekleştirilmiştir: 6 dk’da %25-37 B, 8 dk’da %37-45 B, 12 dk’da %45-65 B, 12 dk’da %65-95 B ve 20 dk boyunca %95 B izokritik olarak. Enjeksiyon hacmi tüm örnekler için 5 µL ila 10 µL olarak ayarlanmıştır. DAD, 190 ile 400 nm arasındaki dalga boylarından veri toplamıştır.

Analiz sonunda kolonu temizlemek için 10 dakika boyunca %100 asetonitril uygulanmış, başlangıç çözücüsü ile kolonda denge sağlamak amacıyla 10 dakika ek bir son-akış süresi ayarlanmıştır.

3.3.2.6. Yarı Preparatif Yüksek Performanslı Likit Kromatografisi (HPLC)

Elde edilen fraksiyonların bazıları yarı-preparatif HPLC ile maddelerin ayırımının yapılması için seçilmiştir. Ayırımı yapılacak bileşiklerin ayırımı, 3.0 mL/dk akış hızında çalışan bir YMC Pack ODS-AQ (5 µm, 10 mm I.D. × 250) kolonunda gerçekleştirilen HPLC-UV ile yapılmıştır. Maddelerin ayırımı için, iki çözücü sistemi kullanılmıştır. Çözücü sistemi (A): Su (%0,1 *o*-fosforik asit). Çözücü sistemi (B): Seskiterpen yapılarının belirlenmesinde kullanılan asetonitril (%0,1 *o*-fosforik asit) olarak seçilmiştir. Maddelerin belirlenmesi için, her biri %0,01 asetik asit ile modifiye edilmiş su ve

asetonitril sırasıyla hareketli fazlar A ve B olarak kullanılmıştır. Gradient elüsyon aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir: B'nin %25-37'si 6 dk'da, B'nin %37-45'i 8 dk'da, B'nin %45-65'i 10 dk'da, B'nin %65-95'i 1 dk'da ve %95 B'de izokritik olarak 5 dk boyunca. Enjeksiyon hacmi çoğu örnek için 50 µL'dir. DAD, 254 ile 400 nm arasındaki dalga boylarından veri toplamıştır.

Analiz sonunda, kolonu temizlemek için 10 dakika boyunca %100 asetonitril uygulanacak ve başlangıç çözücüsü ile kolonda denge sağlamak amacıyla 10 dakika ek bir son-akış süresi ayarlanacaktır.

3.4. Saf Bileşiklerin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Yöntemler

Çeşitli kromatografik yöntemler sonucunda izole edilen bileşiklerin yapıları, aşağıda yer verilen çeşitli yöntemler yardımıyla aydınlatılmıştır.

3.4.1. Spektral Analizler

3.4.1.1. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

Maddelerin ¹H NMR, ¹³C NMR 1D ile COSY, HSQC, HMBC, NOESY 2D NMR spektrumları Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan, Bruker Avance III 500 MHz Spektrometre cihazında ve UIC Eczacılık Fakültesi'nde yer alan JEOL JNM-ECZ600R/S1 600 MHz Spektrometre cihazında döterokloroform (CDCl₃) çözücü kullanılarak analiz edilmiştir. Bu analizler ile molekülde bulunan proton ve karbonların sayıları, birbiriyle olan etkileşimler ve bağlantılarının tespitiyle bileşiklerin yapılarının kesin olarak tayin edilmesi sağlanmıştır.

3.4.1.2. Sıvı Kromatografisi- Kütle Spektroskopisi (LC-MS)

Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (LC-MS) deneyleri, ortogonal bir elektrosprey iyonizasyon kaynağı (ESI) aracılığıyla 3D dört kutuplu iyon tuzağı kütle spektrometresi (Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) ile bağlantılı bir UltiMate 3000 RSLC sistemi (Dionex, Germering, Almanya) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Elüent akışı, ESI iyon kaynağına girmeden önce yaklaşık 1:8 oranında bölünmüştür ve iyonizasyon kaynağı aşağıdaki koşullarda çalıştırılmıştır: kapiller voltaj: -3,7/+3,5 kV, nebulizör: 26 psi (N₂), kuru gaz akışı: 9 L/dk (N₂), ve kuru sıcaklık: 340 °C. Tüm LC-MS deneyleri, 5 µm partikül boyutuna, 250 mm uzunluğa ve 4,6 mm çapa sahip Luna-C18 kolonu (Phenomenex, Aschaffenburg, Almanya) kullanılarak UIC'de gerçekleştirilmiştir.

3.4.1.3. Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi (HRMS)

İzolasyon çalışmalarında saf olarak elde edilen ve yeni olduğu düşünülen maddelerin molekül ağırlıklarının tam olarak analizlerinin yapılması Bezmialem Vakıf Üniversitesi İlaç Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan Thermo Scientific-Q Exactive marka cihaz kullanılarak yapılmıştır.

3.4.1.4. Infrared Spektroskopisi (IR)

Yeni olduğu düşünülen saf maddelerin IR spektrumları İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda bulunan Perkin Elmer FT-IR Spectrum Two cihazı ile yapılmıştır. Ölçümler, maddelerin NaCl tableti üzerine tatbik edilerek uygulanmasıyla gerçekleştirilmiştir.

3.4.1.5. UV-Vis Spektroskopisi (UV-Vis)

Çalışılan türlerden izole edilen ve yeni olarak tanımlanan bileşiklerin UV-Vis spektrumu analizleri, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nda yer alan Shimadzu UV-Vis Spectrophotometer cihazı kullanılarak yapılmıştır. Ölçümler, UV-1700 PharmaSpec model spektrofotometre ile metanol çözücüsü içerisinde gerçekleştirilmiştir. Analizler için HPLC kalitesinde saf çözücüler kullanılmıştır. Yapılan ölçümlerde yer alan epsilon (ϵ) değeri hesaplamaları aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır

$$\epsilon = A / (l \times C)$$

ϵ : Epsilon (Molar absorpsiyon) değeri

A: Maddenin UV ölçüm sonucu alınan absorbans değeri

l: Işığın geçtiği uzunluk mesafesi (Küvet genişliği: 1 cm)

C: Maddenin metanol içindeki konsantrasyonu

3.4.2. X-Ray Kristalografisi

Kristalize olarak elde edilen FBR-1 bileşiğinin X-ışını kristalografik analizi yapılmıştır. Bu analiz, X-ışını kristalografi uzmanı, Dr. Bernhard Santarsiero tarafından UIC'de gerçekleştirilmiştir.

3.4.3. ¹H Iterative Functionalized Spin Analysis (HifSA)

Kuantum mekanik (KM)-tabanlı ¹H yinelemeli işlevsel spin analizi (HifSA), hem bireysel nükleer rezonans spin desenlerinin hem de bir molekülün tüm ¹H NMR spektrumunun anlaşılmasını sağlar ve yapısal olarak belirleyici sayısal HifSA profilleri oluşturur. HifSA'nın normal 1D ¹H NMR spektrumları ile kombinasyonu, yüksek kaliteli deneysel spektrumların KM ile hesaplanan spektrumlarla karşılaştırılması yoluyla basitleştirilmiş fakat spesifik kimlik testlerine olanak tanır. HifSA, ¹H NMR spektrumlarında karşılaşılan tüm özellikleri dikkate alır: doğrusal olmayan yüksek dereceli etkiler, kompleks multipleler ve genellikle örtüşen sinyalleri. HifSA, alan bağımsız parametrelerden spektrum desenlerini yüksek doğrulukla kopyalayabildiğinden, bu yöntem düşük alanlı NMR cihazlarına (40–100 MHz) taşınabilir. Deneysel NMR kanıtlarına dayanan bu KM yaklaşımı, yapısal karakterizasyon konusundaki güveni artırır ve kimlik analizlerini basit 1D ¹H NMR deneylerine indirgeyebilir. Bilgisayar tarafından oluşturulan spektral profiller, analit içeriğini belirlemek amacıyla deneysel NMR spektrumuna uyarlanabilir. Rezonans profil yaklaşımı, geniş sinyal örtüşmesi olan spektral bölgelerde kantitatif analize olanak tanır^{141,142}. Bu çalışmada HifSA, izole edilen bileşikler arasındaki küçük fakat önemli farklılıkları belirlemek ve izole edilen yapıların doğruluğunu sağlamak amacıyla kullanılmıştır.

3.5. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.5.1. Antitüberküloz Aktivite çalışmaları

Mycobacterium tuberculosis H37Rv ATCC 27294 (H37Rv), American Type Culture Collection'dan (Rockville, MD, ABD) temin edilmiştir. Floresan (GFP) H37Rv-pFPCA1 (H37RvGFP) suşu, Illinois Üniversitesi Chicago Tüberküloz Araştırma Enstitüsü'nde (ITR) oluşturulmuştur. H37Rv, %0,2 (v/v) gliserol (Sigma Chemical Co., Saint Louis, MO), %10 (v/v) OADC (oleik asit, albümin, dekstroza, katalaz; Difco) ve %0.05 (v/v) Tween 80 (Sigma) ile zenginleştirilmiş Middlebrook 7H9 sıvı besiyerinde (Difco, Detroit, MI) 100 mL'lik kültürlerde büyütülmüştür. Bu kültür ortamı, 7H9GC-T80 olarak adlandırılmıştır. H37Rv GFP, aynı şekilde ancak ortamda Kanamisin (30 µg/mL) eklenerek kültüre edilmiştir. Kültürler, bir dairesel çalkalayıcıda (New Brunswick Scientific, Edison, NJ) 150 rpm'de ve 37 °C'de, optik yoğunlukları 550 nm'de 0.4-0.5'e ulaşana kadar inkübe edilmiştir. Bakteriler, fosfat tamponlu salin içinde yıkanmış, 20 mL'ye süspansiyon edilmiş ve bakteri kümelerini ortadan kaldırmak için 8 µm

gözenek boyutuna sahip bir filtreden geçirilmiştir. Filtratlar alikotlanmış ve -80 °C’de saklanmıştır.

Rifampin, Isoniazid, Linezolid, Moxifloxacin, Pretomanid ve Bedaquiline (100 µM stok çözelti konsantrasyonları) ile birlikte Kanamisin sülfat temin edilmiş ve üretici talimatlarına uygun şekilde çözülmüştür. Stok çözeltiler 0.22 µm gözenek boyutuna sahip filtrelerden sterilize edilmiş ve -80 °C’de saklanmıştır. 7H12 besiyeri, Middlebrook 7H9 sıvı besiyerine %0.1 kasiton (Difco), %0.1 palmitik asit (etanol içinde 5.6 mg/mL serbest asit, Sigma), %10 albümin (suda 50 mg/mL, Sigma) ve %0.1 katalaz (suda 4 mg/mL, Sigma) eklenerek hazırlanmıştır.

Ferula ekstrelerinden izole edilen bileşiklerin minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK), mikrotitrasyon plakalarında Alamar Blue testi (MABA) ve yeşil floresan protein mikrotitrasyon plakası testi (GFPMA) kullanılarak belirlenmiştir. Testler, arka plan floresansını en aza indirmek için siyah, şeffaf tabanlı 96 kuyucuklu mikropalakalarda (Packard Instrument Company, Meriden, CT) gerçekleştirilmiştir. Başlangıç örnek dilüsyonları dimetil sülfoksit (DMSO) içinde hazırlanmış, ardından mikropalakalarda 0.1 mL 7H12 besiyerinde 2 kat dilüsyonlar yapılmıştır.

Başlangıç inokulumu, yaklaşık 2×10^5 cfu/mL olacak şekilde 7H12 besiyeri içinde seyreltilmiş ve 0.1 mL her kuyucuğa eklenmiştir. Sadece bileşik içeren kuyucuklar, bileşiklerin otofloresansını tespit etmek için kullanılmıştır. Ek kontrol kuyucukları, yalnızca bakteri (B) ve yalnızca besiyeri (M) içermiştir. Plakalar 37 °C’de inkübe edilmiştir.

MABA testleri için, H37Rv ile inokule edilen plakaların 7. gününde her bir kuyucuğa 20 µL Alamar Blue çözeltisi (Trek Diagnostic Systems, Cleveland, OH) ve 12.5 µL %20 Tween 80 eklenmiş, ardından plakalar 37 °C’de 24 saat daha inkübe edilmiştir. Floresans, 530 nm’de uyarım ve 590 nm’de emisyon ile taban-okuma modunda bir florometrede ölçülmüştür. GFPMA testi için, H37RvGFP ile inokule edilen plakaların 7. gününde floresans, 485 nm’de uyarım ve 535 nm’de emisyon ile doğrudan ölçülmüştür. Hem MABA hem de GFPMA için, tüm kuyucuklarda arka plan çıkarımı, üçlü M kuyucuklarının ortalaması kullanılarak yapılmıştır. Yüzde inhibisyon, $1 - (\text{test kuyucuğu FU} / \text{üçlü B kuyucuklarının ortalaması FU değeri}) \times 100$ olarak tanımlanmıştır. %90 inhibisyon sağlayan en düşük ilaç konsantrasyonu MİK olarak kabul edilmiştir. Tüm

testler için ortalama, standart sapma (SD) ve varyasyon katsayısı ($\%100 \times \text{ortalama}/\text{SD}$) hesaplanmıştır.

MİK değerleri, 7 gün boyunca 37 °C’de inkübasyon sonrasında belirlenmiş ve %90 inhibisyonun gözlemlendiği konsantrasyon olarak tanımlanmıştır. Antitüberküloz ve sitotoksik aktivite UIC Eczacılık fakültesinde yer alan ITR (Institute for Tuberculosis Research) merkezi tarafından gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar Tablo 4-13 ve 4-14’de sunulmuştur.

3.5.2. Sitotoksisite Çalışmaları

Bileşiklerin sitotoksik aktivitesi, 72 saat boyunca 10 µg/mL konsantrasyonunda test bileşiklerine maruz bırakılan Vero (ATCC-CCL81), J774A.1 (ATCC-TIB67) ve HepG2 (ATCC-HB8065) hücreleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Yeşil maymun böbreği hücreleri (Vero, CCL-81; ATCC, Rockville, MD, ABD), %10 fetal sığır serumu (FBS) (Thermo Scientific), 25 mM N-(2-hidroksietil) piperazin-N’-2-etansülfonik asit (HEPES, Gibco), %0,2 NaHCO₃ (Gibco) ve 2 mM glutamin (Irvine Scientific, Santa Ana, CA, ABD) ile zenginleştirilmiş MEM ortamında (Gibco, Grand Island, NY, ABD) kültürlendirilmiştir. J774A.1 makrofajları, %10 FBS ve %1 penisilin-streptomisin içeren Roswell Park Memorial Institute besiyerinde (RPMI-1640; Gibco) kültüre edilmiştir. HepG2 hepatosellüler karsinom hücreleri, %10 FBS, %1 esansiyel olmayan amino asitler (NEAA; Gibco) ve %1 penisilin-streptomisin içeren Eagle’ın Minimum Esansiyel Besiyeri’nde (EMEM; Gibco) kültür edilmiştir. Tüm hücre hatları, %5 CO₂ içeren yüksek nemli bir atmosferde, 37 °C’de inkübe edilmiştir.

Sitotoksisite analizi, CellTiter-Blue Cell Viability Assay (Promega, Madison, WI, ABD) kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Resazurin esaslı bu testte, floresan sinyali ölçümü amacıyla reaktif, inkübasyon süresinin son 3 saatinde her bir kuyucuğa eklenmiştir. Floresan sinyali, 544 nm eksitasyon ve 590 nm emisyon dalga boylarında bir Genios Pro Tecan mikropilaka okuyucusu (Männedorf, İsviçre) kullanılarak ölçülmüştür. IC₅₀, Vero hücrelerinde %50 inhibisyona yol açan ters dilüsyon olarak tanımlanmıştır.

Pozitif kontrol: (stok konsantrasyonları; Tamoxifen 2.5 µM/mL, Bedaquiline 5 µM/mL, Carbonyl cyanide-3- chlorophenylhydrazine 2.5 µM/mL, Rifampin 10 µM/mL, Moxifloxacin 10 µM/mL, Tacrine 10 µM/mL). Negatif kontrol: işlem görmemiş hücre süspansiyonu + %0.5 DMSO (v/v). Nihai DMSO konsantrasyonu hiçbir zaman %0.5’i aşmamıştır. Bileşiklerin stok konsantrasyonları 5 mg/mL olarak hazırlanmış ve plaka

üzerindeki en yüksek konsantrasyon 100 µg/mL olarak ölçülmüştür. Tüm testler üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Fitokimyasal Bulgular

4.1.1. *F. orientalis* Moleküler Analiz Bulguları

Bu tez çalışmasında *F. orientalis* türünden izole edilen bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde daha önce *F. orientalis* türlerinden izole edilen bileşiklerden kemotaksonomik olarak farklı olduklarından için bu çalışmada kullanılan *F. orientalis* ile ISTE’de yer alan *F. orientalis* örnekleri moleküler düzeyde karşılaştırılmış ve söz konusu bitkinin kontrolü botanik açıdan yapılmıştır. Moleküler düzeyde *F. orientalis* türleri üzerine yapılan çalışmalar kapsamında, ISTE’de kayıtlı olan 18 örnek üzerinde ITS (Internal Transcribed Spacer) gen bölgesi analiz edilmiştir. Analiz sonuçları, örnekler arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bu durum, morfolojik çalışmalarla paralellik göstererek örnekler arasında ayırt edici bir veri bulunamadığını ortaya koymaktadır. ITS gen bölgesinin *F. orientalis* türleri için çözünürlüğünün oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir. Örnekler “0” Bootstrap değeri ile ayrılmış olup, bu durum örneklerin çoğunun aynı gen dizisine sahip olduğunu göstermektedir. Çalışmada dış grup olarak *F. communis* kullanılmış, ayrıca *F. drudeana*, *F. rigidula* ve *F. dissecta* örnekleri tüm *F. orientalis* örneklerinden ayrı bir dalda yer almıştır. Buna karşılık, 18 *F. orientalis* örneği tek bir dalda toplanmıştır. Bu analizler, *F. orientalis* örneklerinin morfolojik ve anatomik düzeyde farklılık göstermediğini ve bu örneklerin tür altı taksonlara ayrılması için yeterli veri olmadığını ortaya koymaktadır.

4.1.2. Ekstraksiyon Bulguları

Her iki cinsle ayrı ayrı yapılan ekstraksiyon işlemleri sonucunda *F. brevipedicellata* DCM ve MeOH ekstraktlarının verimleri sırasıyla %8,2 ve %4,8 olarak bulunmuştur. *F. orientalis* DCM ve MeOH ekstraktlarının verimleri ise sırasıyla %6,2 ve 6,7 olarak bulunmuştur. Hazırlanan diklorometan ve metanol ekstraktlarının İTK analizleri yapıldıktan sonra zengin içerikli olan diklorometan ekstresinin kromatografik analizlerinin yapılmasına karar verilmiştir.

4.1.3. Kromatografik Bulgular

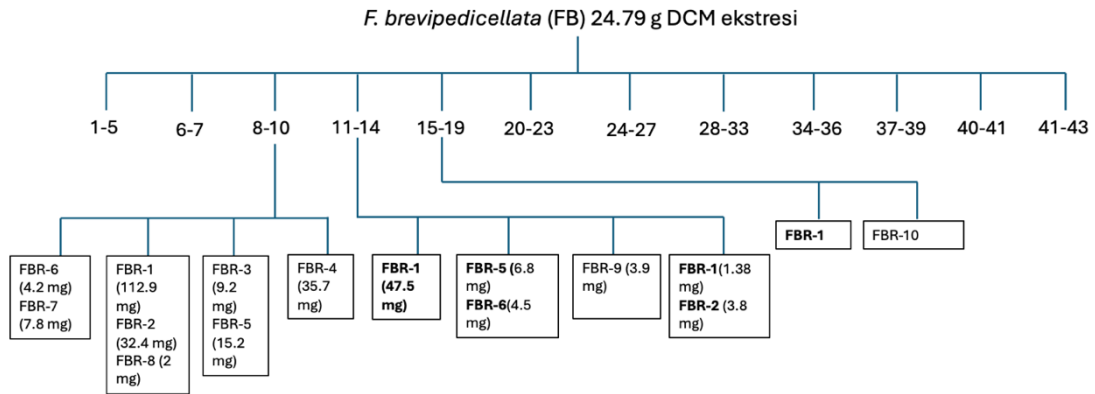
Bu çalışmada yer alan her iki türden hazırlanan DCM ekstraktları çeşitli kromatografik analizler kullanılarak saf bileşikler elde edilmiş ve bu bileşiklerin

analizleri yapılmıştır. *F. brevipedicellata*'dan izole edilen madde kodları FBR, *F. orientalis*'den izole edilen madde kodları ise FO olarak belirlenmiştir.

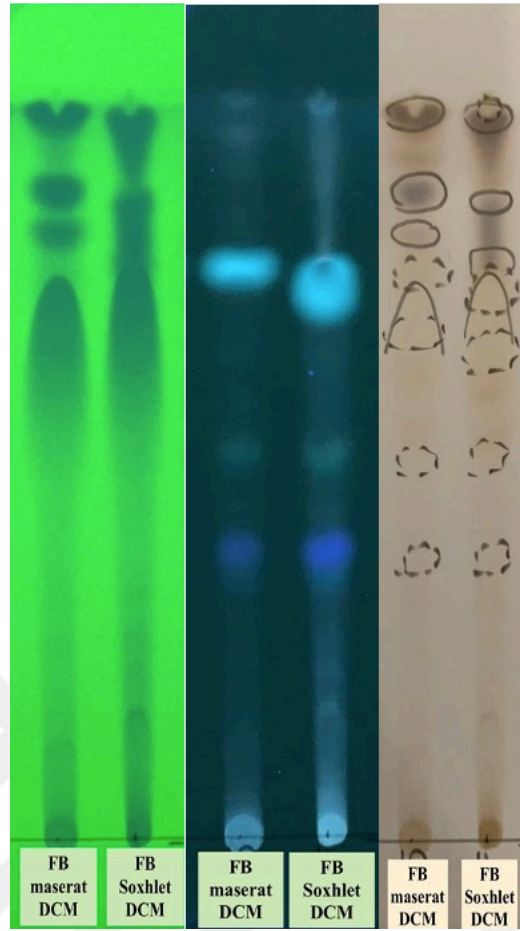
4.1.3.1. Analitik İTK Bulguları

Ekstrelerin LC-MS ile incelenmesinin yanında İTK yöntemi de bu amaç için kullanılmıştır. 8:8:2:1 (Benzen: Diklorometan: Etil asetat: Asetonitril) mobil fazı kullanılarak elde edilen İTK sonucu Şekil 4-2 ve 4-5'te sunulmuştur. Kalitatif amaçlı yapılan İTK incelemelerinde ekstrelerin içeriğinde bulunabilecek madde grupları açısından bilgi sağlanmıştır. Yapılan İTK araştırmalarında görüldüğü gibi ekstrelerde bulunan çoğu madde hem 254 nm hem de 366 nm dalga boylarında absorbans vermekte ve 366 nm dalga boyunda floresans göstermekte ve anisaldehyt-sülfürik asit belirteci ile de türevlenebilmektedirler. Bu durumda, maddelerin yüksek absorbans gösteren seskiterpen madde grubundan olduğu düşünülmüştür.

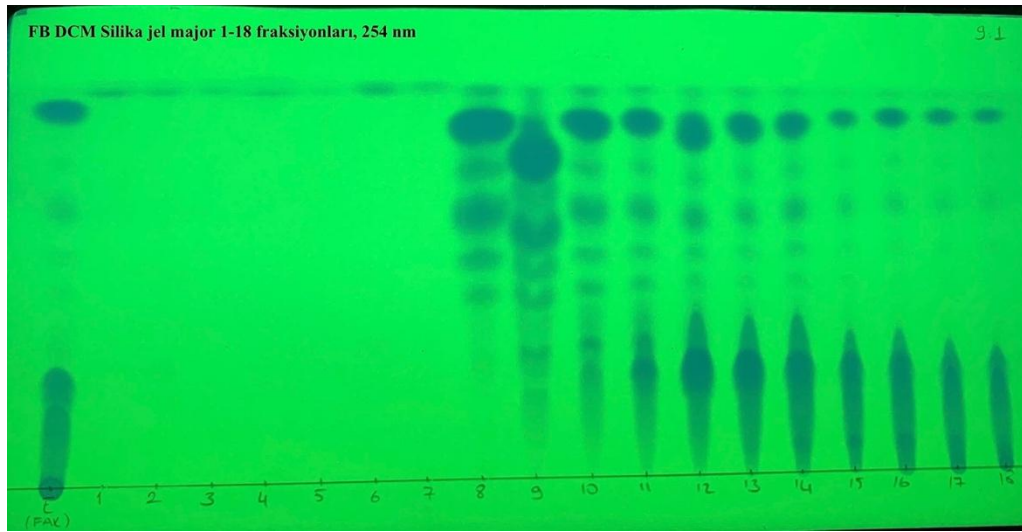
4.1.3.2. *F. brevipedicellata* Türüne Ait Kromatografik Bulgular

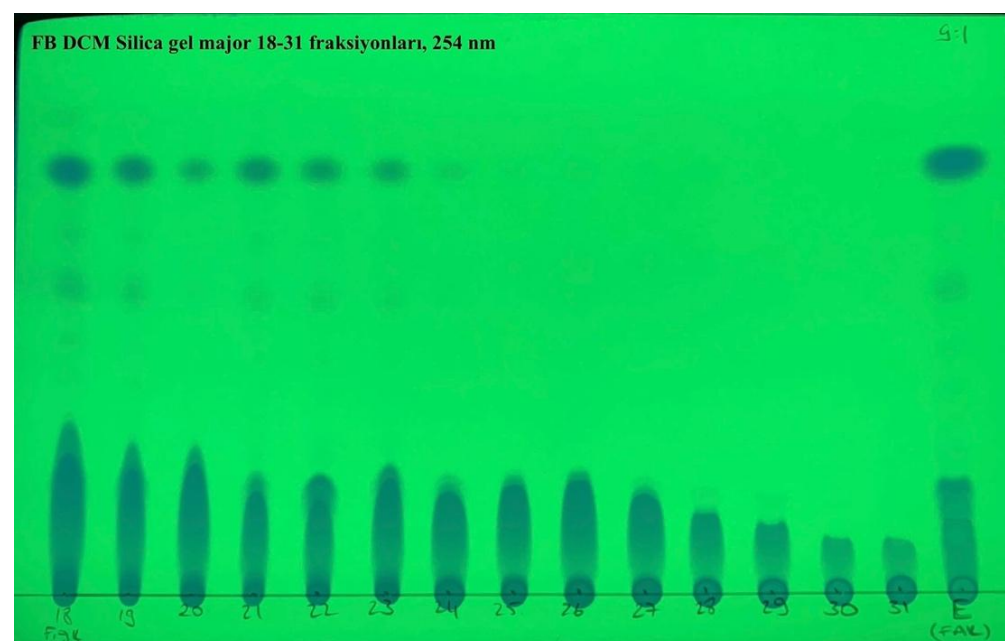
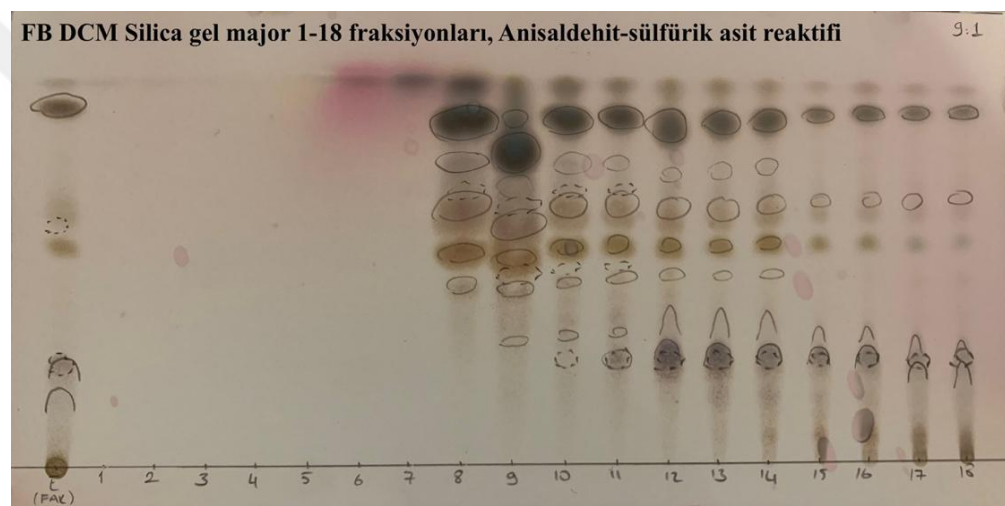
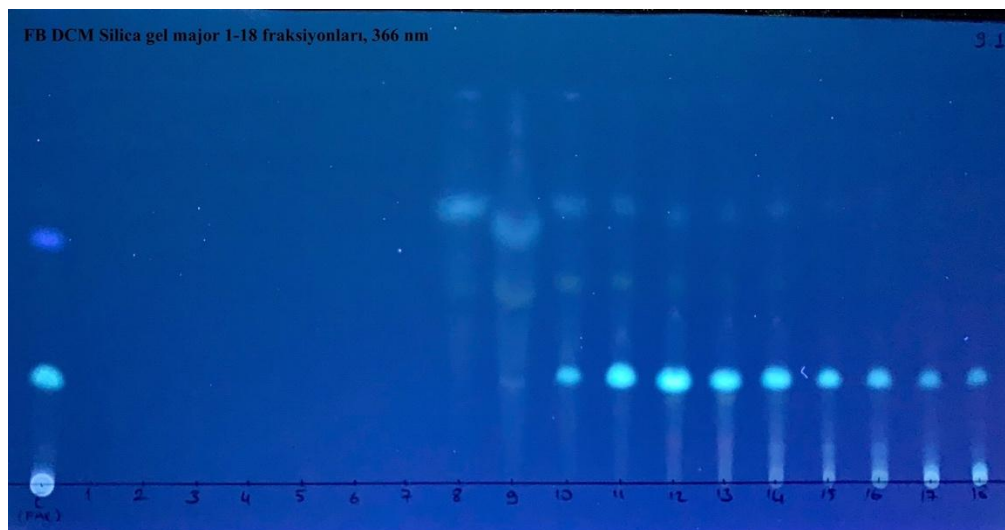


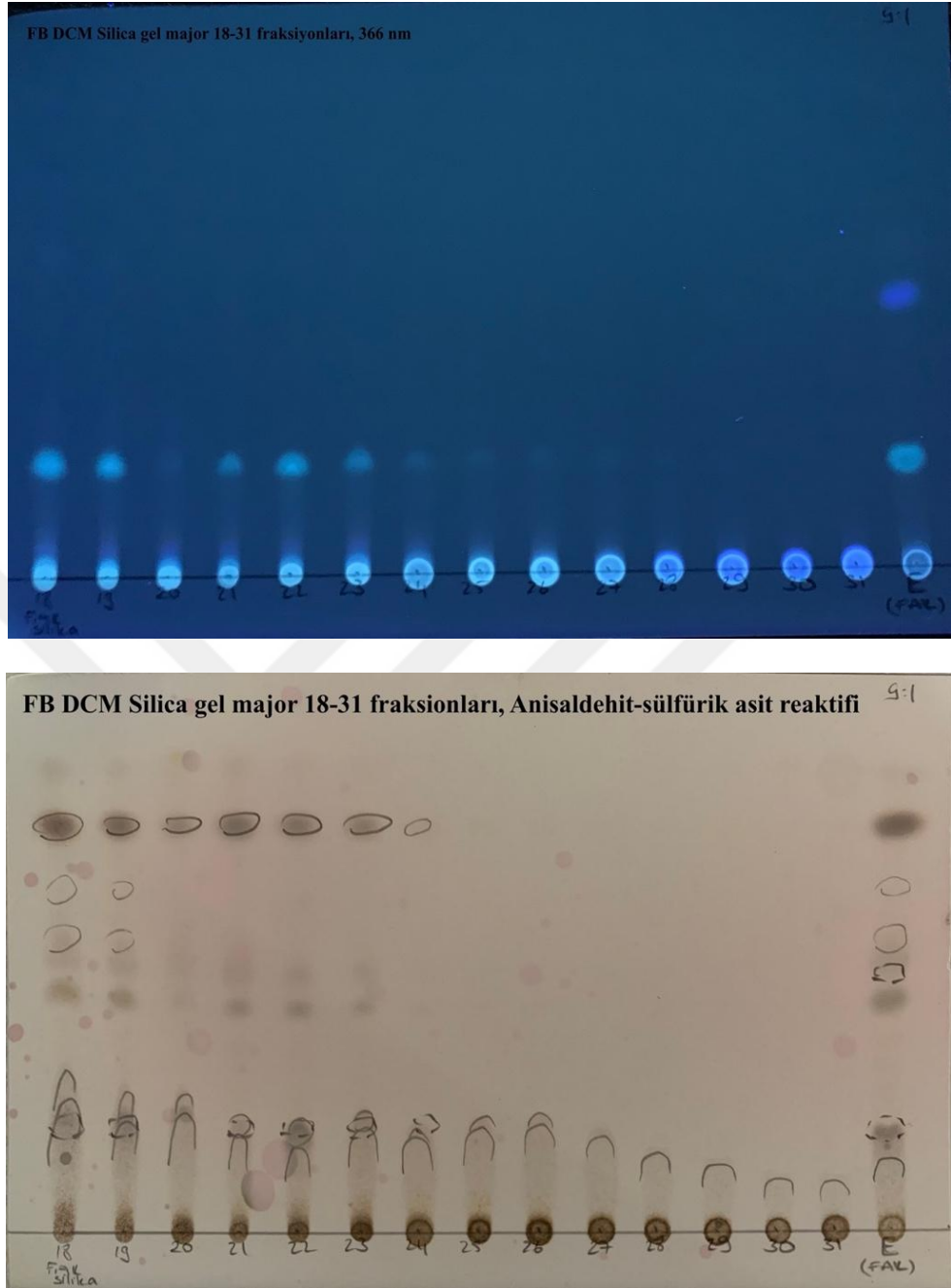
Şekil 4-1: *F. brevipedicellata* bitkisinin izolasyon şeması ve elde edilen saf bileşikler



Şekil 4-2: *F. brevipedicellata* ekstrlerinin maserat ve soxhlet DCM ekstrlerinin analitik İTK sonuçları. Mobil faz olarak 8:8:2:1 (Benzen:Diklorometan:Etil asetat:Asetonitril) sistemi kullanılmıştır

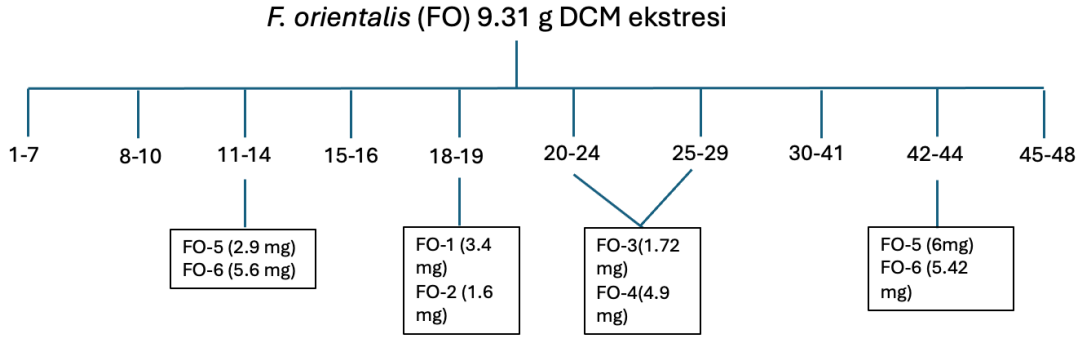




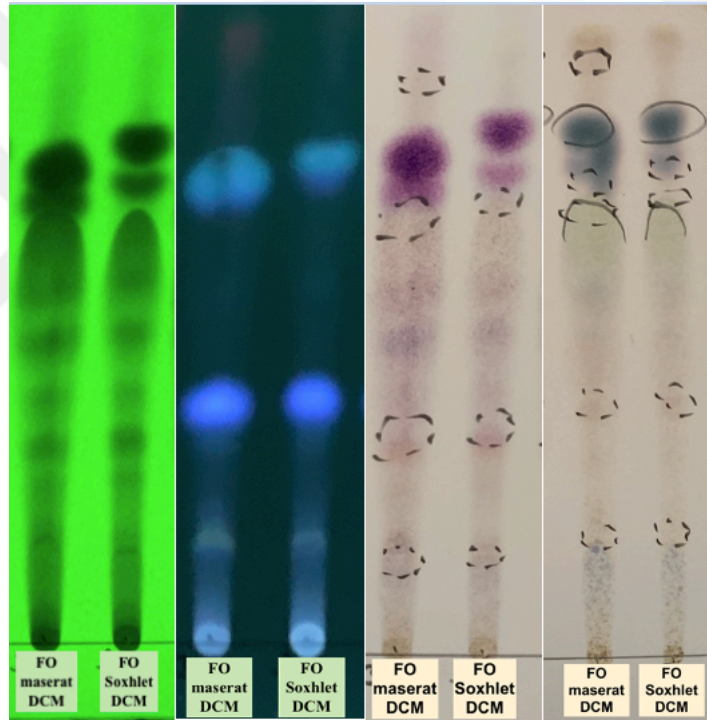


Şekil 4-3: *F. brevipedicellata* DCM ekstralarının silika jel sütun fraksiyonlarının analitik İTK sonuçları. Mobil faz olarak 9:1 (n-hekzan:Etil asetat) sistemi kullanılmıştır

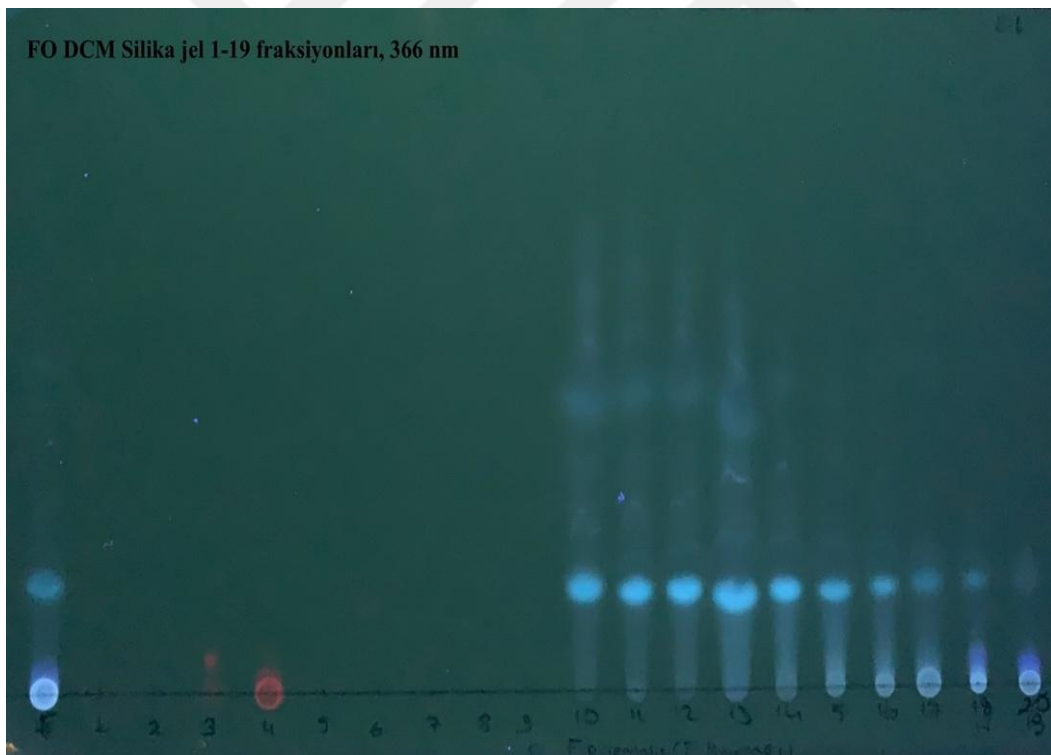
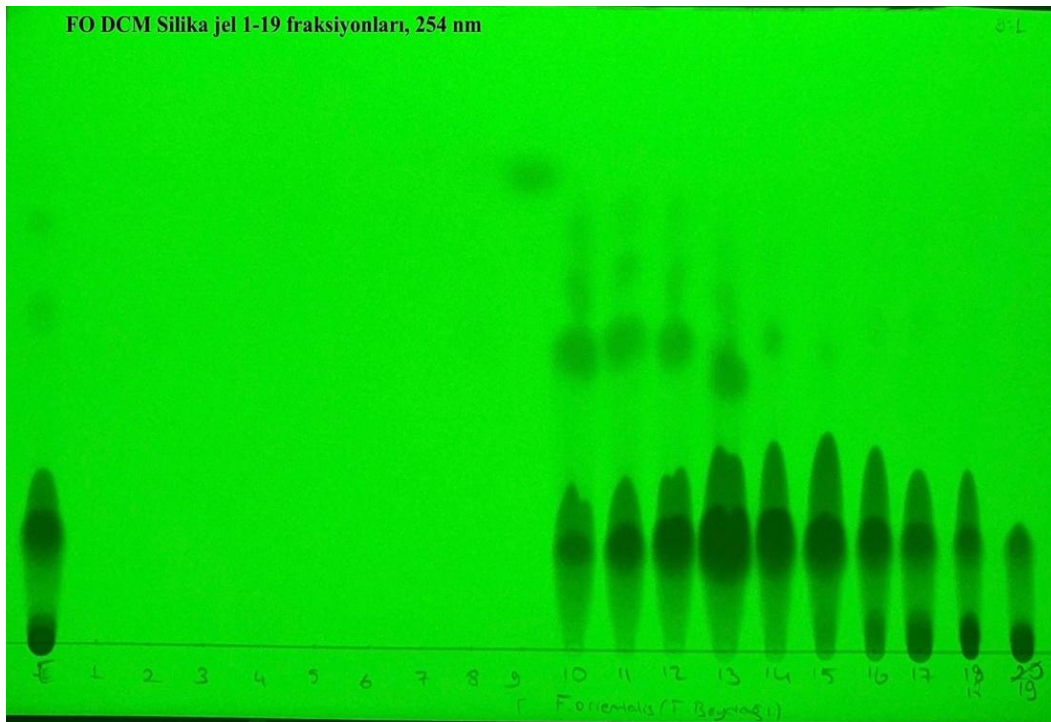
4.1.3.3. *F. orientalis* Türüne Ait Kromatografik Bulgular

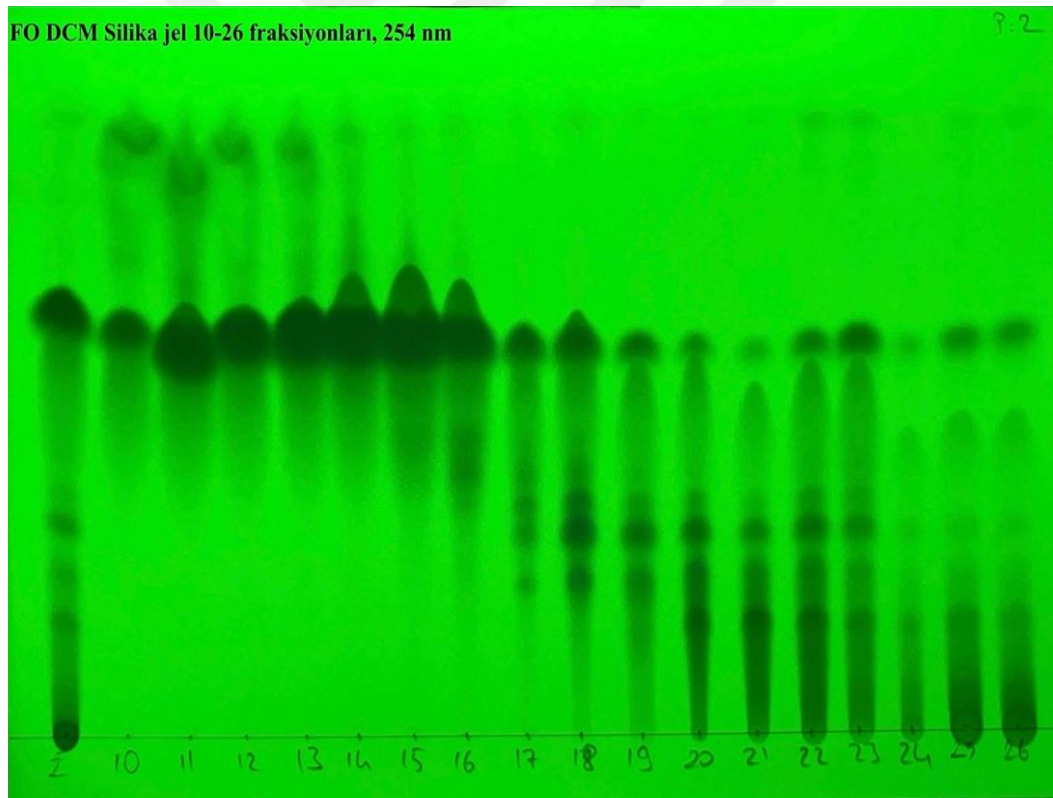
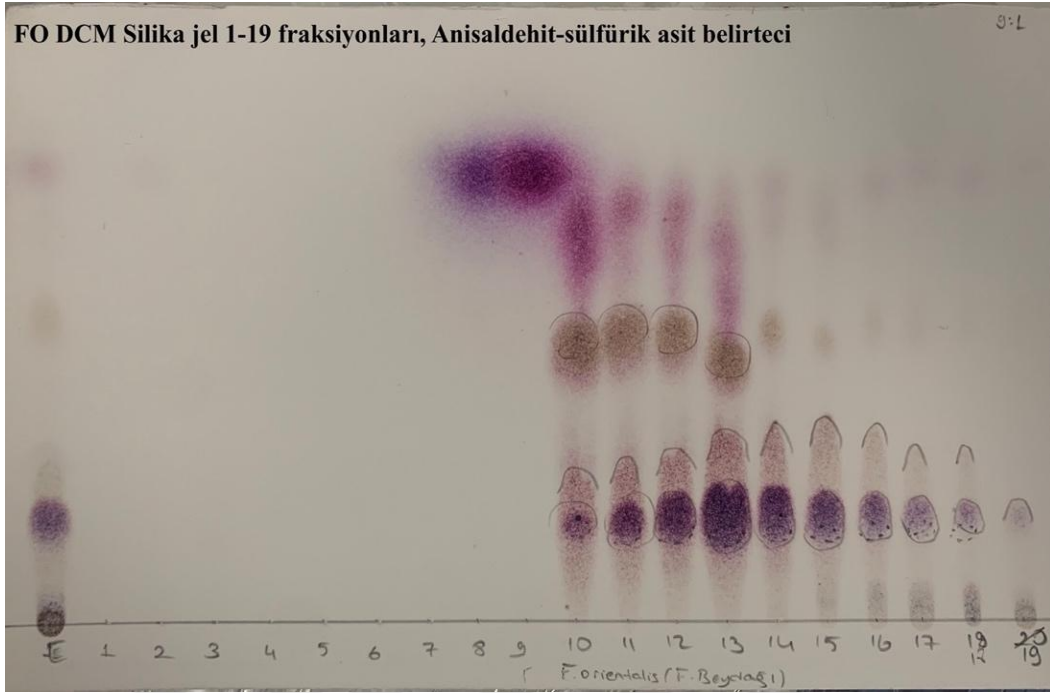


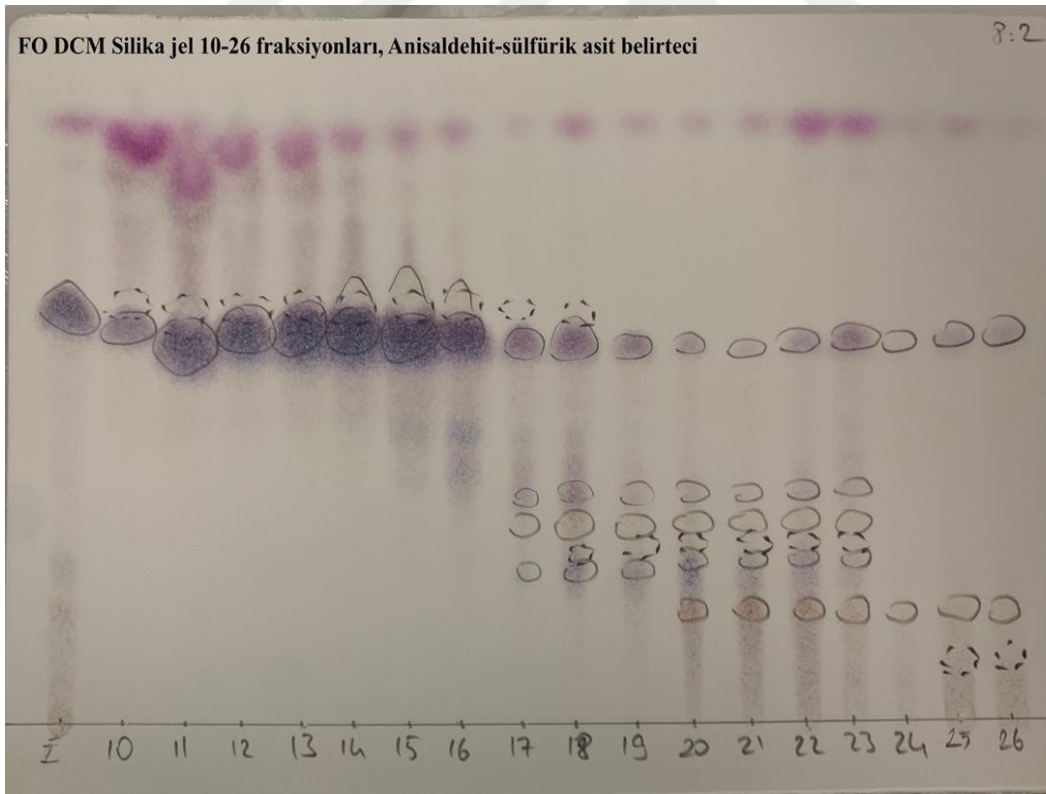
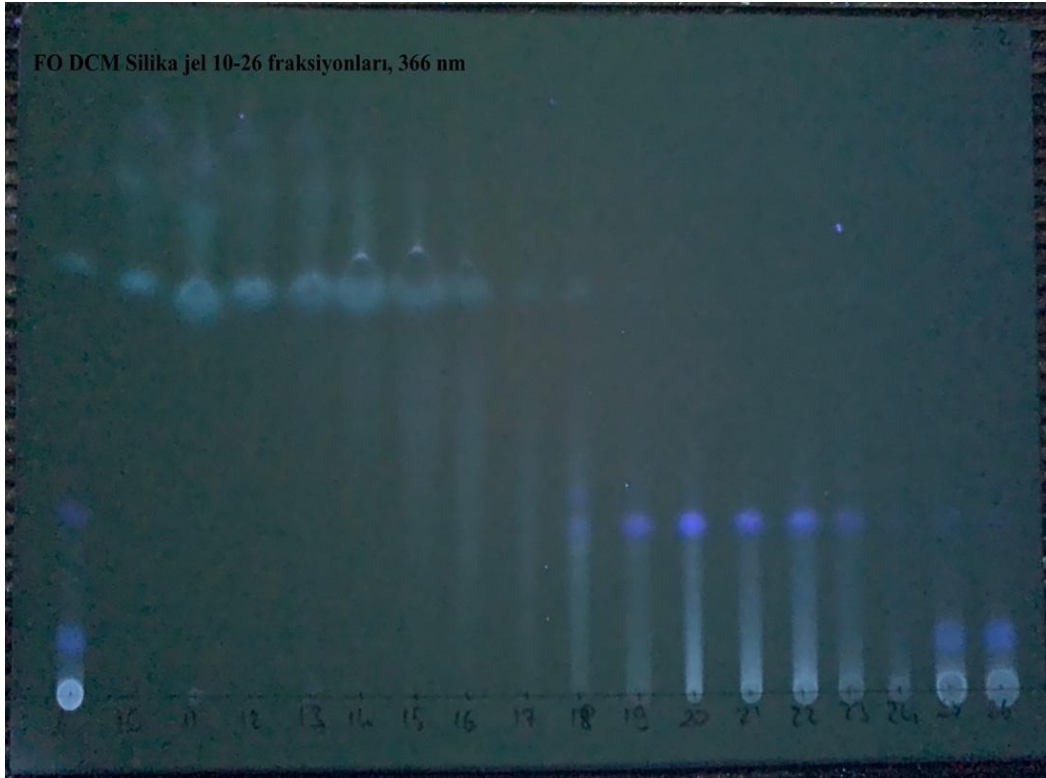
Şekil 4-4: *F. orientalis* bitkisinin izolasyon şeması ve elde edilen saf bileşikler

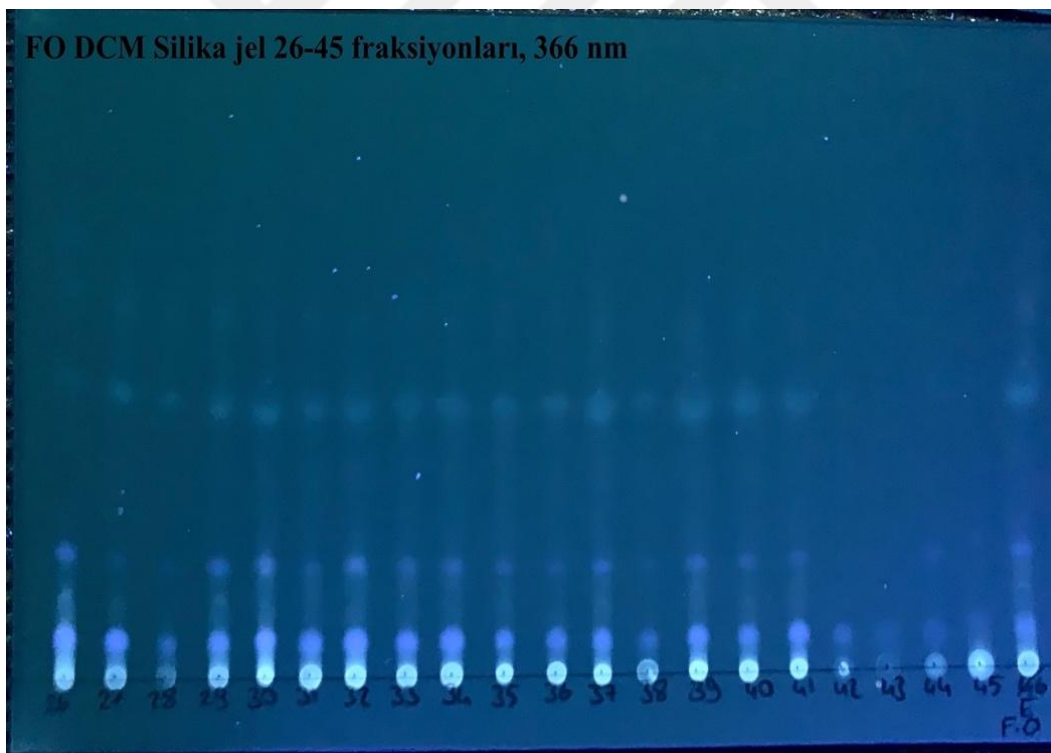
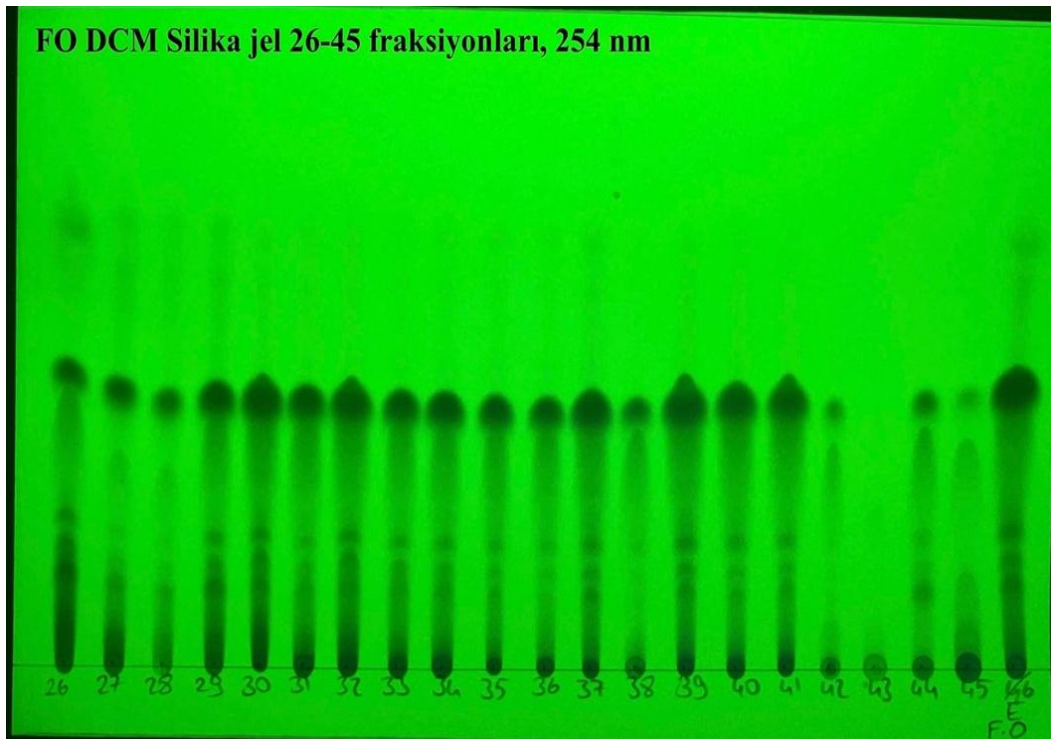


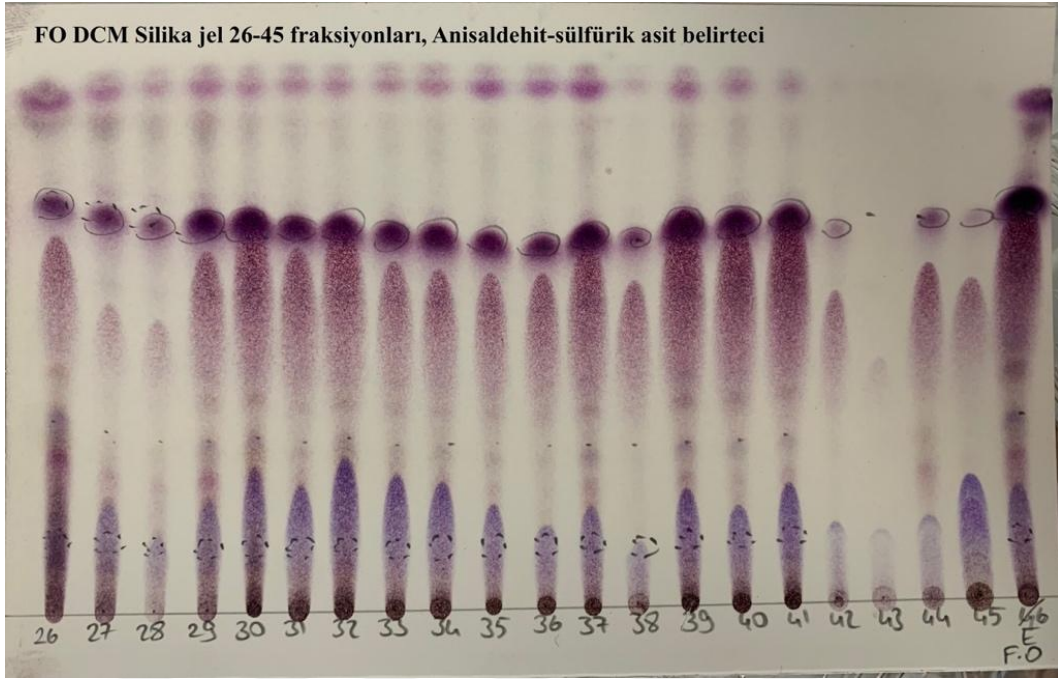
Şekil 4-5: *F. orientalis* ekstralarının maserat ve soxhlet DCM ekstralarının analitik İTK sonuçları, sırasıyla 254 nm, 366 nm, anisaldehyt- sülfürik asit reaktifi sonrası.
Mobil faz sistemi: 8:8:2:1 (Benzen:Diklorometan:Etil asetat: Asetonitril)









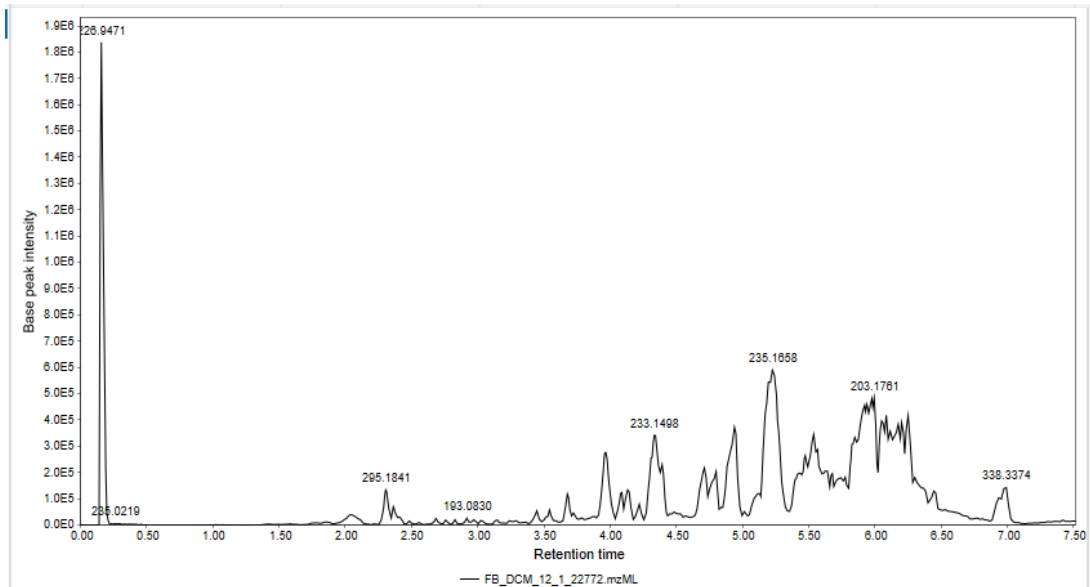


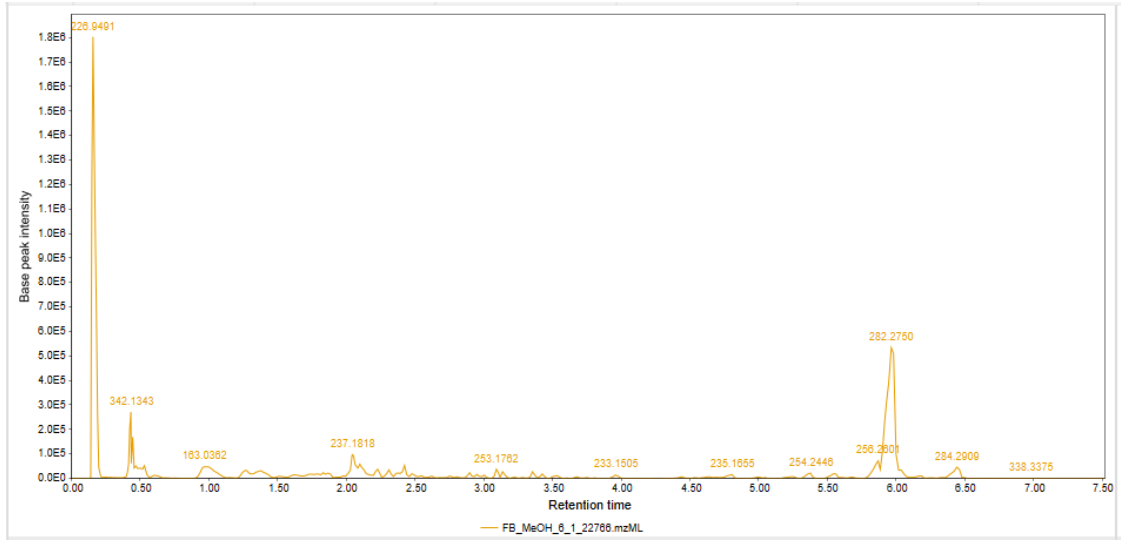
Şekil 4-6: *F. orientalis* soxhlet DCM ekstrlerinin silika jel sütun fraksiyonlarının analitik İTK sonuçları, sırasıyla 254 nm, 366 nm, anisaldehit- sülfürik asit reaktifi sonrası. Mobil faz olarak 9:1 ve 8:2 (n-hekzan:Etil asetat) sistemleri kullanılmıştır

4.2. Spektral Bulgular

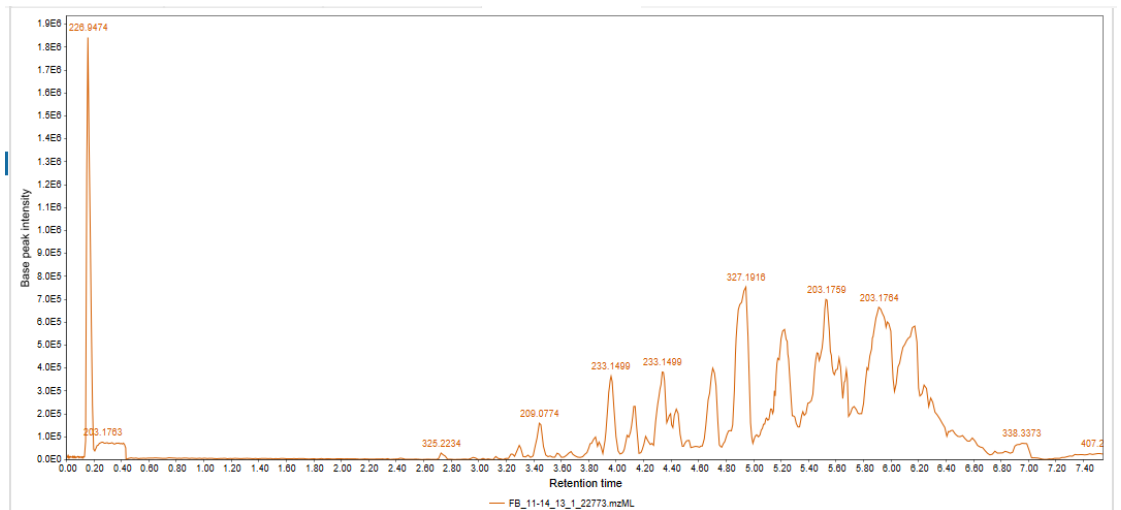
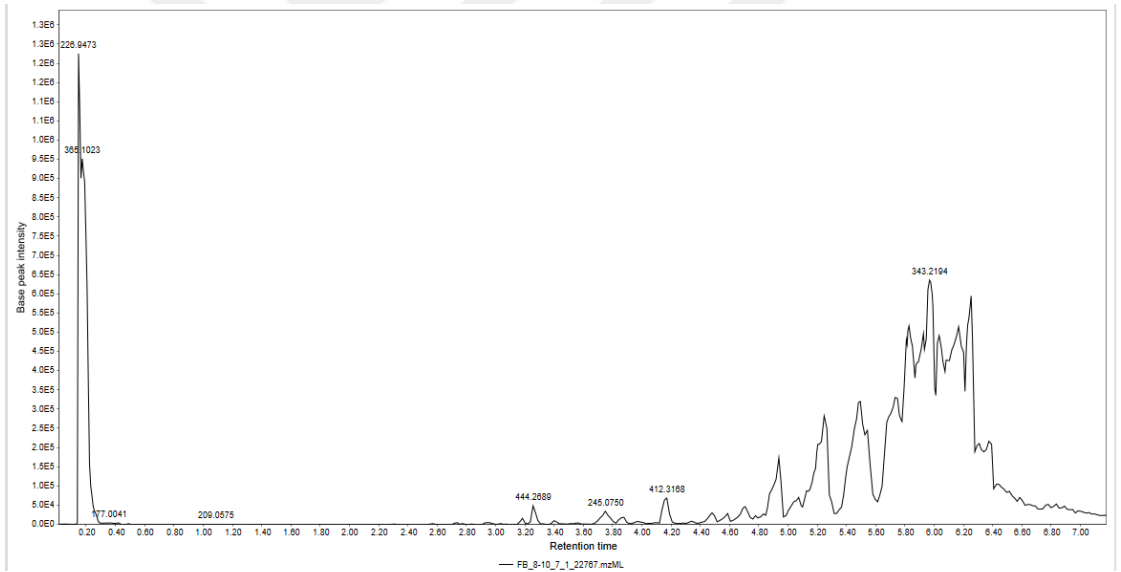
4.2.1. DCM Ekstrelerinin ve Kaba Fraksiyonların LC-MS Bulguları

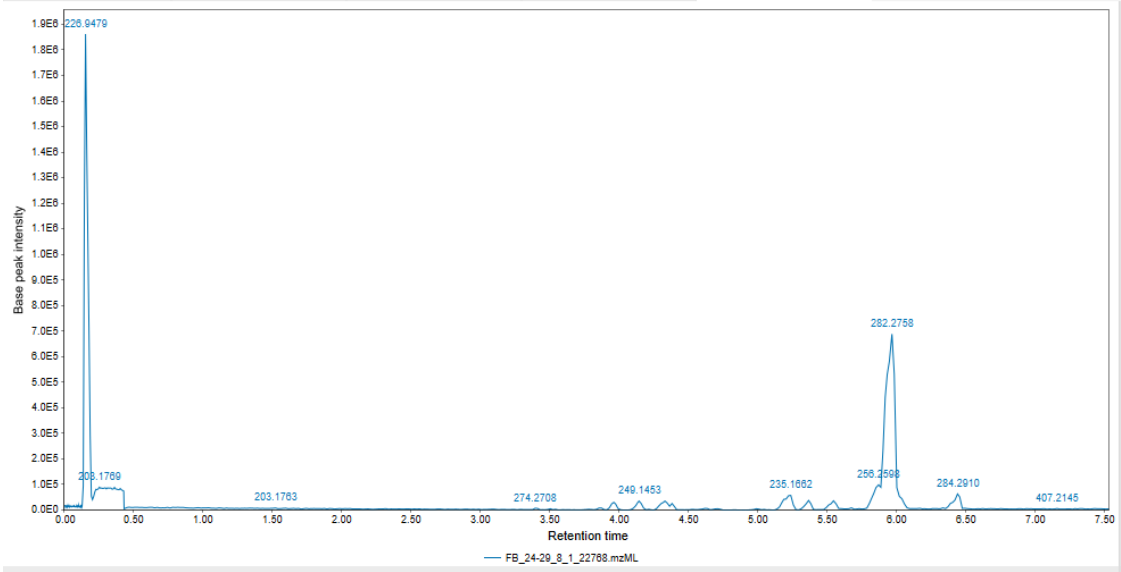
Her iki türden de elde edilen DCM ekstrleri ve kaba fraksiyonların LC-MS analizleri yapılmıştır. Elde edilen kromatogramlara şekil 4-7 ve 4-10 arasında yer verilmiştir.



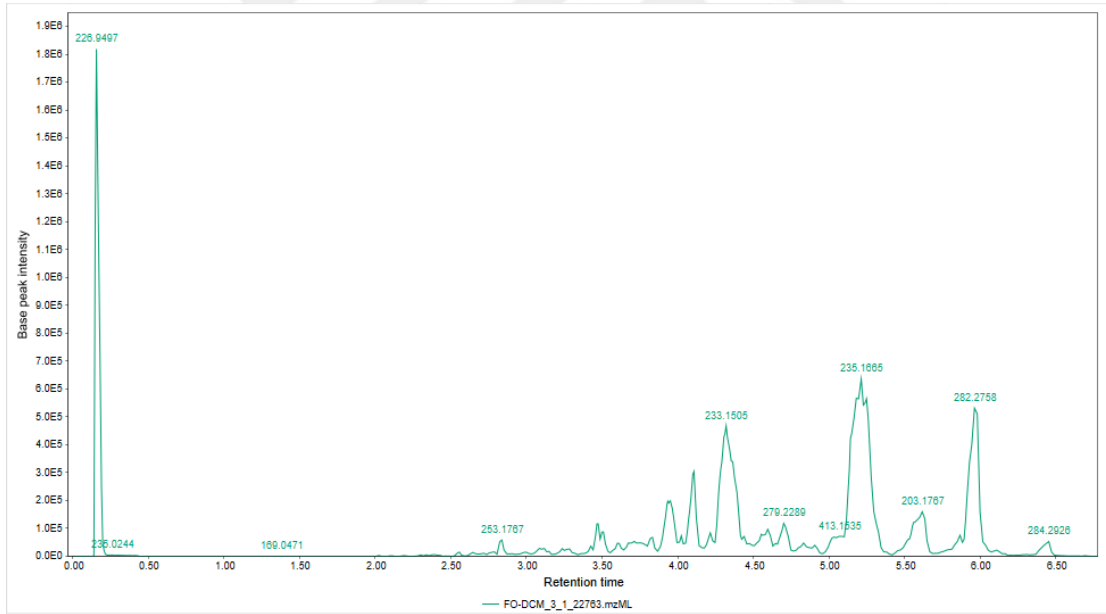


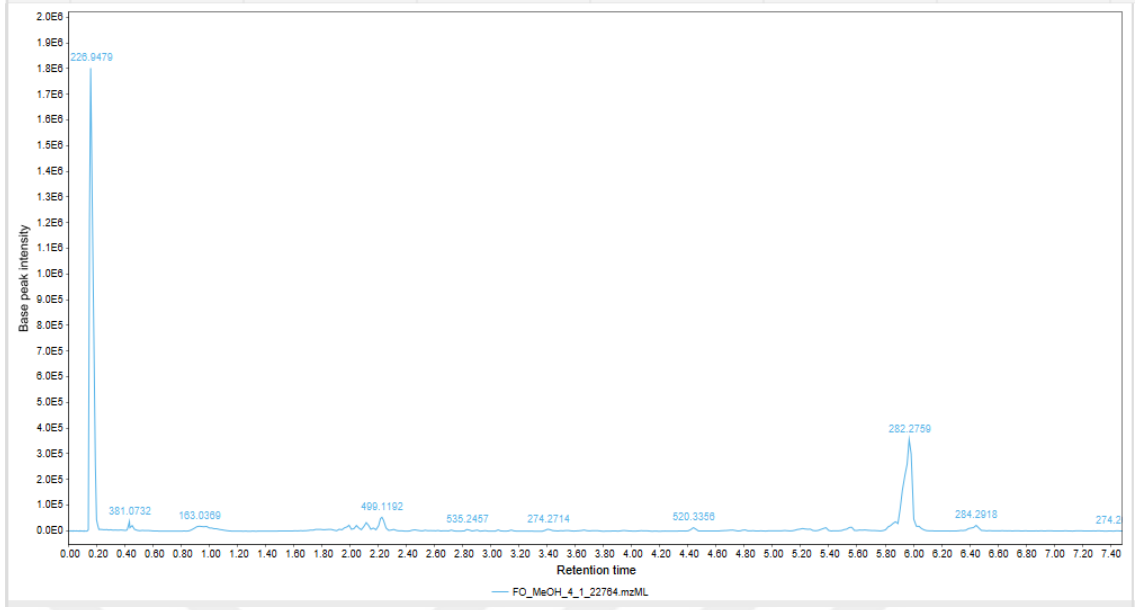
Şekil 4-7: *F. brevipedicellata* DCM ve MeOH ekstresi LC-MS kromatogramları



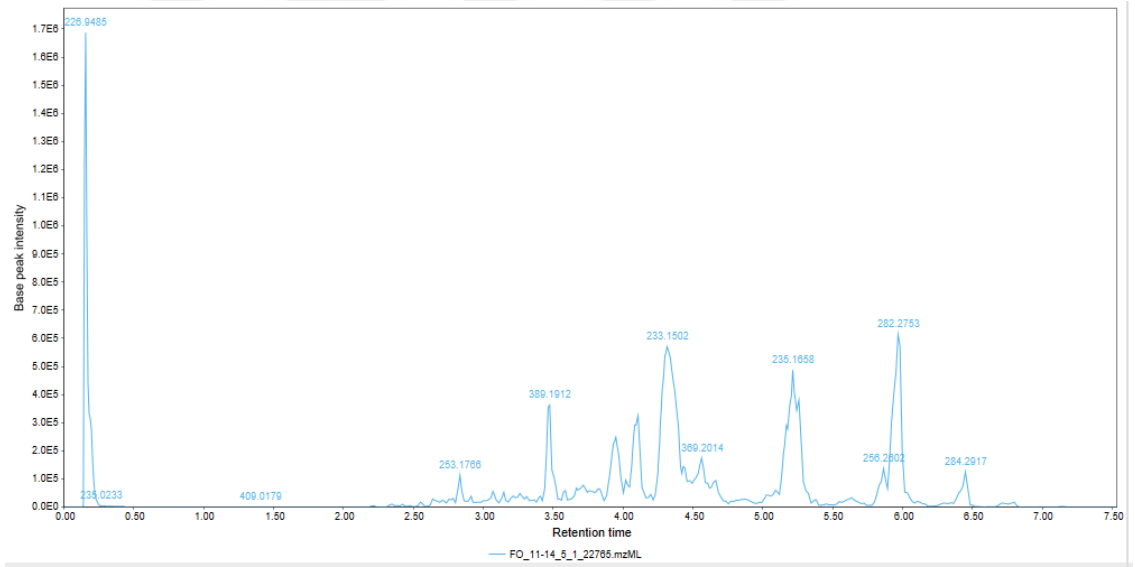


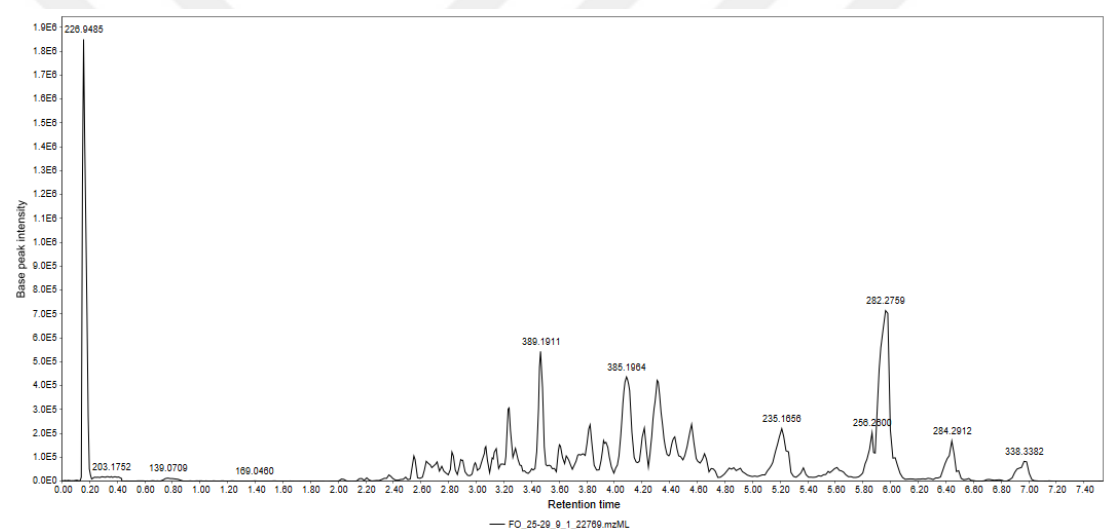
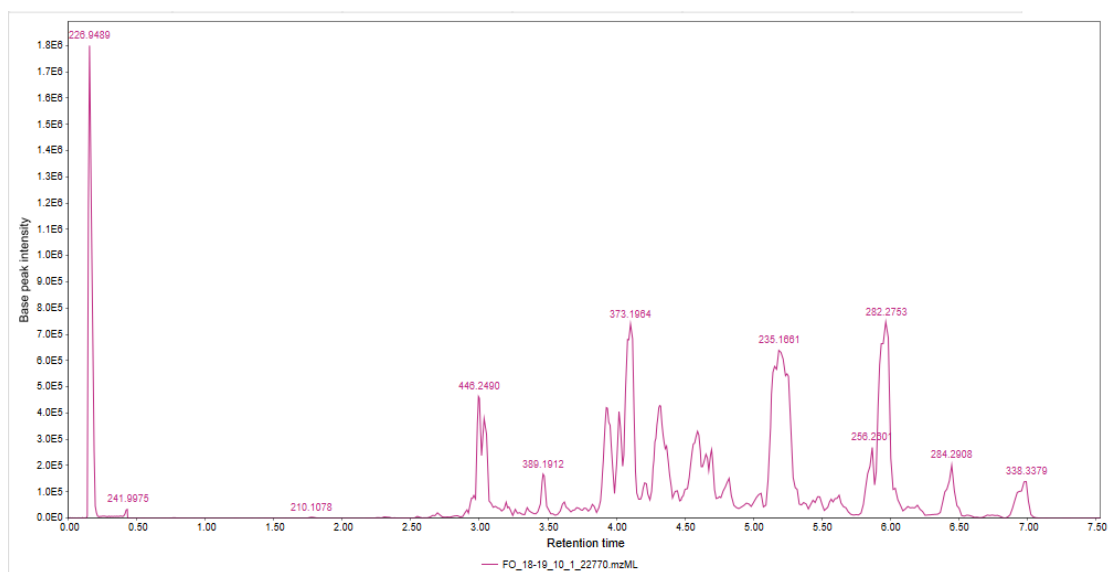
Şekil 4-8: *F. brevipedicellata* DCM ekstresinin majör fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları. Sırasıyla 8-10, 11-14 ve 24-29 fraksiyonları

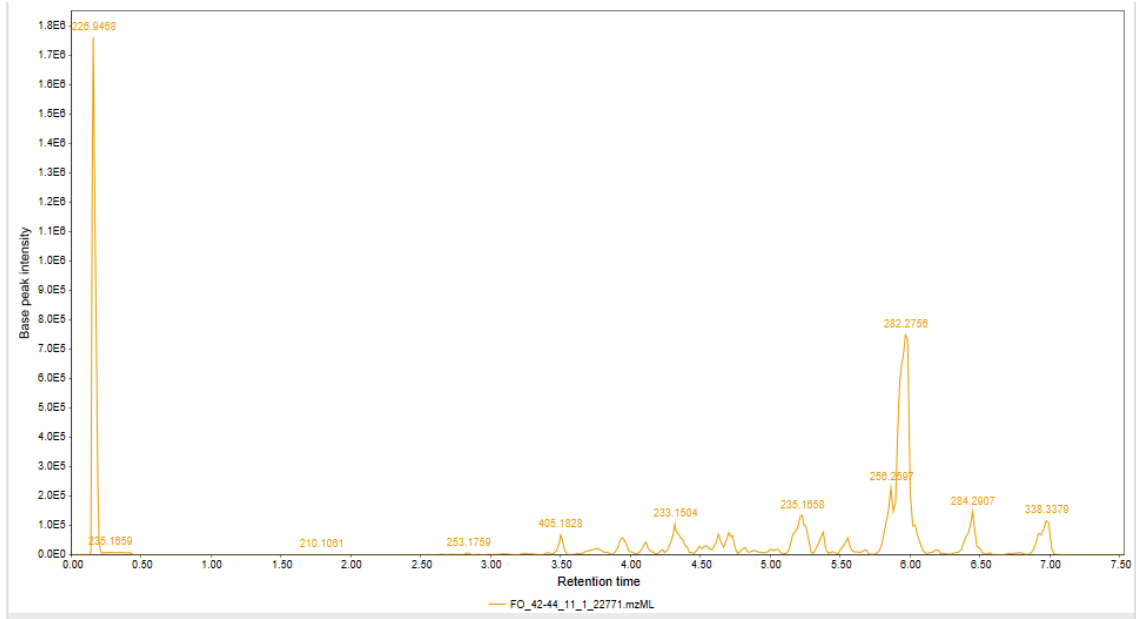




Şekil 4-9: *F. orientalis* DCM ve MeOH ekstresi LC-MS kromatogramları







Şekil 4-10: *F. orientalis* DCM ekstresinin majör fraksiyonlarının LC-MS kromatogramları. Sırasıyla 11-14, 18-19, 25-29 ve 42-44 fraksiyonları

4.2.2. Saf Bileşiklerin Spektral Bulguları

Her iki türden elde edilen saf maddeler kendi içlerinde ait oldukları bitkilerin kodları ile numerik olarak kodlanmıştır (Ör: FBR-1, FBR-2, FBR-3...). Farklı fraksiyonlardan tekrar elde edilen maddelerin spektrumları ikinci kez paylaşılmamıştır. Elde edilen maddelerden literatürde örneğine rastlanan maddeler için 2D spektrum verileri verilmemiştir. Elde edilen maddelerden literatür incelendiğinde yeni olduğu anlaşılan maddeler için tüm 2D spektrumlarına (COSY, HSQC, HMBC, NOESY), HRMS, UV ve IR analizlerine yer verilmiştir. Yeni bileşiklerin yapıları açık formülleri ve spektral bilgileri detaylı olarak verilerek ispatlanmıştır.

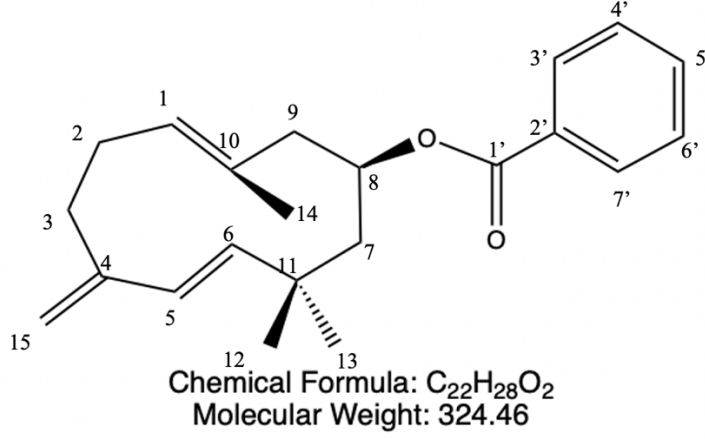
4.2.3. *Ferula brevipedicellata* Türüne Ait Spektral Bulgular

F. brevipedicellata köklerinden hazırlanan DCM ekstresinden toplamda 10 madde izole edilmiştir, bunlardan 4 tanesi literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında ilk defa izole edilip yapılarının aydınlatılmış olduğu gözlenmiştir.

4.2.3.1. FBR-1

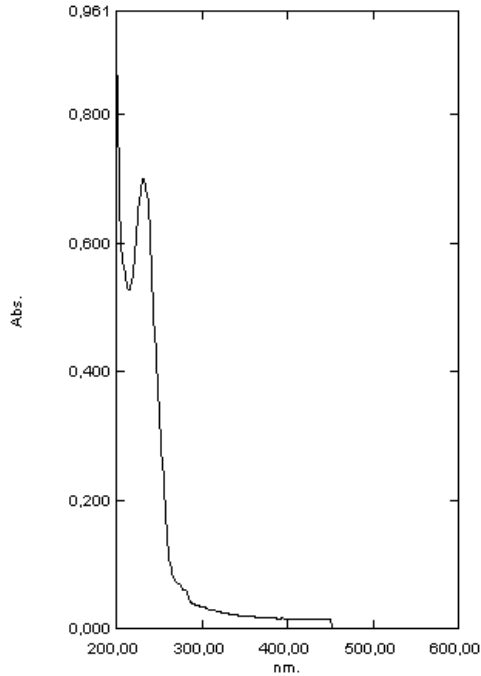
^1H NMR verilerine bakıldığında FBR-1 kodlu maddenin (3E,8E)-3,10,10-trimethyl-7-methylenecycloundeca-3,8-dien-1-yl benzoate olduğu belirlenmiştir. Maddenin *p*-hidroksibenzoat esteri literatürde Ferocin adı ile yer almakta ancak benzoat

esteri yer almamaktadır^{49, 143}. Maddenin doğadan ilk defa izole edilen bileşik olduğu görülmüştür. İlk defa bitkiden elde edildiği için tüm spektral analizleri paylaşılmıştır

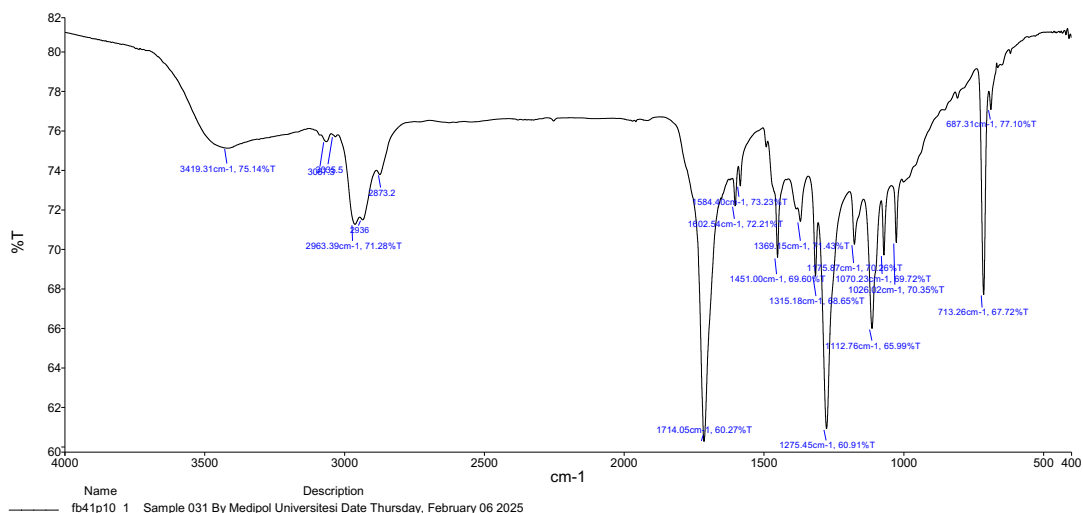


Şekil 4-11: FBR-1 Kimyasal formülü

FBR-1; UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) (C: 0,05 g/100 mL MeOH) nm; 270 (1,7), 228 (2,7) ve 214 (2,61) nm (Şekil 4-12); IR $\nu_{\max}$ (NaCl) cm^{-1} ; 2936, 2873(halka protonları), 1714 (C=C), 1451 (aromatik halka), 1275 (C-O) (Şekil 4- 13).



Şekil 4-12: FBR-1 UV spektrumu



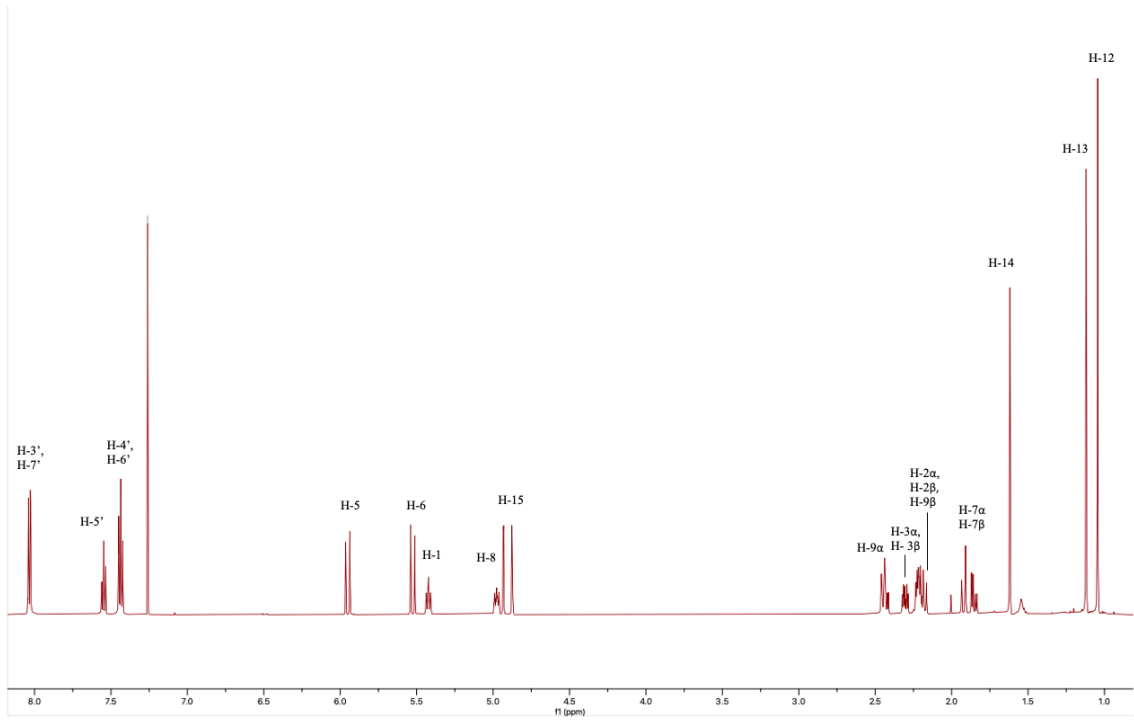
Şekil 4-13: FBR-1 IR spektrumu

İzole edilen moleküle ait alınan NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-1'de verilmiştir.

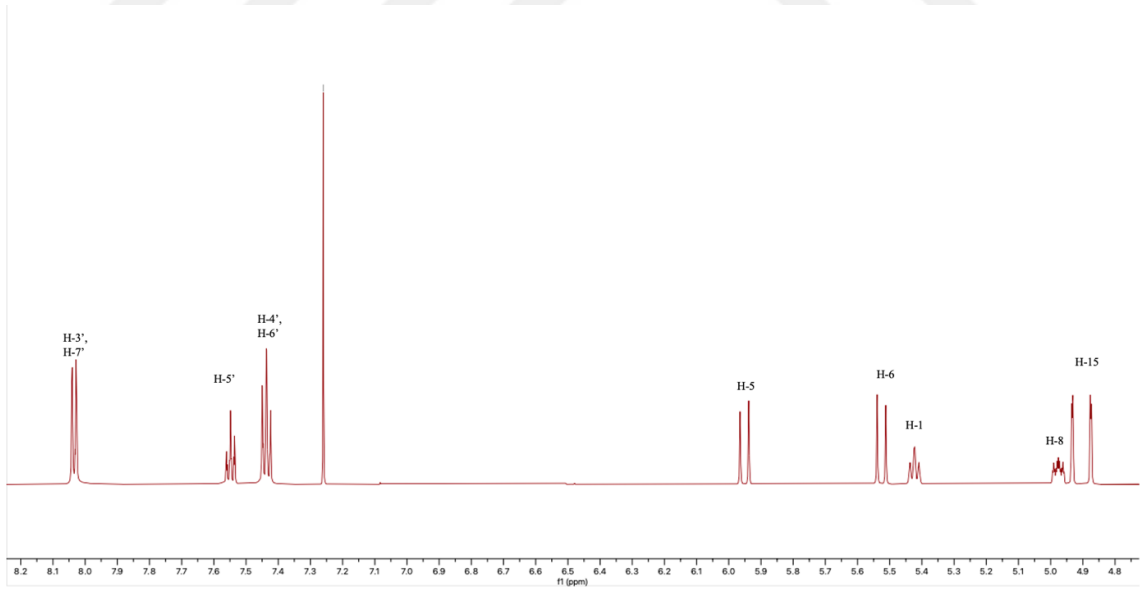
Tablo 4-1: FBR-1 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

Konum	δ_H ppm (J değeri, Hz)	δ_C ppm	HMBC	NOESY
1	5.42 (t , $J = 9.1, 7.6, 1.5$ Hz)	129.48	C-14, C-9	H-9 β
2 α	2.21 (m)	30.29	-	H-14
2 β	2.17 (m)	-	-	-
3 α	2.31 (m)	31.45	C-5, C-15	H-15a
3 β	2.44(m)	-	-	H-6
4	-	148.20	-	-
5	5.95 (d , $J = 16.2$ Hz)	126.02	C-15, C-3, C-4 C-11	H-13, H-15b
6	5.53 (d , $J = 16.2$ Hz,)	142.55	C-7, C-12, C-13	H-3 β , H-7 α , H-12
7 α	1.92 (dt , $J = 14.7, 1.6$ Hz)	52.23	C-6, C-8, C-9, C-12, C-13, C-11	-
7 β	1.85 (dd , $J = 14.7, 6.4$ Hz)	-	-	-
8	4.98	71.83	C-8, C-9	H-5, H-13, H-14
9 α	2.44 (m)	47.60	C-14, C-8, C-7	H-14
9 β	2.17 (m)	-	-	-

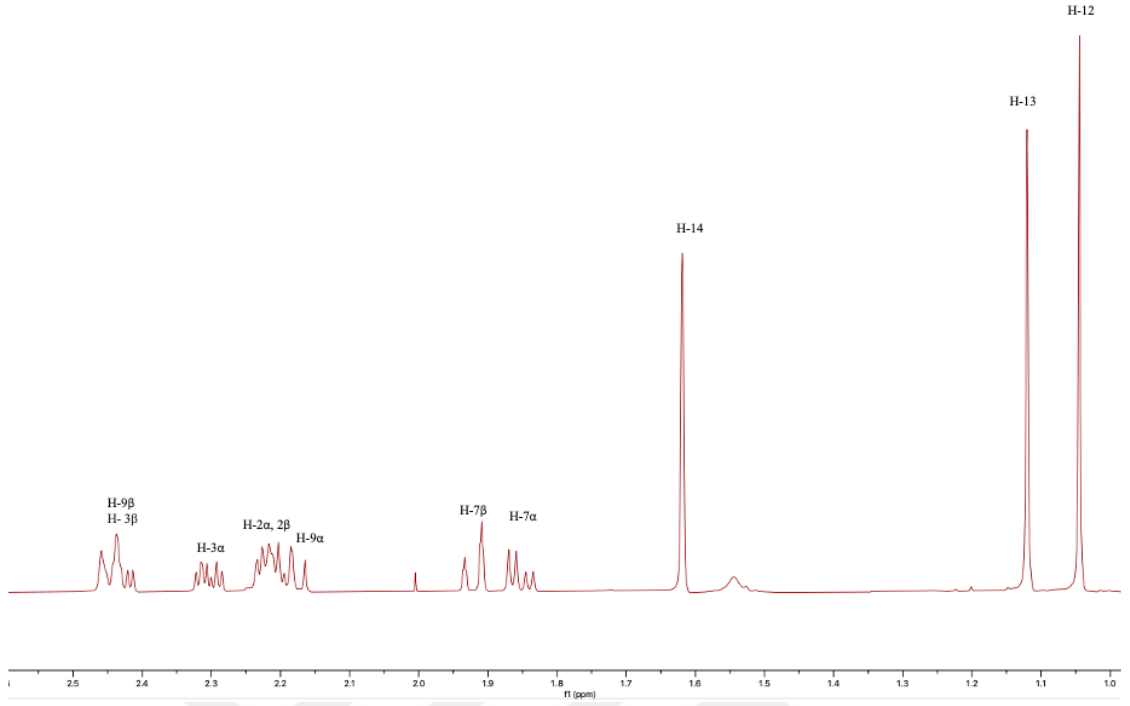
10	-	131.05	C-14	-
11	-	35.35	C-6, C-12, C-13	-
12	1.04 (<i>s</i>)	30.65	C-6, C-7, C-8, C-11, C-13	H-6, H-7 α , H-7 β
13	1.12 (<i>s</i>)	22.59	C-6 C-7, C11, C-12	H-5, H-8
14	1.61 (<i>bs</i>)	17.69	C-1, C-9, C-10	-
15a	4.93 (<i>d</i> , $J = 2.2$ Hz, 1H)	114.24	C-3, C-5	H-3 α
15b	4.87 (<i>d</i> , $J = 2.2$ Hz, 1H)	-	C-3, C-5	-
1'	-	165.75	C-2', C-3'	-
2'	-	130.89	-	-
3'	8.02	129.69	C-1', C-2', C-3', C-7'	-
4'	7.43	128.48	C-2', C-3'	-
5'	7.54 (<i>ddt</i> , $J = 8.7, 7.0, 1.3$ Hz)	132.90	-	-
6'	7.43 (<i>m</i>)	128.48	-	-
7'	8.02	129.69	-	-



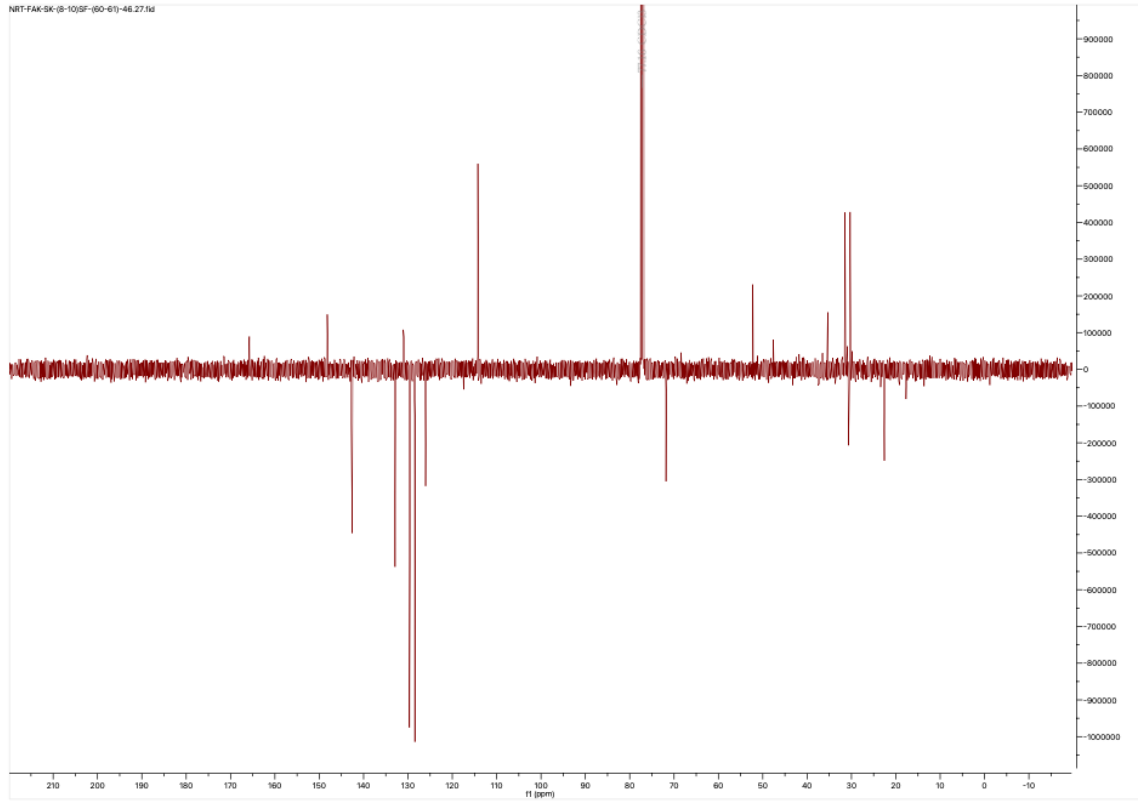
Şekil 4-14: FBR-1 ^1H NMR spektrumu



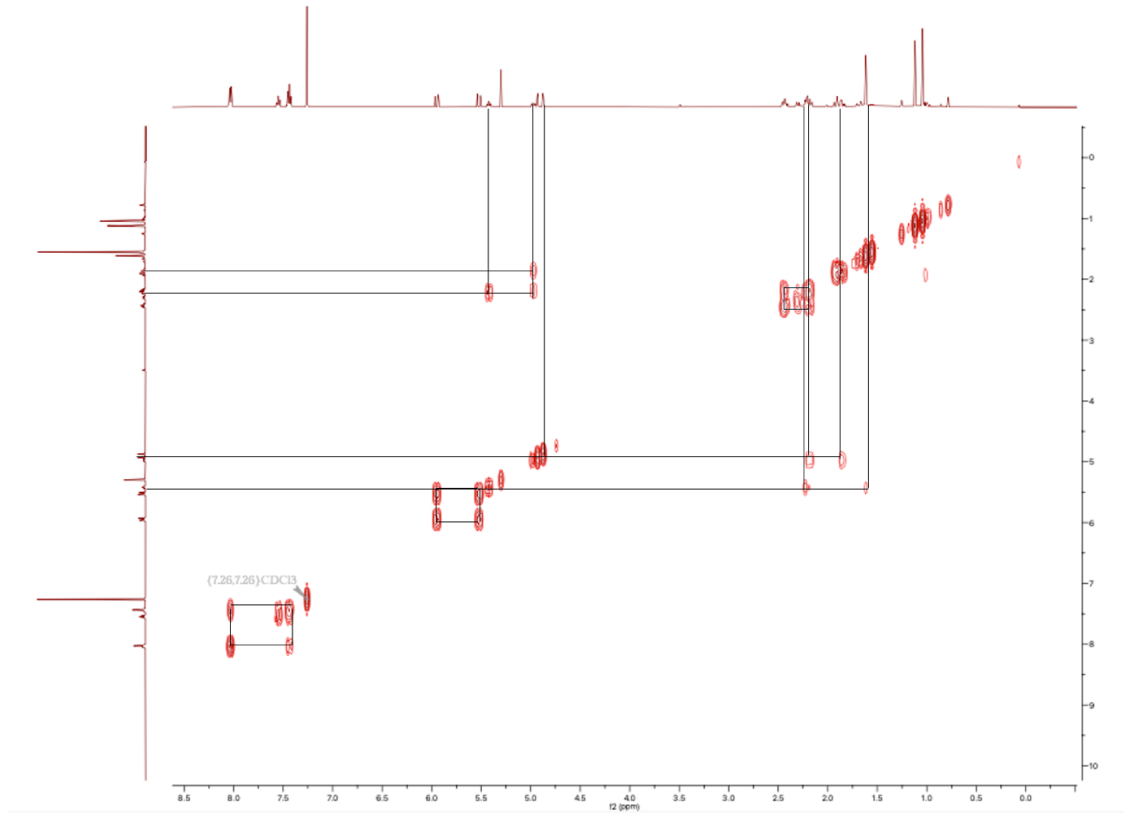
Şekil 4-15: FBR-1 ^1H NMR spektrumu alt alan



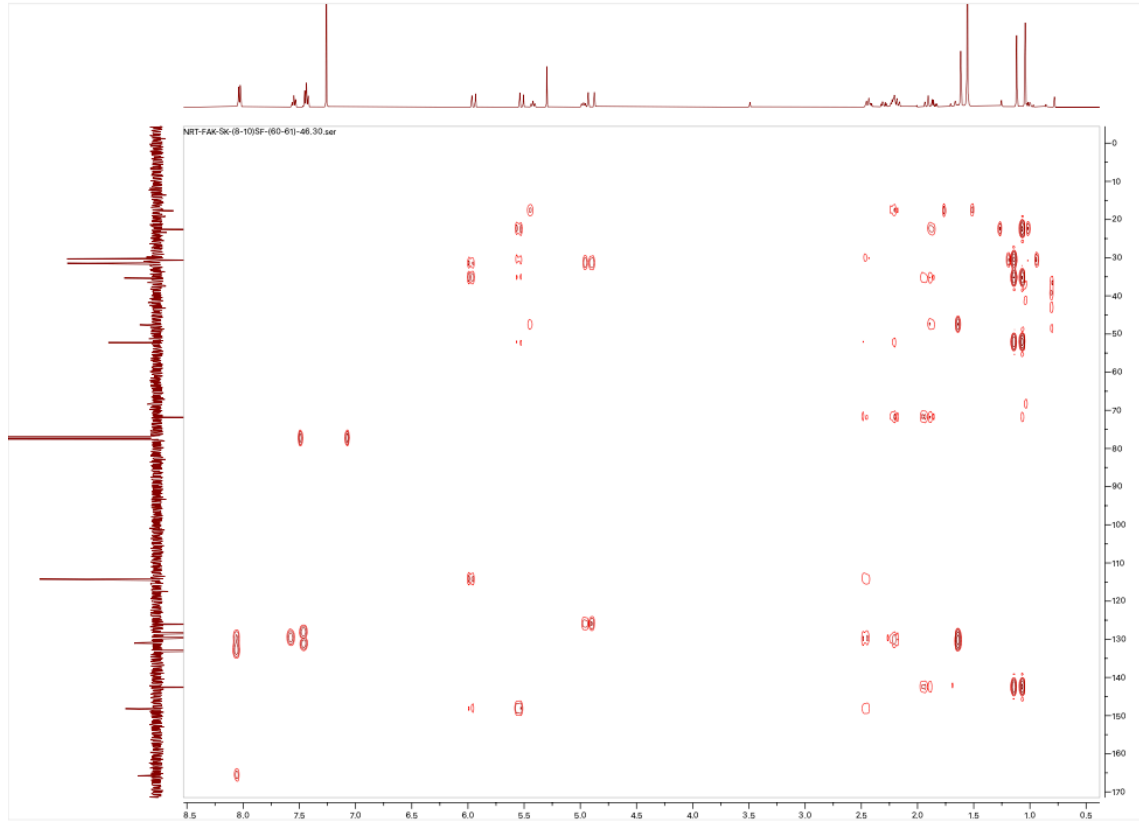
Şekil 4-16: FBR-1 ^1H NMR spektrumu üst alan



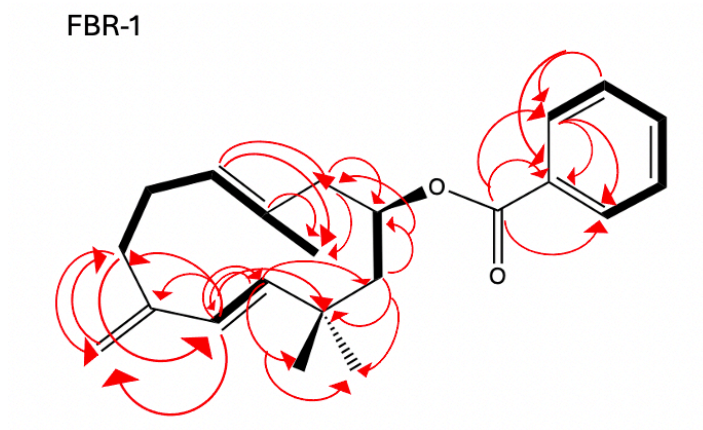
Şekil 4-17: FBR-1 ^{13}C NMR spektrumu



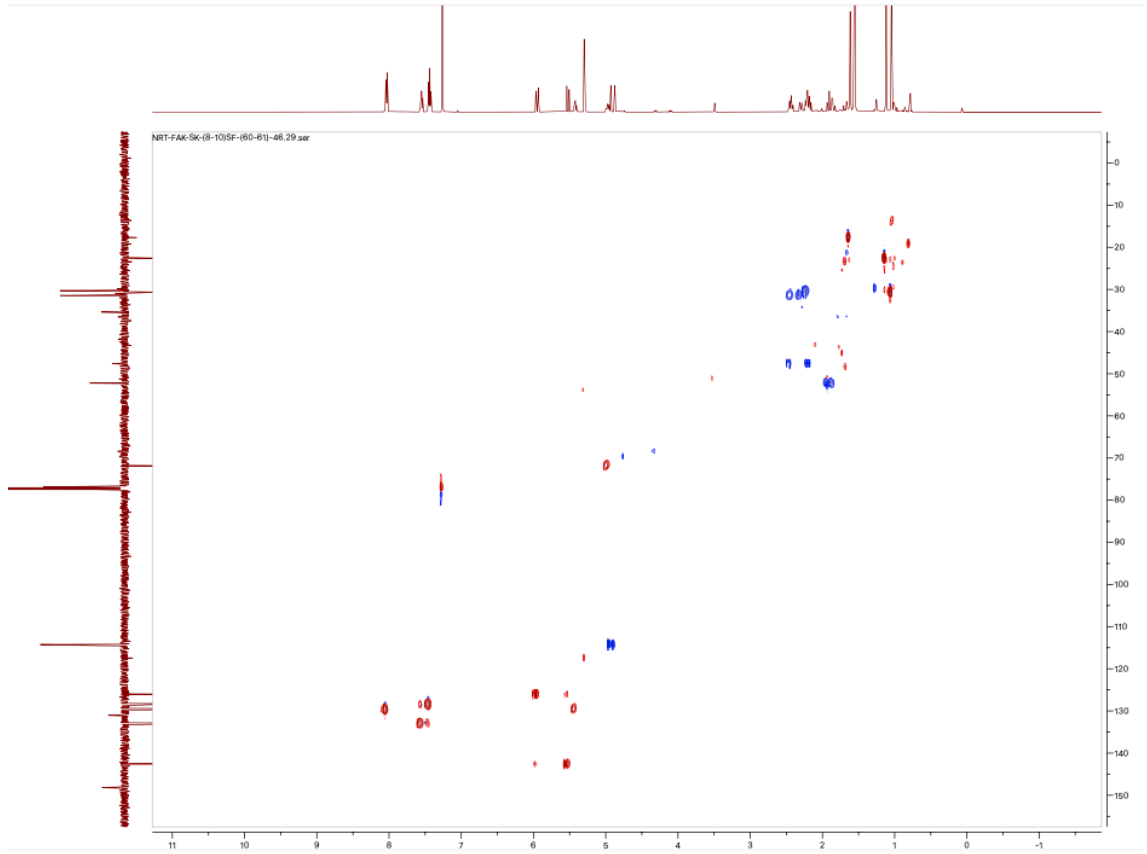
Şekil 4-18: FBR-1 COSY spektrumu



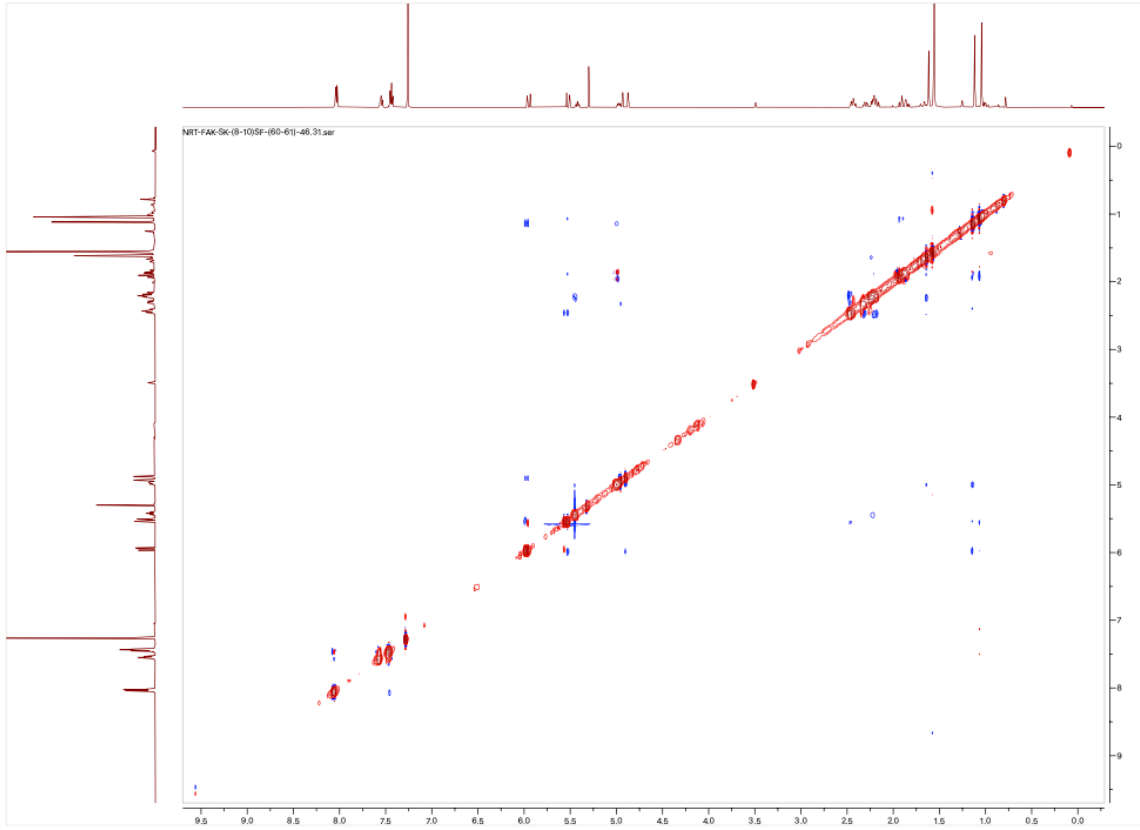
Şekil 4-19: FBR-1 HMBC spektrumu



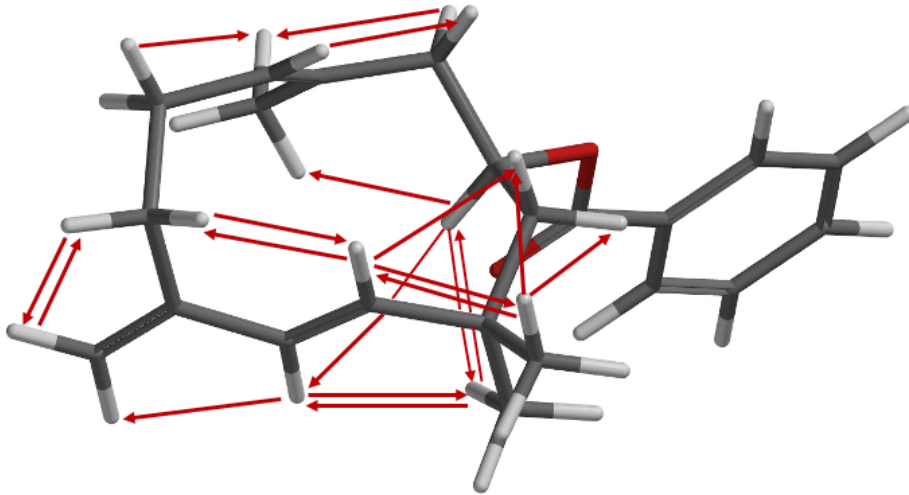
Şekil 4-20: FBR-1 COSY ve HMBC etkileşimleri



Şekil 4-21: FBR-1 HSQC spektrumu



Şekil 4-22: FBR-1 NOESY spektrumu



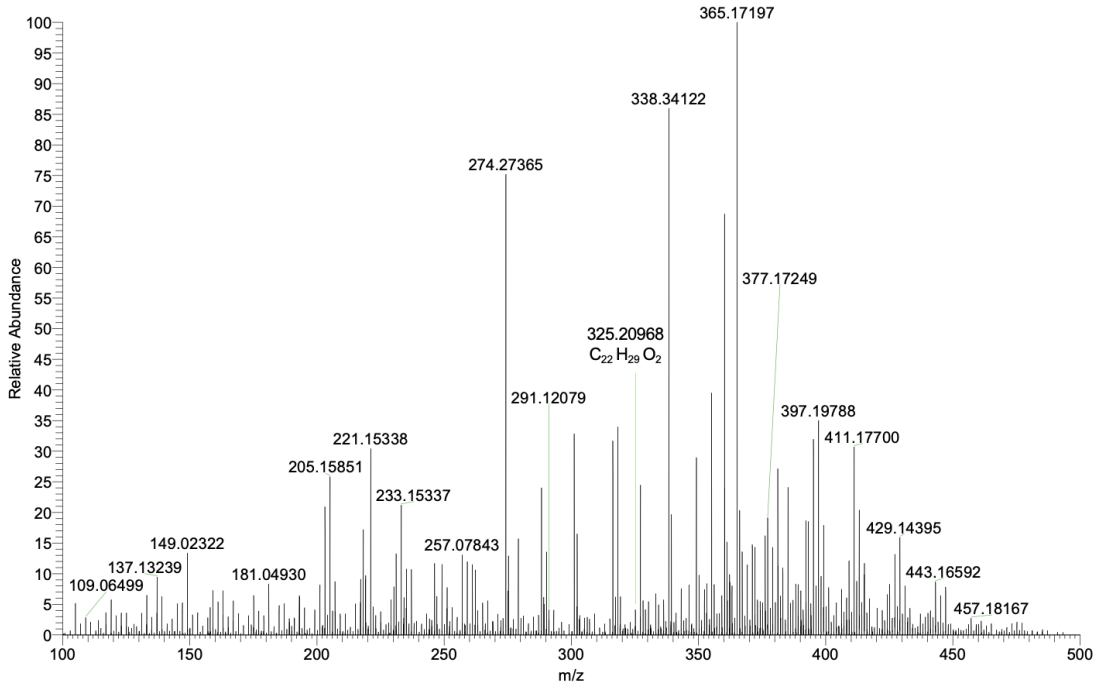
FBR-1

Şekil 4-23: FBR-1 NOESY etkileşimleri

F:\2023-04-04-DISK C\...FB-P10

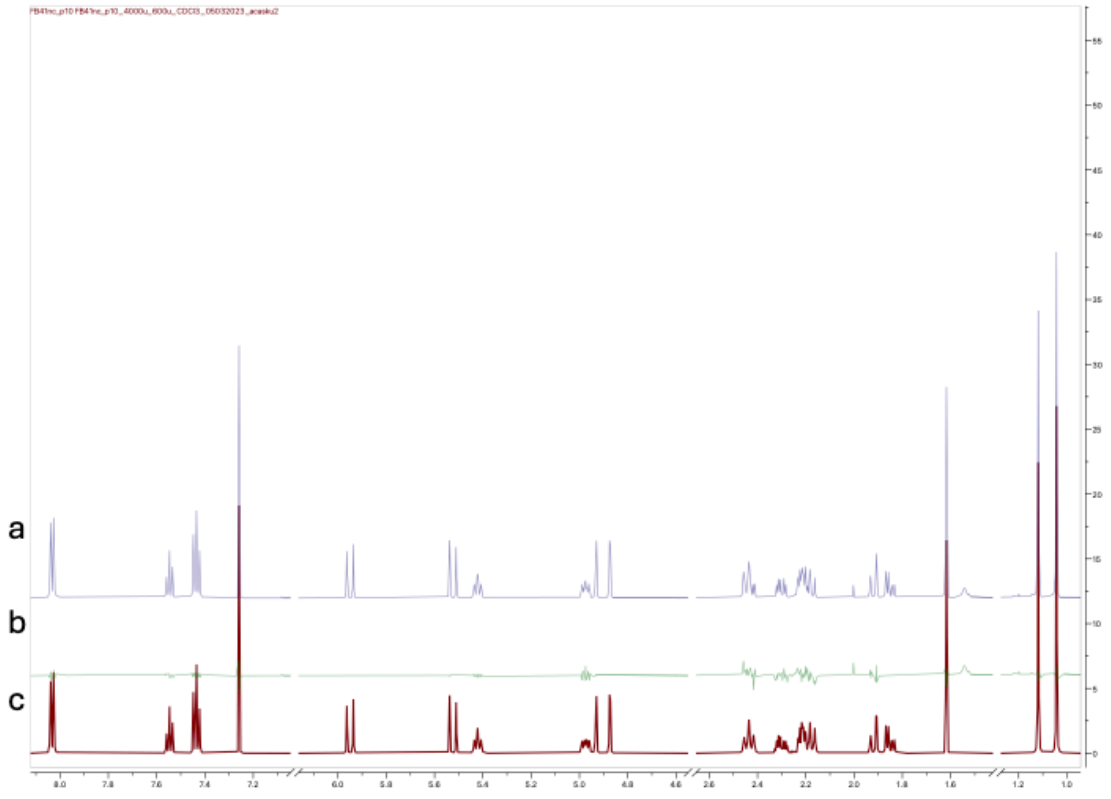
01/17/25 11:46:04

FB-P10 #15 RT: 0.11 AV: 1 SM: 7G NL: 8.80E7
 T: FTMS + p ESI Full ms [100.0000-500.0000]



Şekil 4-24: FBR-1 HRMS spektrumu

Bileşiğin spektral verileri bileşiğin kapalı formülünün $C_{22}H_{28}O_2$ olduğunu göstermektedir. ESI yöntemi ile pozitif modda yapılan HRMS tam kütle analizinde proton katımı ile oluşan molekülün $[M+H]^+$ iyonunun kütlesi Şekil 4-24’da gösterildiği üzere m/z 325.20968 dalton olarak saptanmıştır. Bu değer hesaplanan m/z 325.2089 değerinden sadece 2.3 ppm farklı olması molekülün elementel kompozisyonunu doğrulamaktadır.

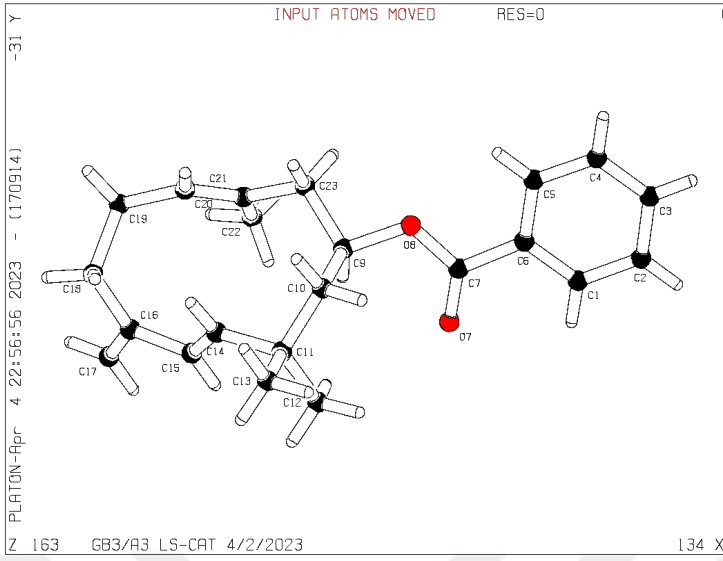


Şekil 4-25: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FBR-1 ^1H proton spektrumu, b: deneysel ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu

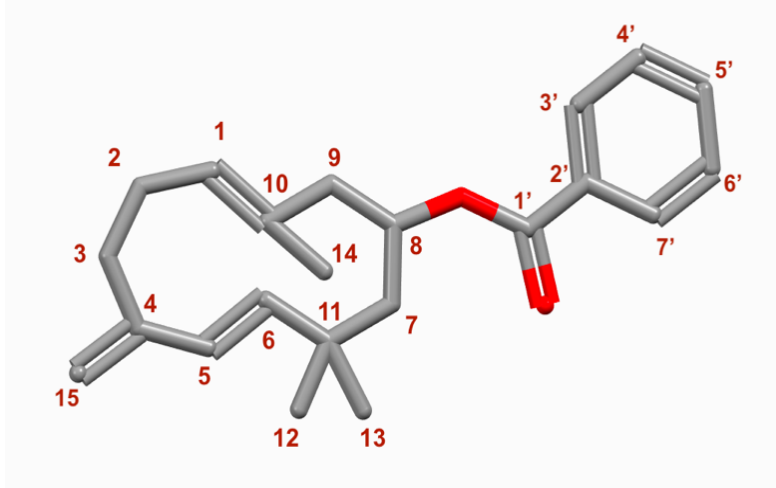
4.2.3.2. FBR-1 Maddesinin X-ray Kristalografi Bulguları

FBR-1 bileşiğinin kristal yapıda izole edilmesinden dolayı spektroskopik analizlerine ilave olarak karakterizasyonu, tek kristal X-Ray kırınım analizi ile gerçekleştirilmiş ve mutlak stereokimya için bir referans noktası sağlamıştır.

İzole edilen bileşik tek bir kristal oluşturmuş ve bu durum, bu bileşik üzerinde X-Ray kristalografik analizi yapılmasını mümkün kılmıştır. Sonuç, Şekil 4-26 ve 4-27’de gösterilmiştir. Bu analiz, X-ışını kristalografisi uzmanı olan Dr. Bernhard Santarsiero tarafından gerçekleştirilmiş ve çalışmanın bu yönüne danışmanlık sağladığı için kendisine teşekkür edilmesi gerekmektedir.



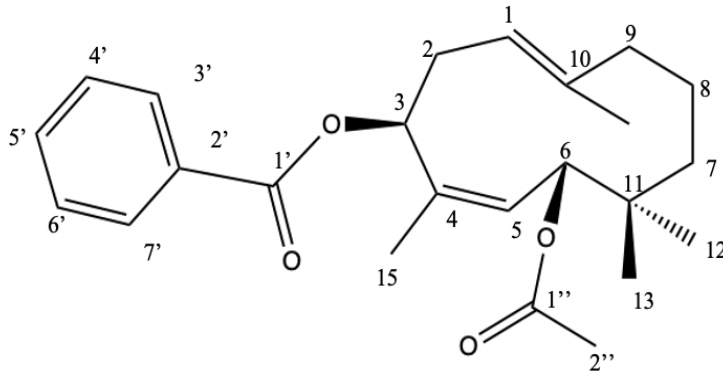
Şekil 4-26: FBR-1 kristalinin X-Ray kristalografisi analiz sonucu



Şekil 4-27: FBR-1 kristalinin X-Ray kristalografisi sonucunda belirlenen yapı

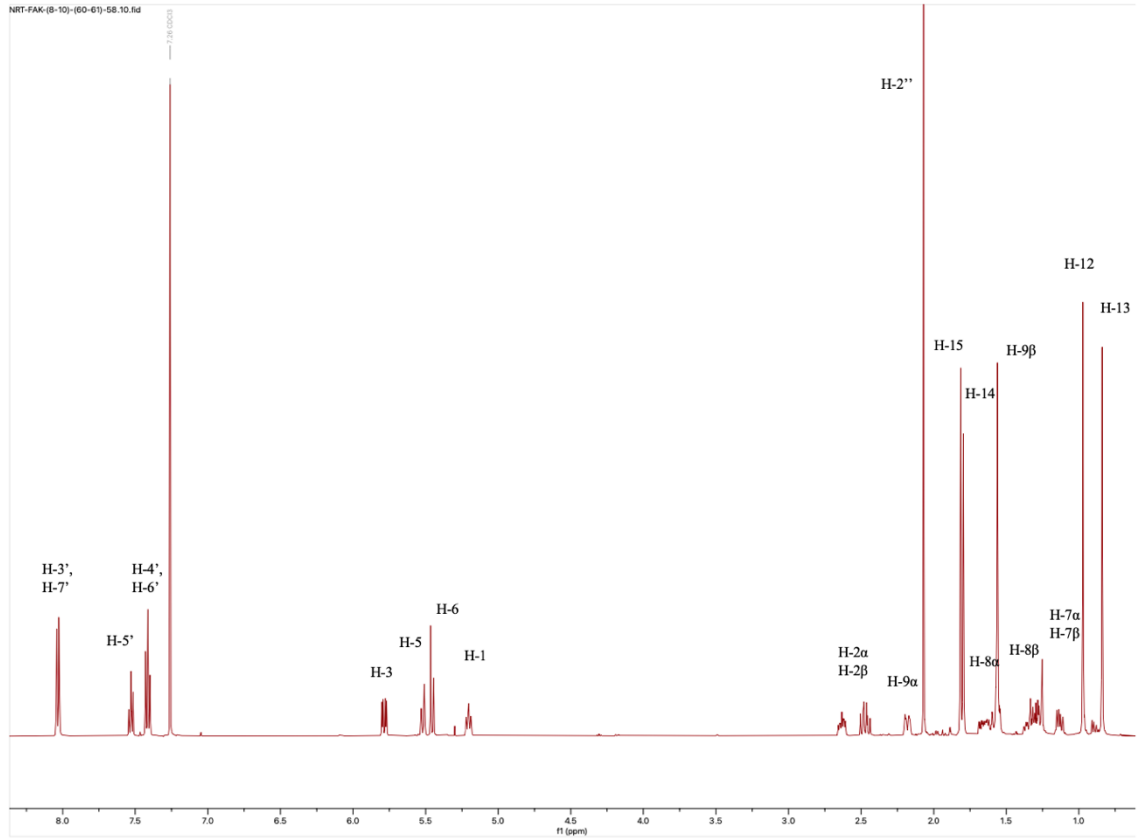
4.2.3.3. FBR-2

^1H NMR verilerine dayanarak FBR-2 kodlu maddenin Lyciferin D olduğu belirlenmiştir⁸².



Chemical Formula: $C_{24}H_{32}O_4$
Molecular Weight: 384.5160

Şekil 4-28: FBR-2 Kimyasal yapısı



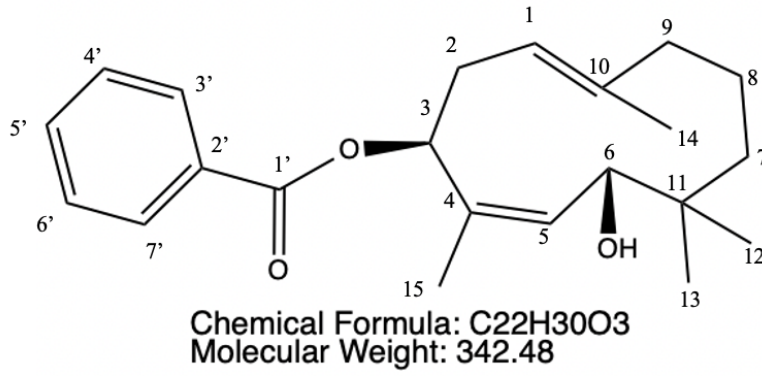
Şekil 4-29: FBR-2 ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (*m*, 1H, H-3', H-7'), 7.54 (*m*, 1H, H-5'), 7.41 (*dd*, $J = 8.4, 7.1$ Hz, 2H, H-4', H-6'), 5.79 (*dd*, $J = 11.7, 4.3$ Hz, 1H, H-3), 5.51 (*brd*, 1H, H-5), 5.45 (*brd*, 1H, H-6), 5.20 (*ddt*, $J = 8.7, 7.2, 1.4$ Hz, 1H, H-1), 2.63 (*m*, 2H, H-2 α),

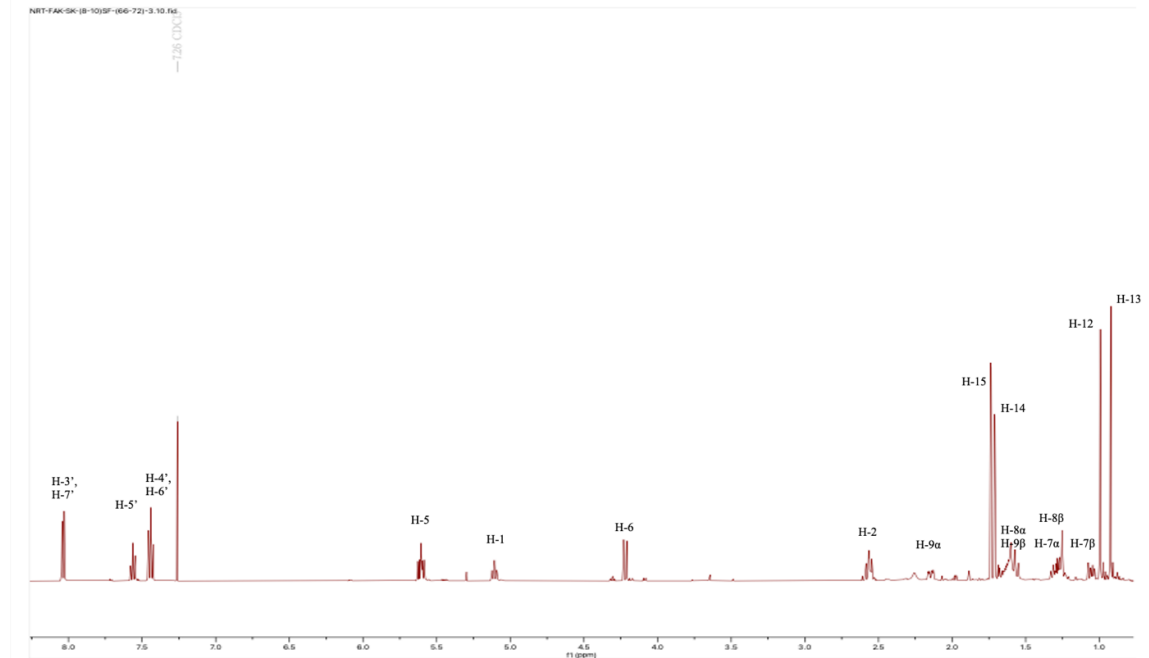
2.47 (*td*, $J = 12.1, 9.0$ Hz, 1H, H-2 β), 2.18 (*dd*, $J = 13.0, 4.9$ Hz, 1H, 9 α), 2.07 (*s*, 1H, H-2''), 1.82 (*d*, $J = 1.4$ Hz, 3H, H-15), 1.79 (*brs*, 3H, H-14), 1.71 – 1.58 (*m*, 1H, H-8 α), 1.56 (1H, H-9 β), 1.38 – 1.23 (*m*, 1H, H-7 α , H-8 β), 1.14 (*s*, 1H, H-7 β), 0.97 (*s*, 3H, H-12), 0.84 (*s*, 3H, H-13).

4.2.3.4. FBR-3

^1H NMR verilerine dayanarak FBR-3 kodlu maddenin Lyciferin C olduğu belirlenmiştir⁸².



Şekil 4-30: FBR-3 Kimyasal yapısı

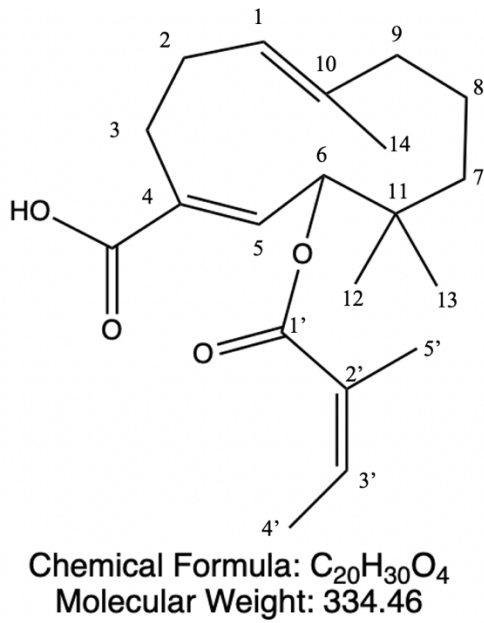


Şekil 4-31: FBR-3 ^1H NMR spektrumu

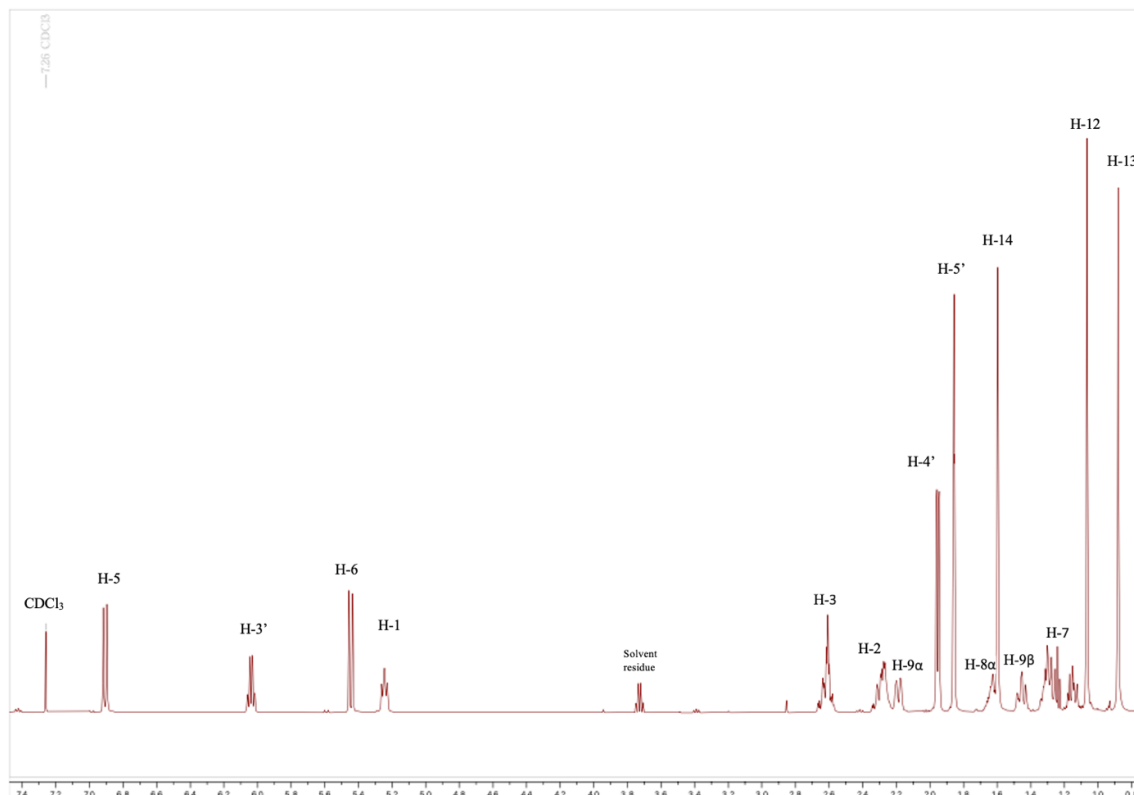
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (*m*, 2H, H, H-3', H-7'), 7.57 (*m*, 1H, H-5'), 7.45 (*m*, 2H, H-4', H-6'), 5.62 (*m*, 2H, H-5), 5.11 (*tt*, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H, H-1), 4.22 (*d*, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-6), 2.56 (*m*, 2H, H-2), 2.14 (*dd*, $J = 12.9, 5.2$ Hz, 1H, H-9 α), 1.73 (*d*, $J = 13.3, 1.4$ Hz, 1H, H-15), 1.71 (*brs*, 1H, H-14), 1.67 – 1.58 (*m*, 2H, H-8 α , H-9 β), 1.35 – 1.19 (*m*, 2H, H-8 β , H-7 α), 1.05 (*dd*, $J = 13.6, 7.5$ Hz, 1H, H-7 β), 0.99 (*s*, 3H, H-12), 0.92 (*s*, 3H, H-13).

4.2.3.5. FBR-4

^1H NMR verilerine dayanarak FBR-4 kodlu maddenin Kurubaschic acid angelate olduğu belirlenmiştir⁷⁸.

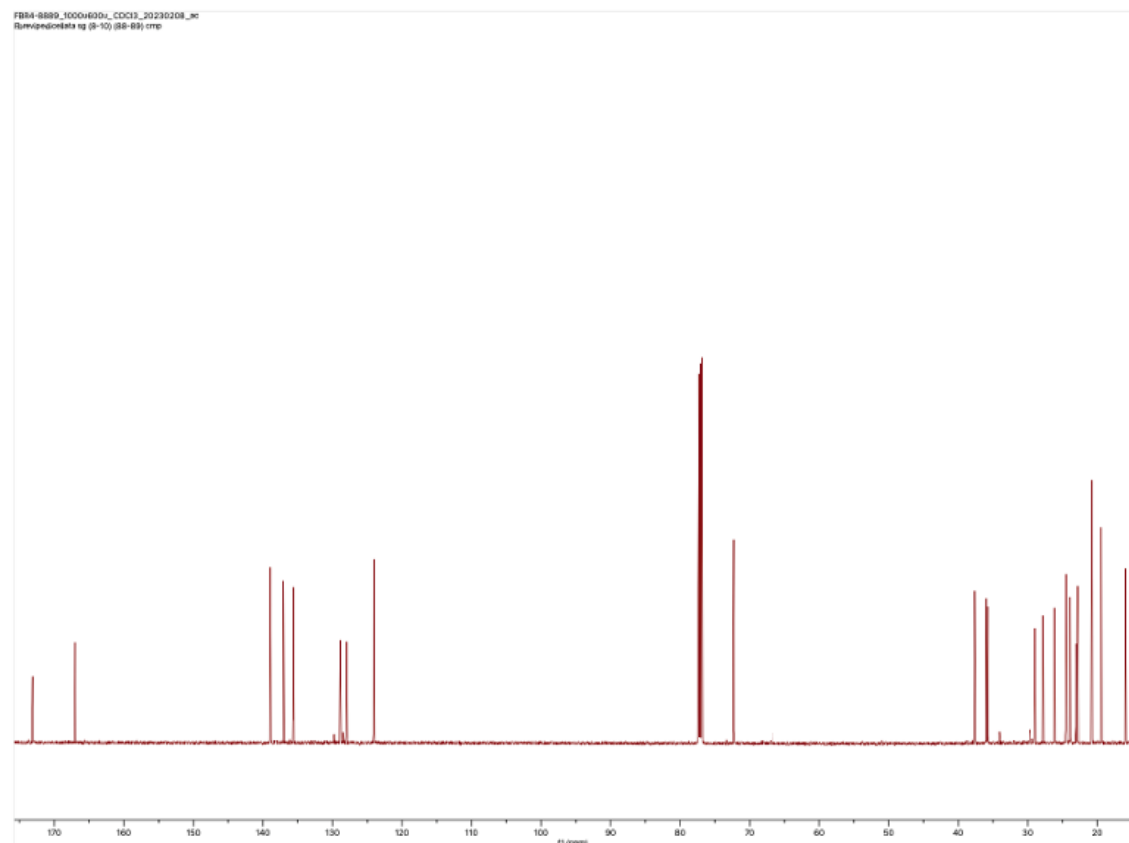


Şekil 4-32: FBR-4 kimyasal yapısı



Şekil 4-33: FBR-4 ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (*d*, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-5), 6.04 (*m*, $J = 7.2$, 1.5 Hz, 1H, H-3'), 5.44 (*d*, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-6), 5.25 (*brt*, $J = 11.1$, 5.6, 3.9 Hz, 1H; H-1), 2.66 – 2.56 (*m*, 2H, H-3), 2.30 (*ddt*, $J = 19.2$, 11.2, 4.6 Hz, 2H; H-2), 2.22 – 2.14 (*brd*, 1H-H-9 α), 1.95 (*dd*, $J = 7.3$, 1.6 Hz, 3H, H-4'), 1.86 (*t*, $J = 1.6$ Hz, 3H; H-5'), 1.66 – 1.61 (*m*, 1H, H-8 α), 1.60 (*s*, $J = 1.4$ Hz, 3H, H-14), 1.51 – 1.41 (*m*, 1H-H-9 β), 1.30 (*ddd*, $J = 13.6$, 7.3, 3.4 Hz, 2H, H-8 β), 1.20 – 1.11 (*m*, 1H, H-7), 1.07 (*s*, 3H, H-12), 0.88 (*s*, 3H, H-13).



Şekil 4-34: FBR-4 ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (151 MHz, CHLOROFORM-*D*) δ 173.13, 167.01, 138.95, 138.19, 137.04, 135.65, 128.00, 124.07, 72.30, 37.64, 35.97, 35.77, 27.81, 26.15, 24.47, 23.86, 22.87, 20.75, 19.42, 15.94

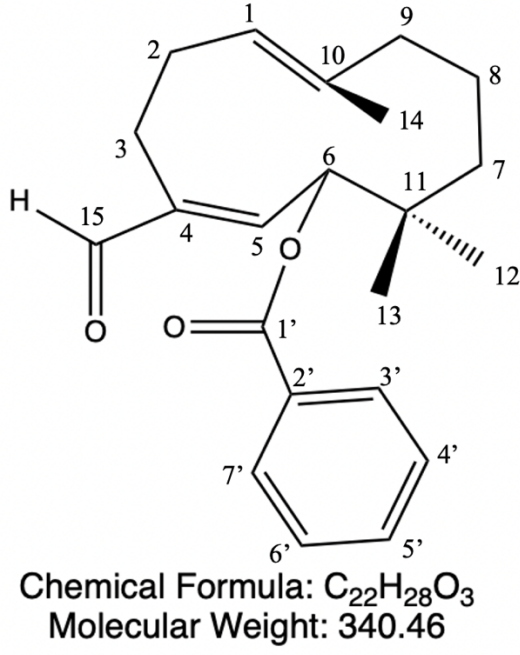
Tablo 4-2: FBR-4 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl_3)

Konum	δ_{H} ppm (<i>J</i> değeri, Hz)	δ_{C} ppm
1	5.25 (<i>brt</i> , <i>J</i> = 11.1, 5.6, 3.9 Hz)	124.07
2	2.29, 2.3 (<i>m</i>)	26.15
3	2.66, 2.55 (<i>m</i>)	27.81
4	-	173.13
5	6.91 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10.5 Hz)	138.19
6	5.44 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10.6 Hz)	72.30

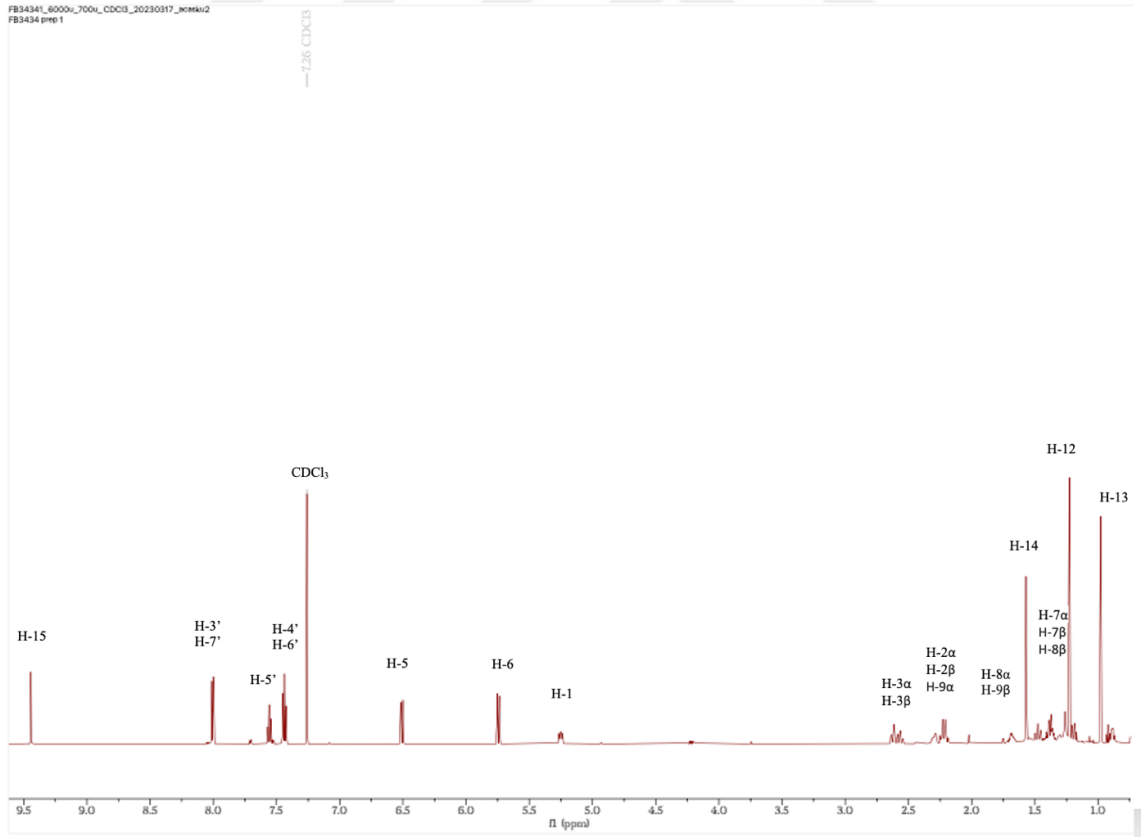
7	1.19, 1.35 (<i>m</i>)	35.77
8	1.36, 1.67 (<i>m</i>)	23.86
9	1.46, 2.20 (<i>m</i>)	35.97
10	-	137.04
11	-	37.64
12	1.07 (<i>s</i>)	24.47
13	0.88 (<i>s</i>)	22.87
14	1.60 (<i>brs</i>)	19.42
CO	-	173.13
1'	-	167.01
2'	-	128.00
3'	6.04 (<i>m</i> , $J = 7.2, 1.5$ Hz)	138.95
4'	1.95 (<i>dd</i> , $J = 7.3, 1.6$ Hz)	15.94
5'	1.86 (<i>t</i> , $J = 1.6$ Hz)	20.75

4.2.3.6. FBR-5

^1H NMR verilerine dayanarak FBR-5 kodlu maddenin Kurubaschic aldehyde benzoate olduğu belirlenmiştir⁷⁸.

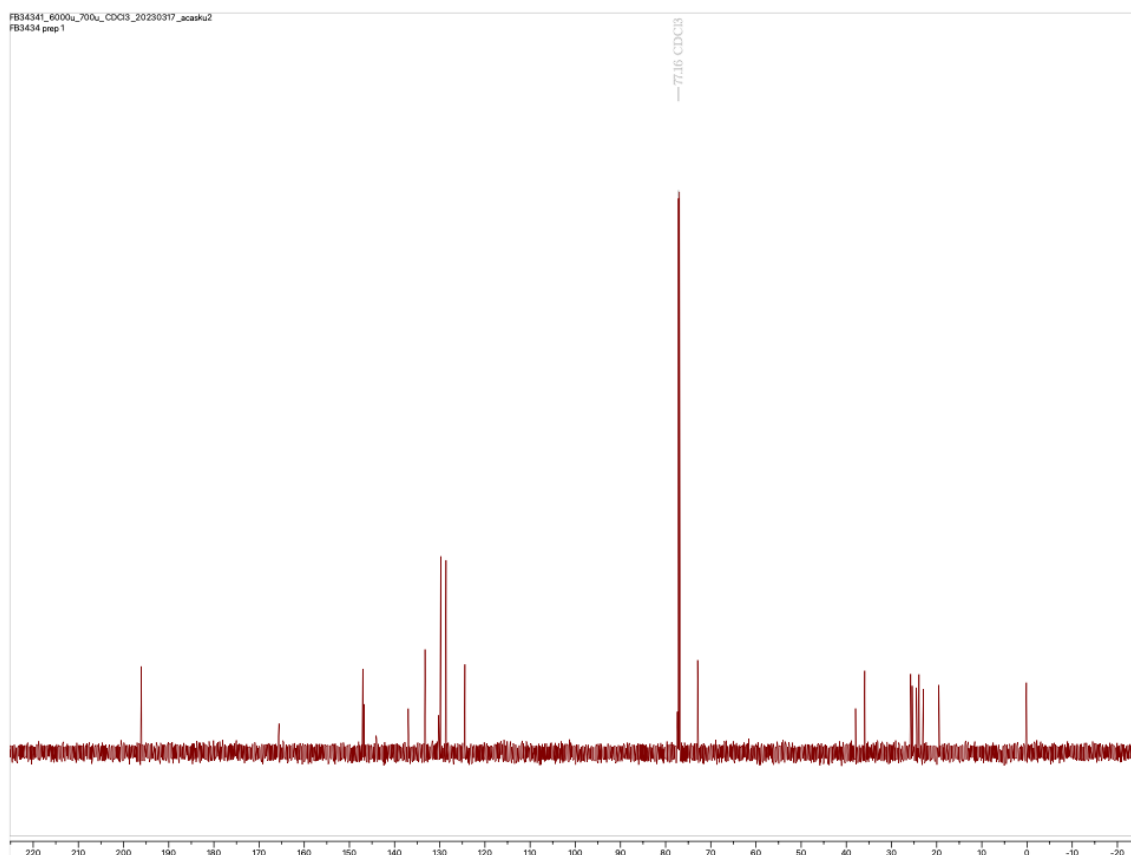


Şekil 4-35: FBR-5 Kimyasal yapısı



Şekil 4-36: FBR-5 ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.43 (*d*, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-15), 7.99 (*m*, 2H, H-3', H-7'), 7.54 (*m*, 1H, H-5'), 7.43 (*t*, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-4', H-6'), 6.49 (*d*, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.74 (*d*, $J = 10.3$ Hz, 1H), 5.24 (*tt*, $J = 16.16, 5.6$ Hz), 2.61-2.55 (*dd*, $J = 4.6, 3.5$ Hz, 1H, H-3), 2.29 – 2.2 (*m*, 1H, H-2, H-9 α), 1.55 (*s*, 3H, H-14), 1.46 (*m*, 1H, H-9 β), 1.35 (*m*, 1H, H-7 α), 1.21 (*s*, 3H, H-13), 1.19 (*m*, 1H, H-7 β), 0.96 (*s*, 3H, H-12).



Şekil 4-37: FBR-5 ^{13}C NMR spektrumu

^{13}C NMR (151 MHz, CHLOROFORM-D) δ 196.05, 165.60, 147.04, 146.77, 136.97, 133.26, 130.25, 129.79, 128.61, 124.42, 72.92, 37.96, 35.94, 35.91, 25.75, 25.42, 24.47, 23.90, 22.95, 19.51

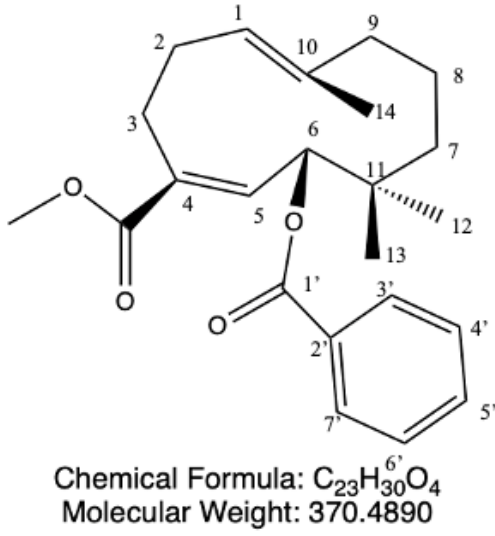
Tablo 4-3: FBR-5 NMR spectral değerleri (500 MHz, CDCl_3)

Konum	δ_{H} ppm (J değeri, Hz)	δ_{C} ppm
1	5.24 (<i>brt</i> , $J = 11.1, 5.6, 3.9$ Hz)	124.42
2	2.29, 2.2 (<i>m</i>)	25.75
3	2.62, 2.55 (<i>m</i>)	25.42
4	-	147.04

5	6.49 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10.3 Hz)	146.77
6	5.74 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10.3 Hz)	72.92
11	-	37.96
7	1.19, 1.35 (<i>m</i>)	35.94
8	1.36, 1.67 (<i>m</i>)	23.90
9	1.46, 2.20 (<i>m</i>)	35.91
10	-	136.97
12	0.96 (<i>s</i>)	22.95
13	1.21 (<i>s</i>)	24.47
14	1.55 (<i>s</i>)	19.51
15	9.43 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1.4 Hz)	195.05
1'	-	165.60
2'	-	130.25
3'	7.99	129.79
4'	7.43	128.61
5'	7.54	133.26
6'	7.43	128.61
7'	7.99	129.79

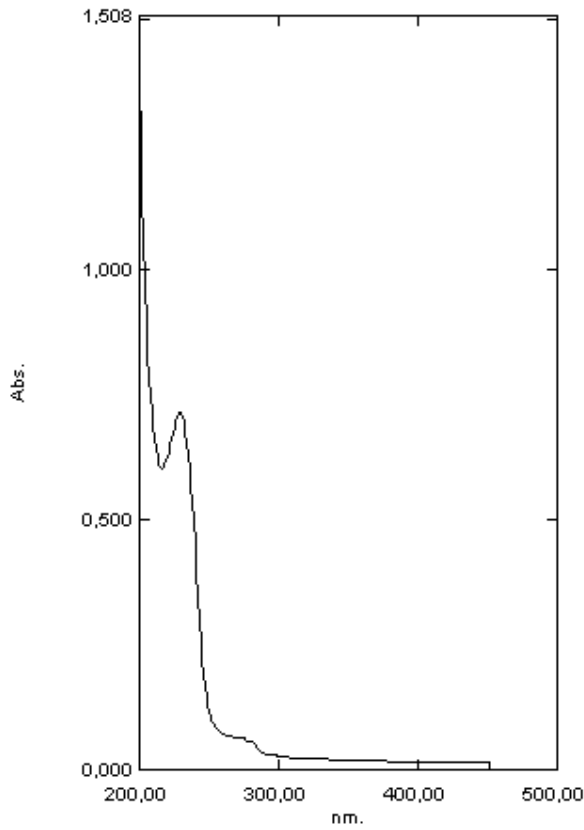
4.2.3.7. FBR-6

¹H NMR verilerine bakıldığında FBR-6 kodlu maddenin Kurubaschic acid benzoate methyl ester açık adıyla ise (methyl (R,1E,8E) -3- (benzoyloxy) -4,4,8-trimethylcycloundeca- 1,8-diene-1-carboxylate—ethane) olduğu belirlenmiştir. Maddenin aldehit türevi literatürde yer almakta ancak methyl esteri yer almamaktadır⁷⁸. Maddenin doğadan ilk defa izole edilen bileşik olduğu görülmüştür. İlk defa bitkiden elde edildiği için tüm spektral analizleri paylaşılmıştır.

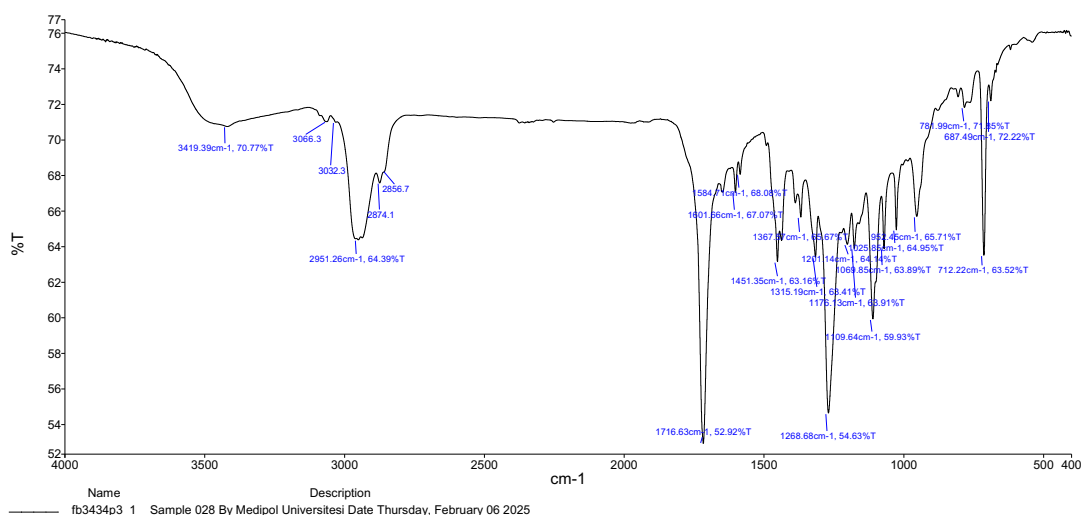


Şekil 4-38: FBR-6 Kimyasal yapısı

FBR-6; UV λ_{max} (log ϵ) (C: 0,03 g/100 mL MeOH) nm; 280 (1,78), 228 (2,98) ve 195 (2,82) nm (Şekil 4-39); IR ν_{max} (NaCl) cm^{-1} ; 2951, 2874 (halka protonları), 1716 (C=C), 1451 (aromatik halka), 1268 (ester C-O) (Şekil 4- 40).



Şekil 4-39: FBR-6 UV spektrumu



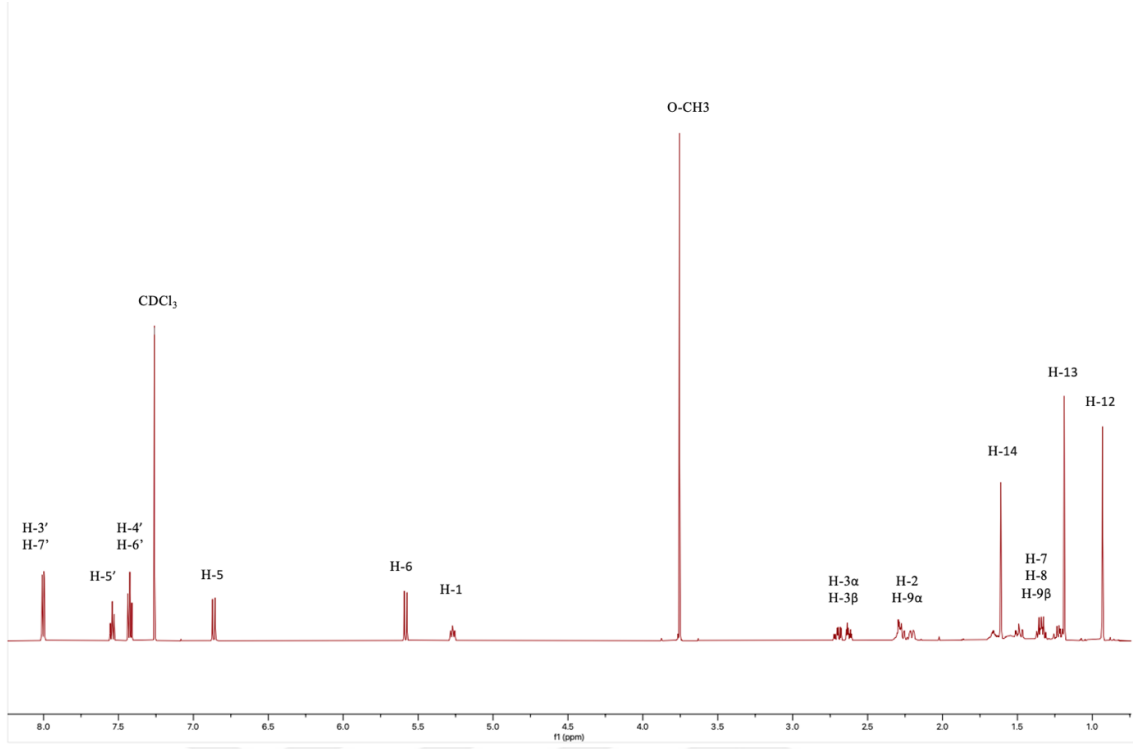
Şekil 4-40: FBR-6 IR spektrumu

İzole edilen moleküle ait alınan NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-4'de verilmiştir.

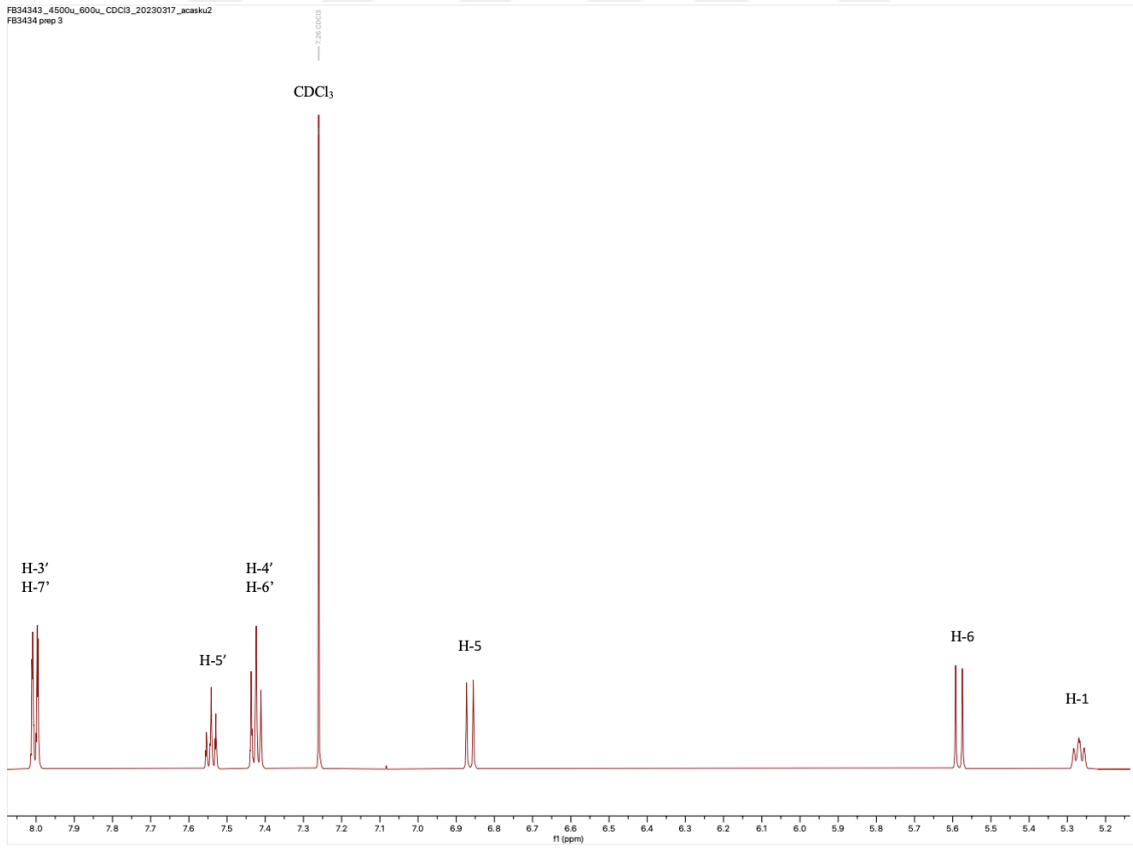
Tablo 4-4: FBR-6 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

Konum	δ_H ppm (<i>J</i> değeri, Hz)	δ_C ppm	HMBC	NOESY
1	5.27 (<i>ddt</i> , <i>J</i> = 9.8, 6.8, 1.5 Hz)	124.24	C-2, C-10, C-14	H-7 α , H-9 β
2	2.25, 2.28 (<i>m</i>)	26.30	C-1, C-3, C-4	-
3 α	2.69 (<i>dt</i>)	28.16	C-1, C-2, C-4, C-15	H-1, H-6
3 β	2.62 (<i>td</i>)	-	-	-
4	-	168.51	C-6	-
5	6.86 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10.6 Hz)	136.3	C-4, C-5, C-6, C-7	H-13
6	5.58 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10.6 Hz)	73.54	C-5, C-6, C-1', C-7, C-12, C-13	H-3 α , H-7 α , H-12
7 α	1.34 (<i>m</i>)	35.89	C-8	H-1, H-9 α , H-12
7 β	1.22 (<i>m</i>)	-	-	-
8 α	1.65 (<i>m</i>)	23.87	C-7, C-9	-
8 β	1.34 (<i>m</i>)	-	-	-

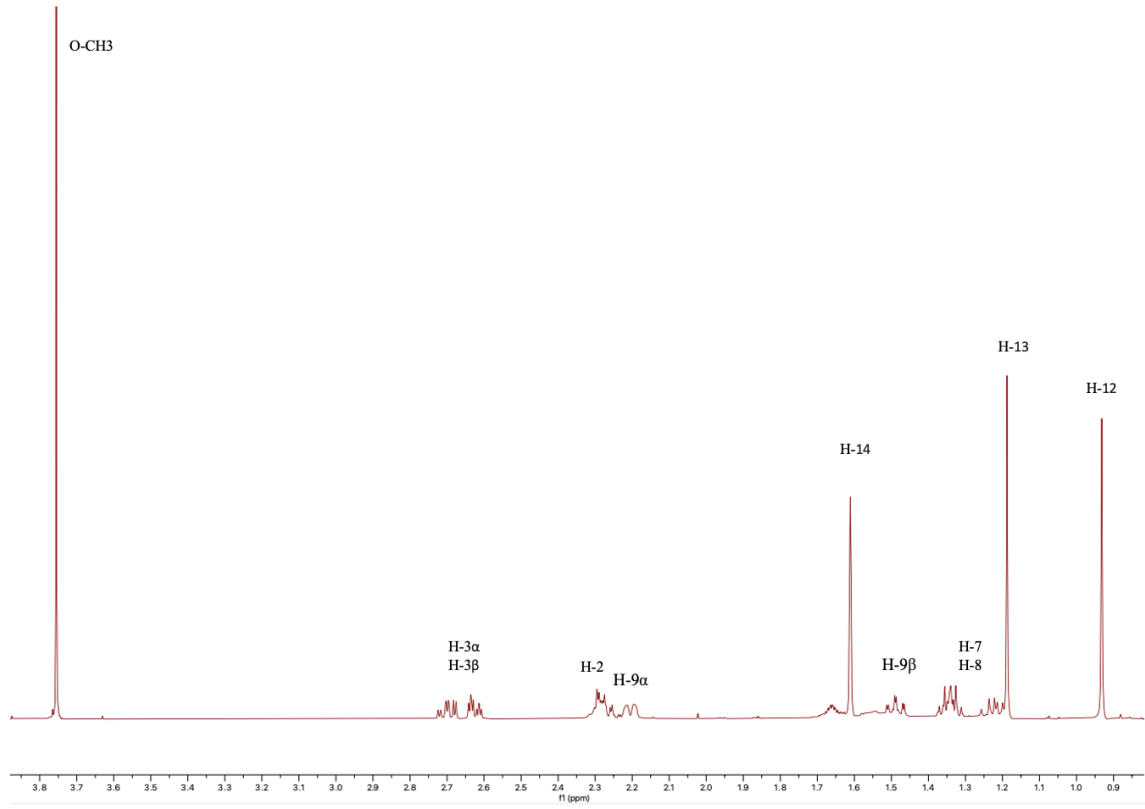
9α	2.2 (<i>bd</i>)	36.22	C-8, C-10, C-11	-
9β	1.47 (<i>dt</i>)	-	-	H-1
10	-	136.83	C-9, C-10, C-14	-
11	-	38.02	C-10, C-9	-
12	0.93 (<i>s</i>)	23.02	C-6, C-7, C-8, C-13,	H-6, H-7 β
13	1.18 (<i>s</i>)	24.58	C-6, C-7, C-8, C-12	H-5
14	1.61 (<i>brs</i>)	19.28	C-1, C-2, C-10, C-11	H-2
O-CH ₃	3.75	52.10	C-4	-
1'	-	165.71	C-3', C-4', C-6	-
2'	-	137.02	-	-
3'	7.99	129.80	C-1'- C-3', C-4'	H-12, H-13
4'	7.43	128.53	C-3', C-4', C-1'	-
5'	7.54	133.08	C-3', C-4'	-
6'	7.43	128.53	-	-
7'	7.99	129.80	-	-



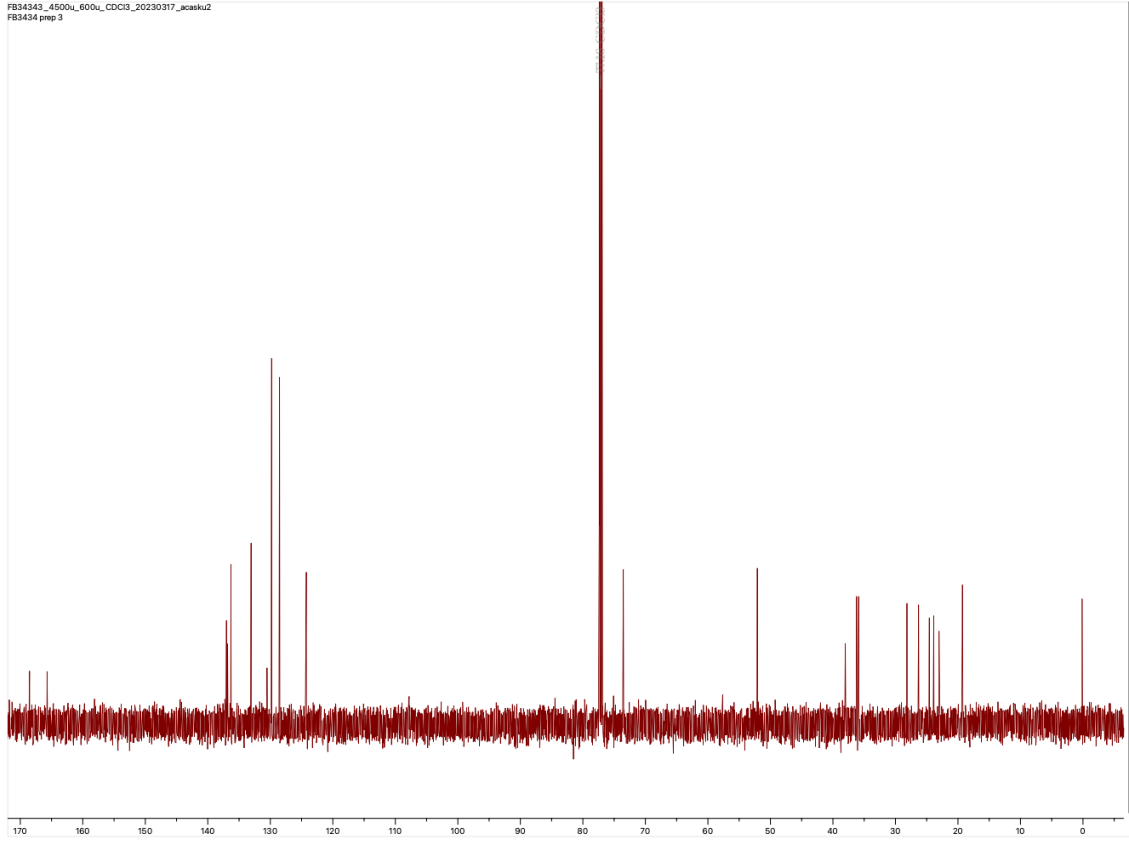
Şekil 4-41: FBR-6 ^1H NMR spektrumu



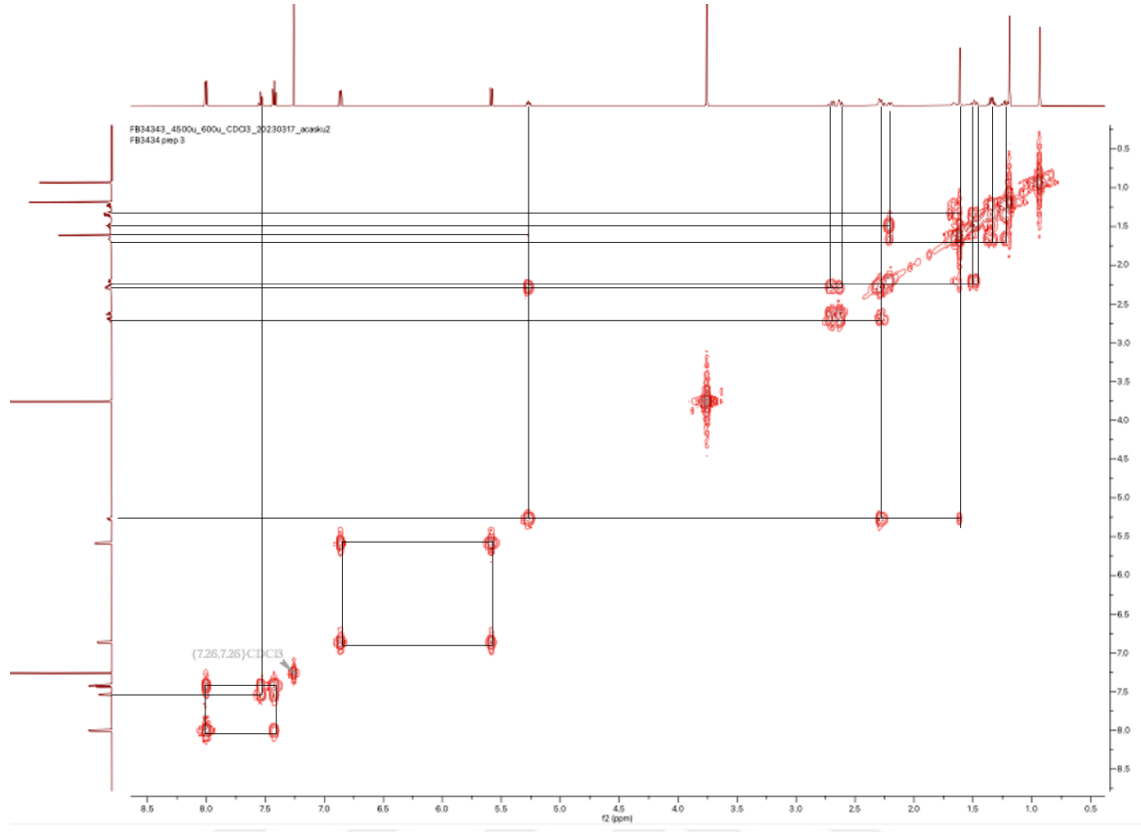
Şekil 4-42: FBR-6 ^1H NMR spektrumu alt alan



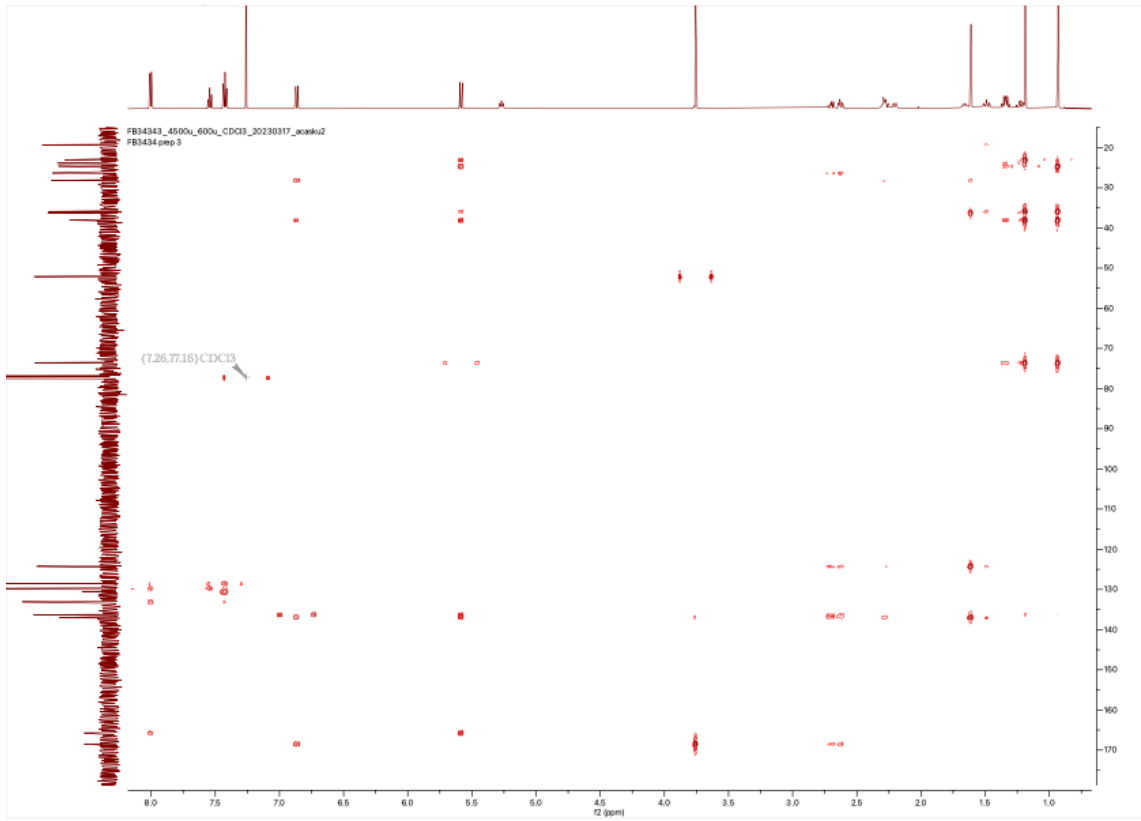
Şekil 4-43: FBR-6 ¹H NMR spektrumu üst alan



Şekil 4-44: FBR-6 ^{13}C NMR spektrumu

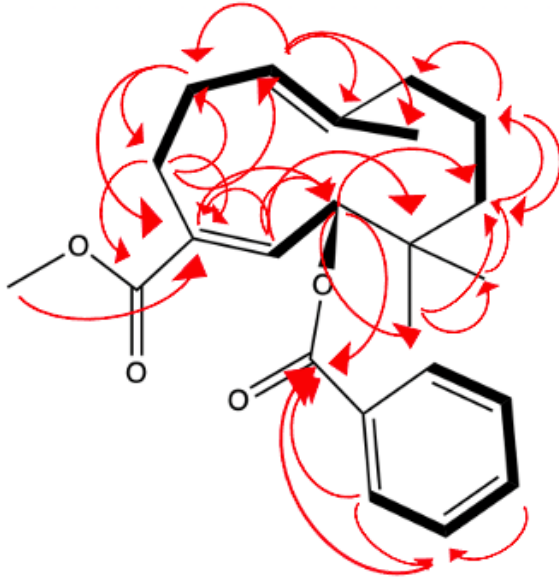


Şekil 4-45: FBR-6 COSY spektrumu

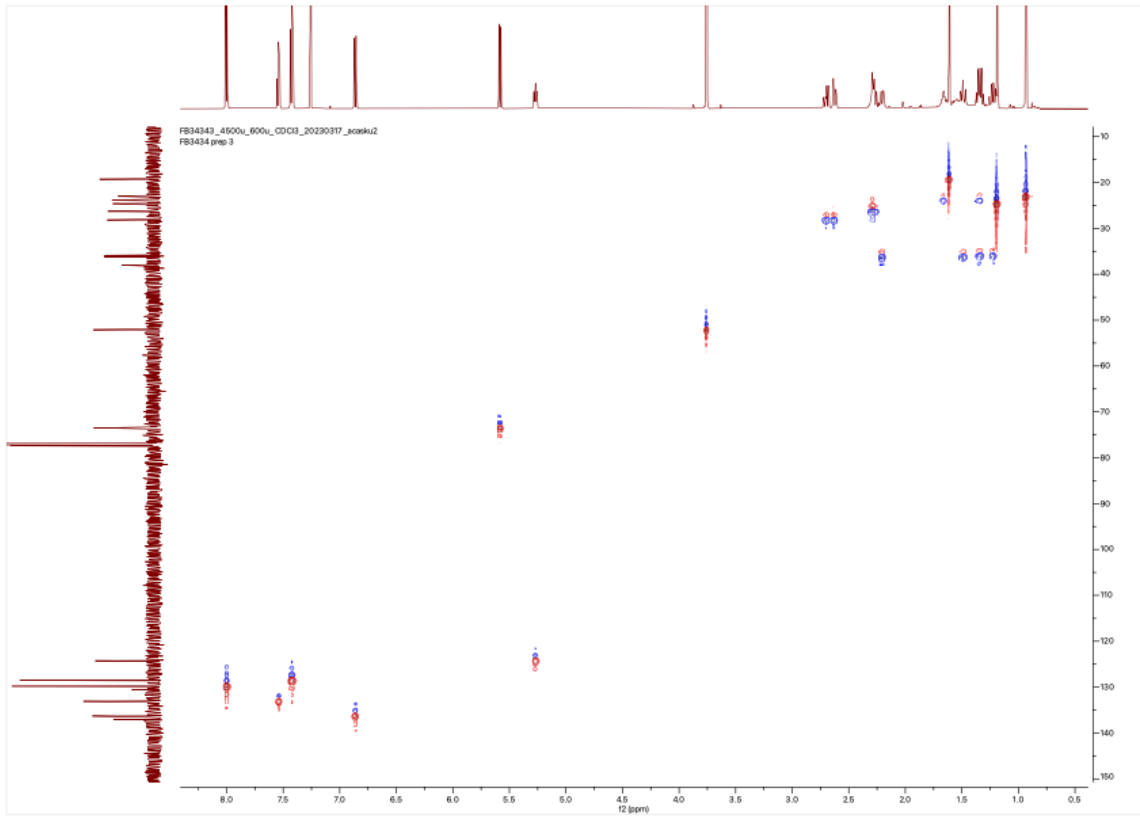


Şekil 4-46: FBR-6 HMBC spektrumu

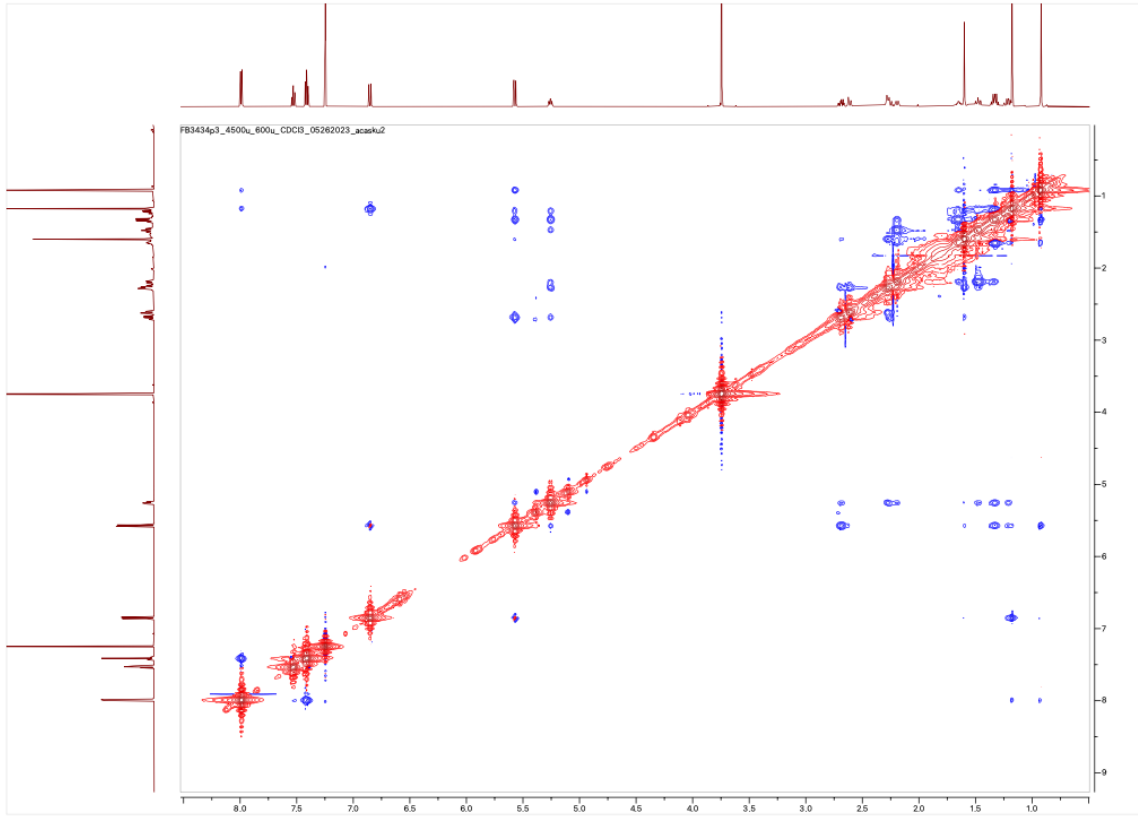
FBR-6



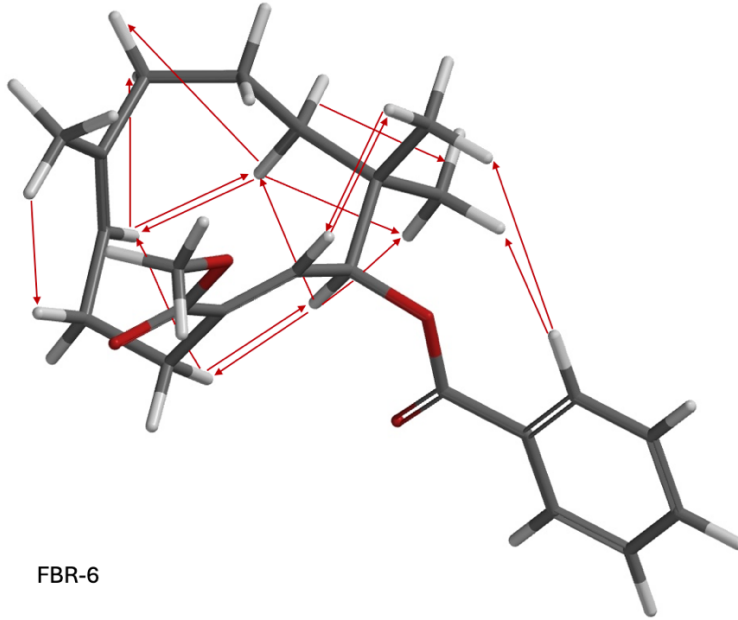
Şekil 4-47: FBR-6 COSY ve HMBC etkileşimleri



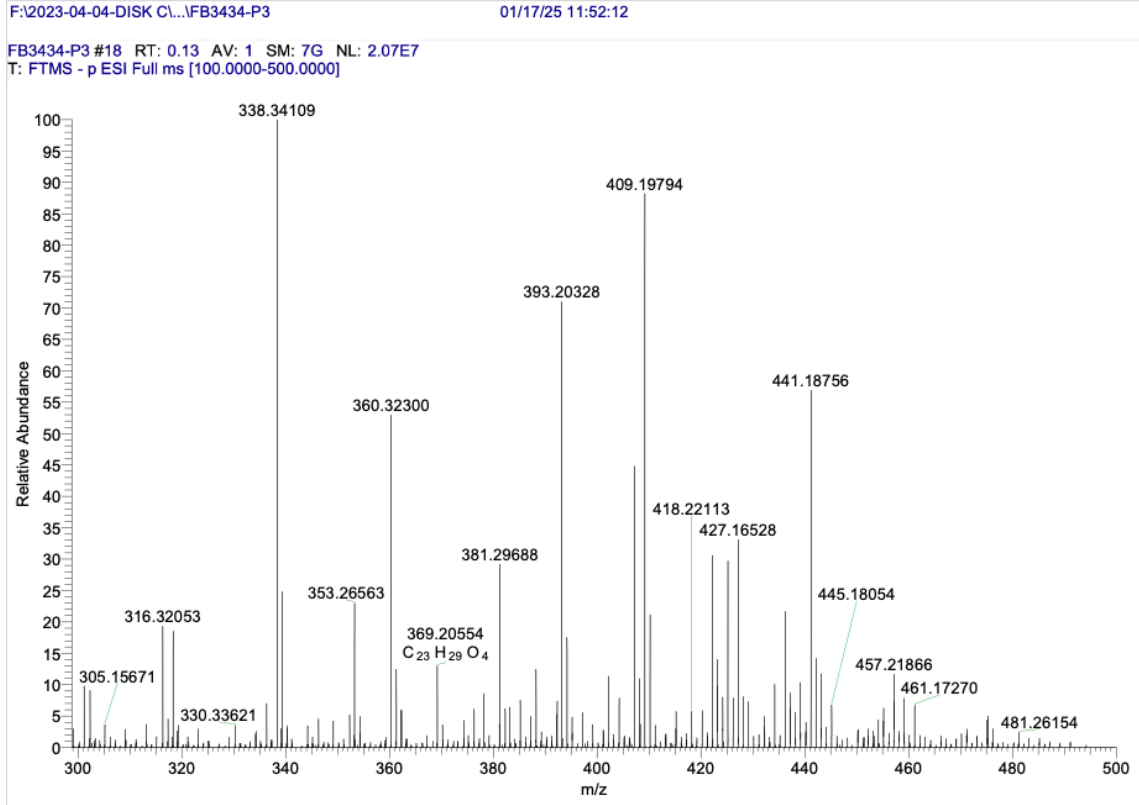
Şekil 4-48: FBR-6 HSQC spektrumu



Şekil 4-49: FBR-6 NOESY spektrumu

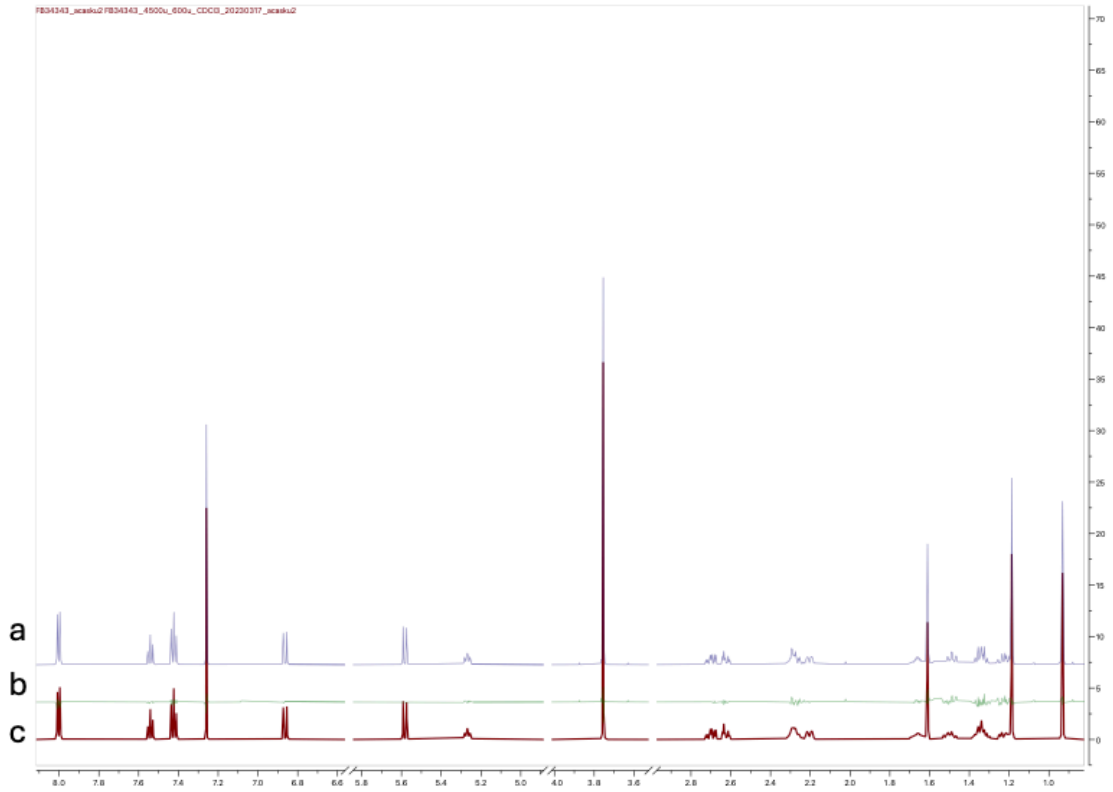


Şekil 4-50: FBR-6 NOESY etkileşimleri



Şekil 4-51: FBR-6 HRMS spektrumu

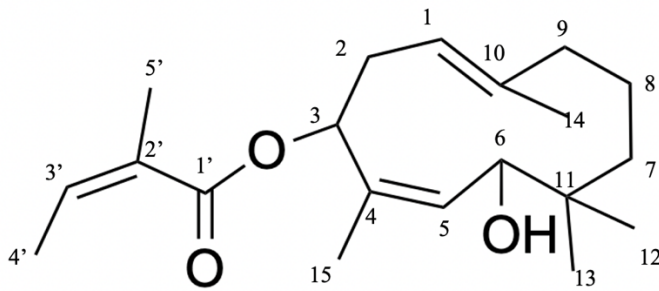
Bileşiğin spektral verileri bileşiğin kapalı formülünün $C_{23}H_{30}O_4$ olduğunu göstermektedir. ESI yöntemi ile negatif modda yapılan HRMS tam kütle analizinde proton katımı ile oluşan molekülün $[M+H]^+$ iyonunun kütlesi Şekil 4-51’de gösterildiği üzere m/z 369.20554 dalton olarak saptanmıştır. Bu değer hesaplanan m/z 369.2144 değerinden sadece 2.41 ppm farklı olması molekülün elementel kompozisyonunu doğrulamaktadır.



Şekil 4-52: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FBR-6 ^1H proton spektrumu, b: deneysel ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu

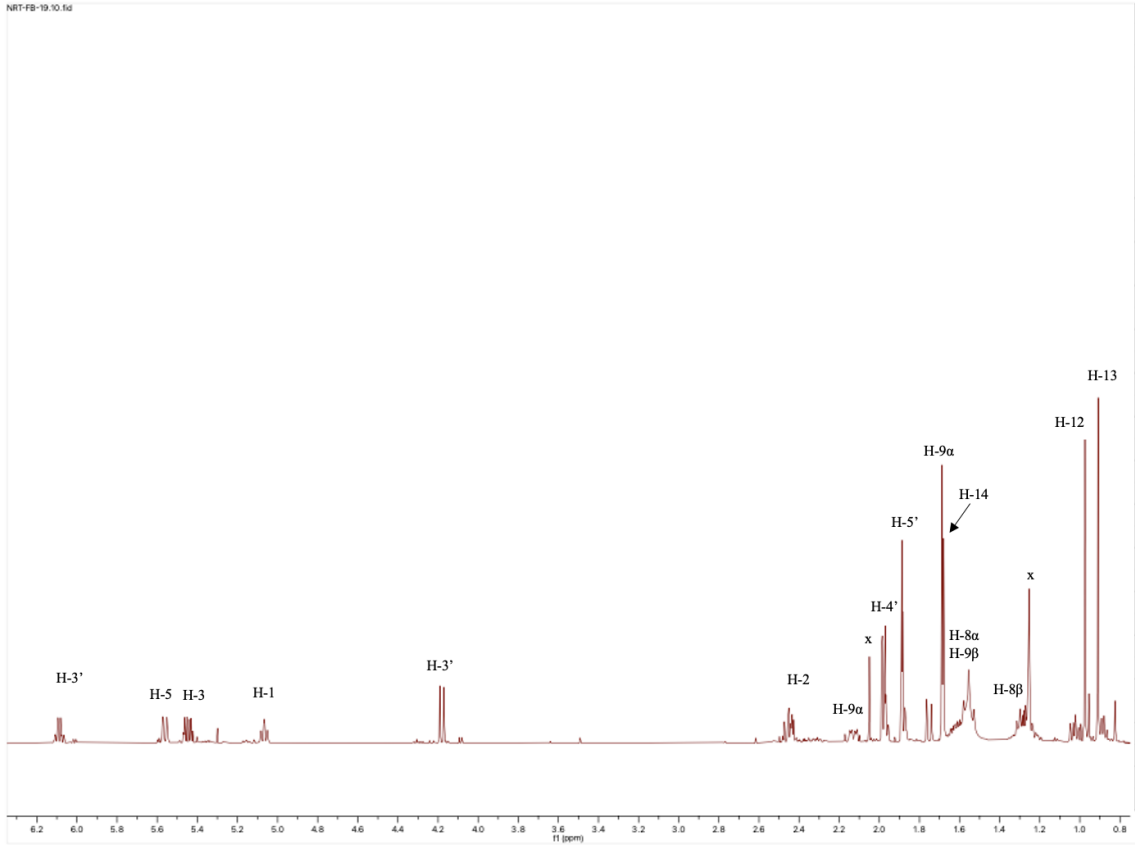
4.2.3.8. FBR-7

^1H NMR verilerine dayanarak FBR-7 kodlu maddenin Lyciferin A olduğu belirlenmiştir⁸².



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3$
Molecular Weight: 320.47

Şekil 4-53: FBR-7 Kimyasal yapısı

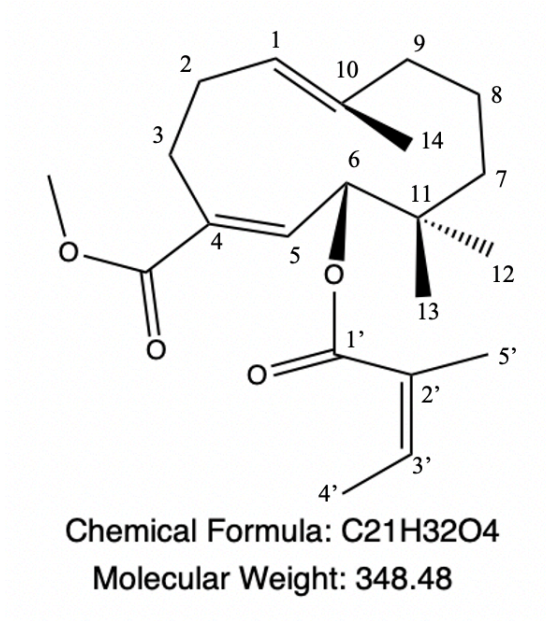


Şekil 4-54: FBR-7 ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.09 (*dddd*, $J = 8.7, 7.2, 5.8, 1.5$ Hz, 1H, H-3'), 5.54 (*d*, 1H, H-5), 5.44 (*m*, 1H, H-3), 5.07 (*t*, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H, H-1), 4.18 (*d*, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-6), 2.49 – 2.40 (*m*, 2H, H-2), 2.13 (*dd*, $J = 12.9, 5.2$ Hz, 1H, H-9 α), 1.98 (*dq*, $J = 7.3, 1.6$ Hz, 3H, H-4'), 1.89 (*p*, $J = 1.5$ Hz, 3H, H-5'), 1.69 (*d*, $J = 1.5$ Hz, 3H, H-15), 1.68 (*brs*, $J = 1.4$ Hz, 3H, H-14), 1.62 (*m*, 1H, H-8 α), 1.56 (*tdd*, $J = 12.6, 7.3, 3.5$ Hz, 1H, H-9 β), 1.31 (*m*, 1H, H-8 β), 1.29-1.19 (*m*, 2H, H-7), 0.97 (*s*, 3H, H-12), 0.91 (*s*, 3H, H-13).

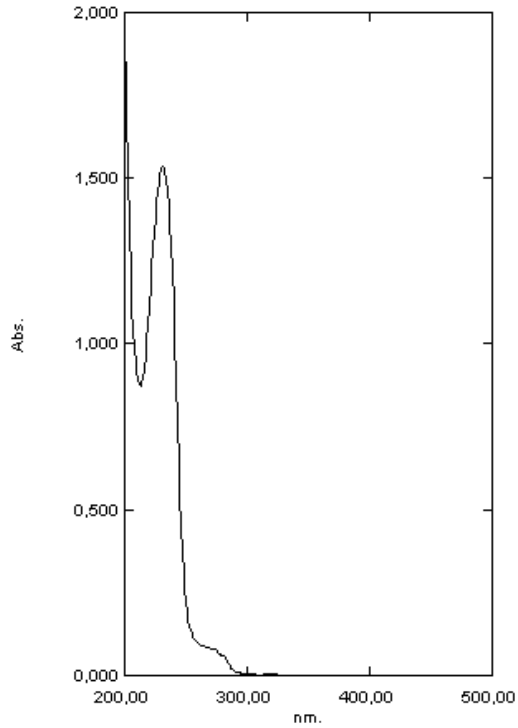
4.2.3.9. FBR-8

^1H NMR verilerine bakıldığında FBR-8 kodlu maddenin Kurubaschic acid angelate methyl ester olduğu belirlenmiştir. Maddenin aldehit türevi literatürde yer almakta ancak methyl esteri yer almamaktadır⁷⁸. Maddenin doğadan ilk defa izole edilen bileşik olduğu görülmüştür. İlk defa bitkiden elde edildiği için tüm spektral analizleri paylaşılmıştır.

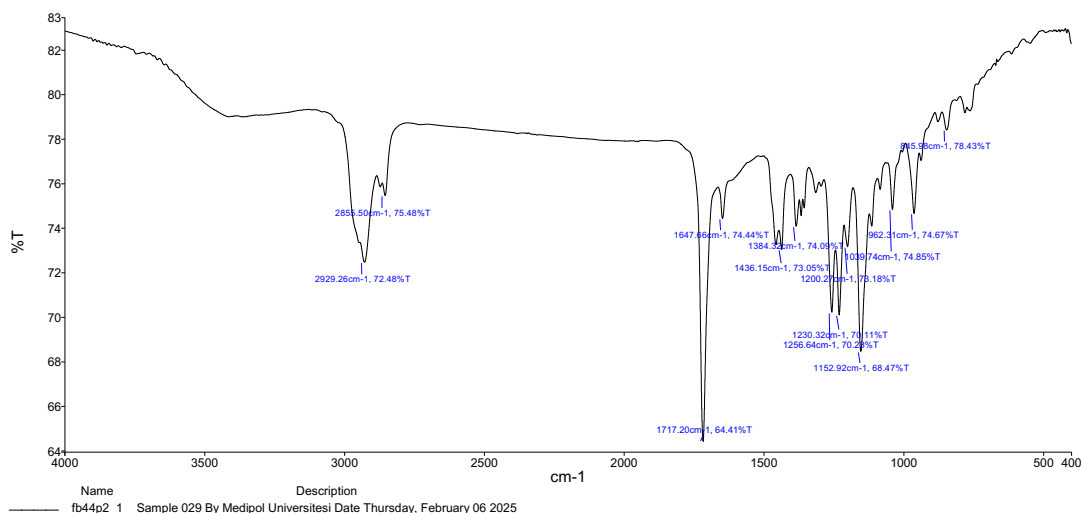


Şekil 4-55: FBR-8 Kimyasal yapısı

FBR-8; UV λ_{max} (log ϵ) (C: 0,015 g/100 mL MeOH) nm; 280 (2,36) ve 240 (3,18) nm (Şekil 4-56); IR ν_{max} (NaCl) cm^{-1} ; 2929, 2855 (halka protonları), 1717 (C=C), 1268 (C-O) (Şekil 4- 57).



Şekil 4-56: FBR-8 UV spektrumu



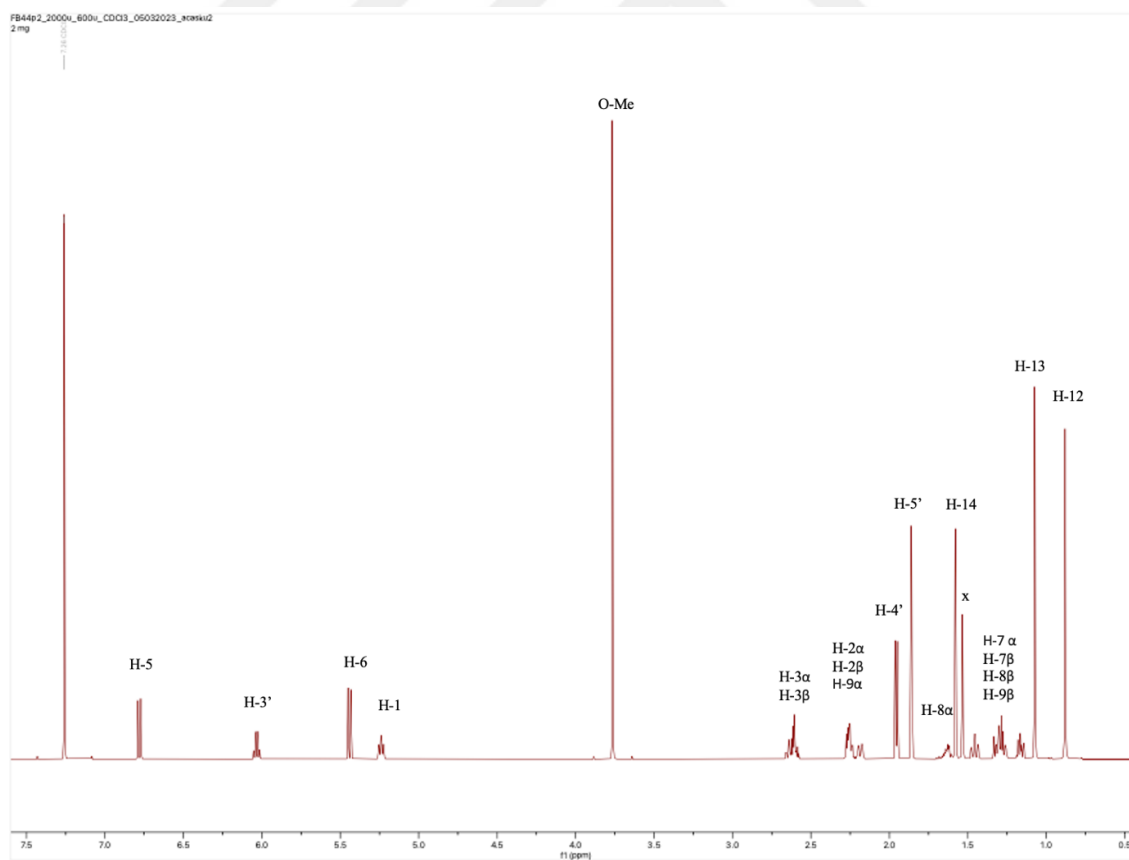
Şekil 4-57: FBR-8 IR spektrumu

İzole edilen moleküle ait alınan NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-3'de verilmiştir.

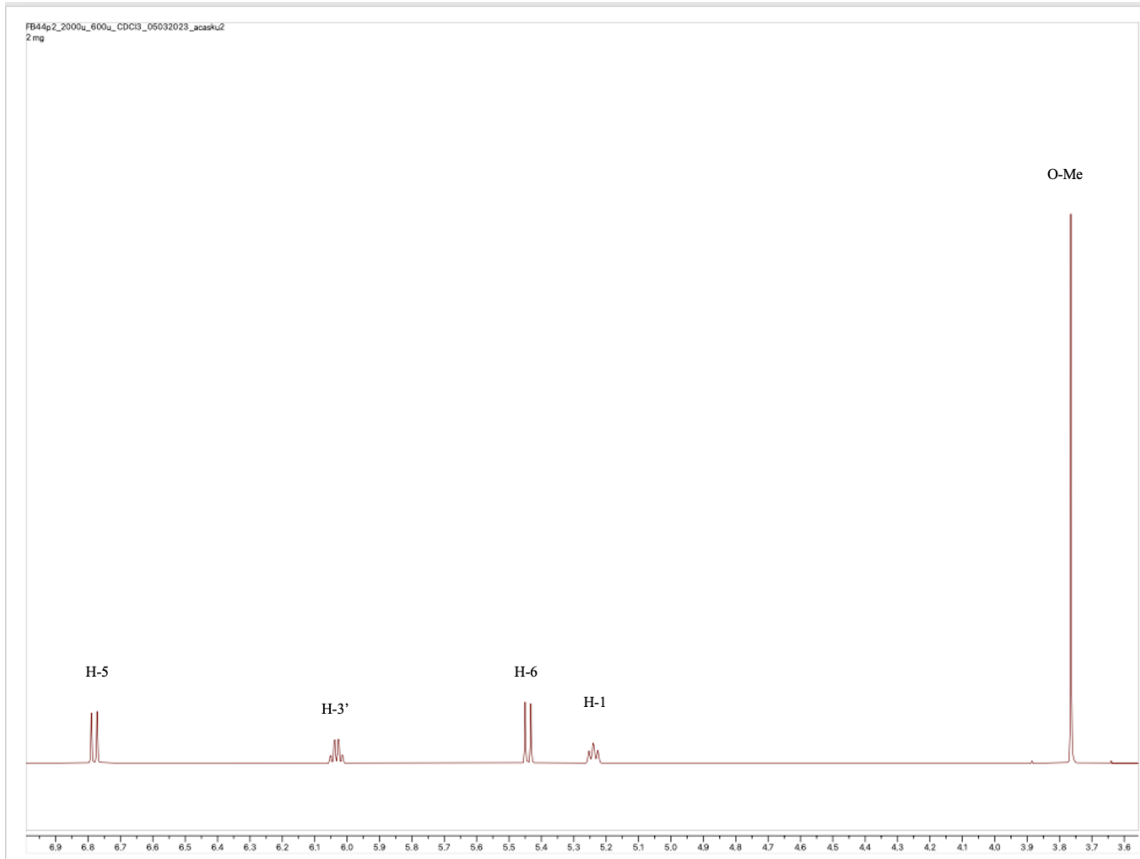
Tablo 4-5: FBR-8 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

Konum	δ_H ppm (J değeri, Hz)	δ_C ppm	HMBC	NOESY
1	5.2 (<i>t</i>)	124.07	C-14	H-3, H-8 β , H-9 α
2	2.24, 2.26 (<i>m</i>)	26.32	-	-
3	2.59, 2.61(<i>m</i>)	28.13	C-1, C-2, C-4, C-5	H-6
4	-	141.55	-	-
5	6.78 (<i>d</i> , $J = 10.6$ Hz)	136.96	C-3, C-4, C-11	H-13
6	5.44 (<i>d</i> , $J = 10.6$ Hz,)	72.48	C-13, C-12, C-11, C-7, C-1'	H-3, H-7 α , H-12
7 α	1.26	35.86	C-6, C-8, C-11	-
7 β	1.15	-	C-6, C-8, C-11	-
8 α	1.61	23.97	-	-
8 β	1.29	-	-	-
9 α	2.17	36.09	C-7, C-8, C-14	-
9 β	1.44	-	C-7, C-8, C-14	-
10	-	137.40	-	-
11	-	37.71	-	-

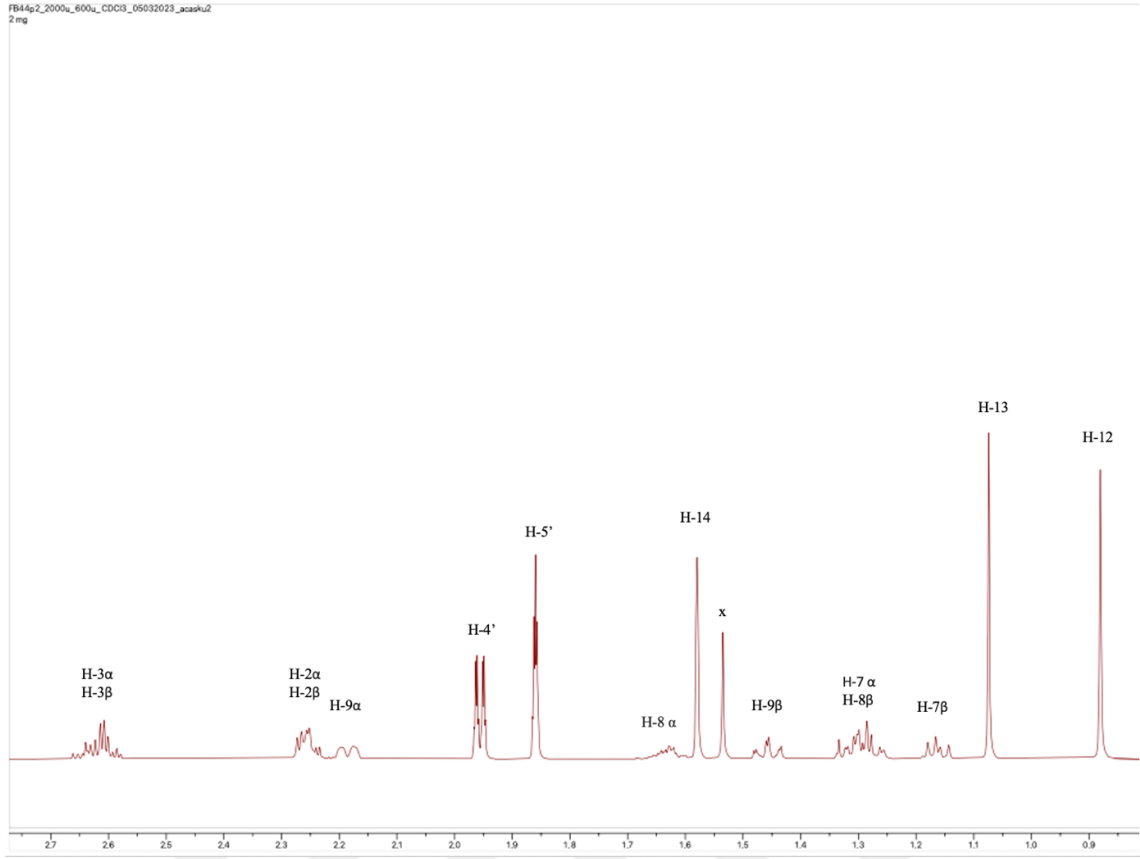
12	0.86 (s)	23.0	C-6, C-7, C-11, - C-13
13	1.06 (s)	24.60	C-6, C-7, C-11, H-5 C-12
14	1.57 (s)	19.41	C-1, C-9, C-10 -
1'	-	167.01	- -
2'	-	128.00	- -
3'	6.03 (qq, $J = 7.3, 1.5$ Hz)	138.11	C-5' H-5'
4'	1.94	16.02	C-1', C-2', C-5' -
5'	1.86 (p, $J = 1.6$ Hz)	20.88	C-1', C-2' H-3'
O-CH3	3.75	52.0	- -
15		195.0	- -



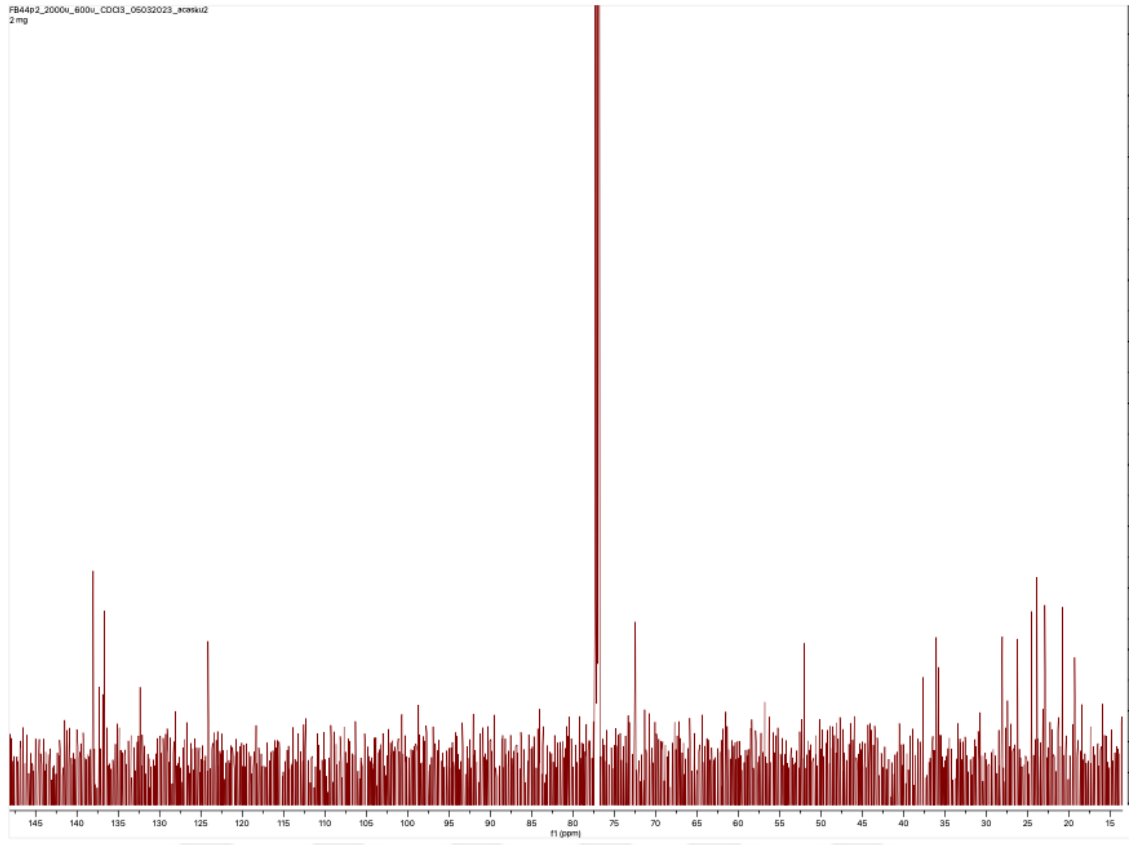
Şekil 4-58: FBR-8 ^1H NMR spektrumu



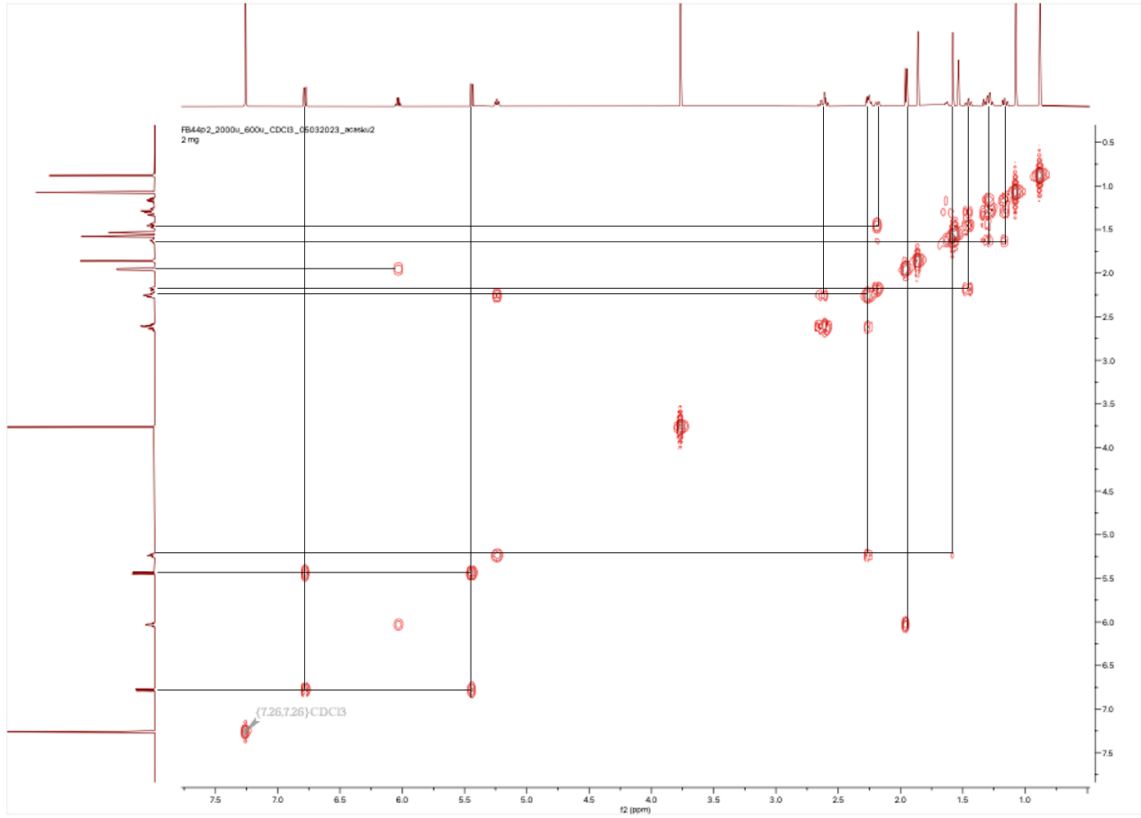
Şekil 4-59: FBR-8 ^1H NMR spektrumu alt alan



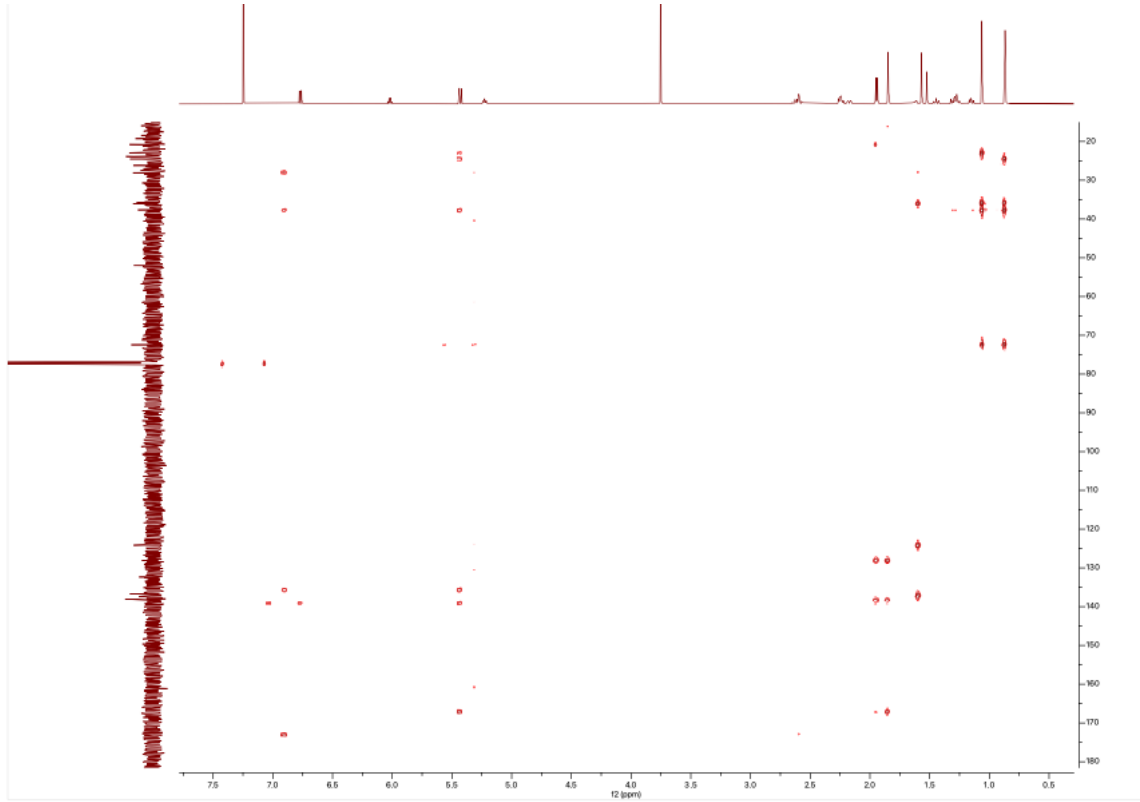
Şekil 4-60: FBR-8 ^1H NMR spektrumu üst alan



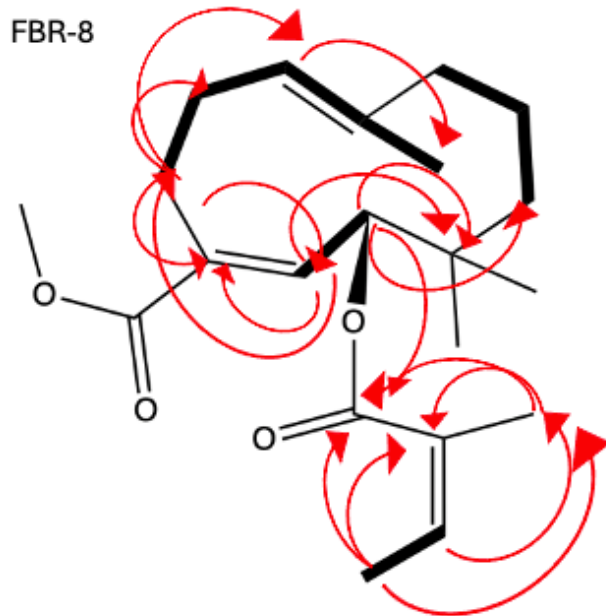
Şekil 4-61: FBR-8 ^{13}C NMR spektrumu



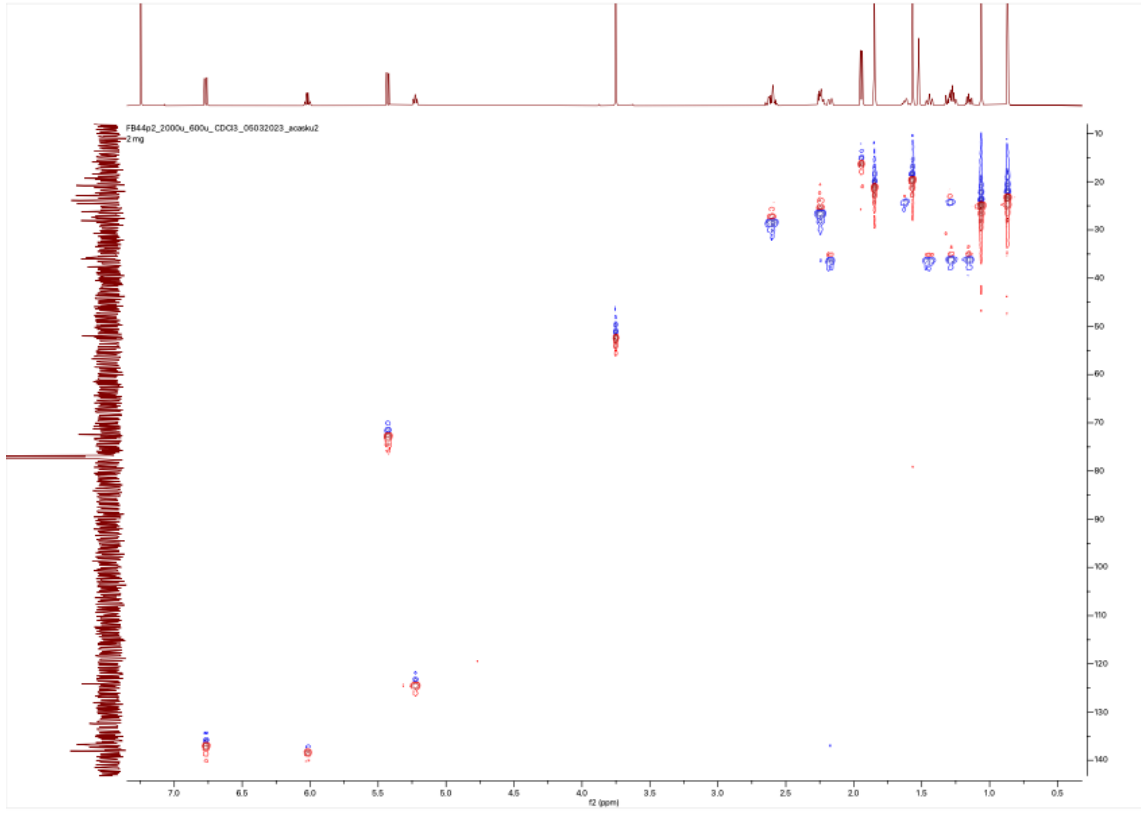
Şekil 4-62: FBR-8 COSY spektrumu



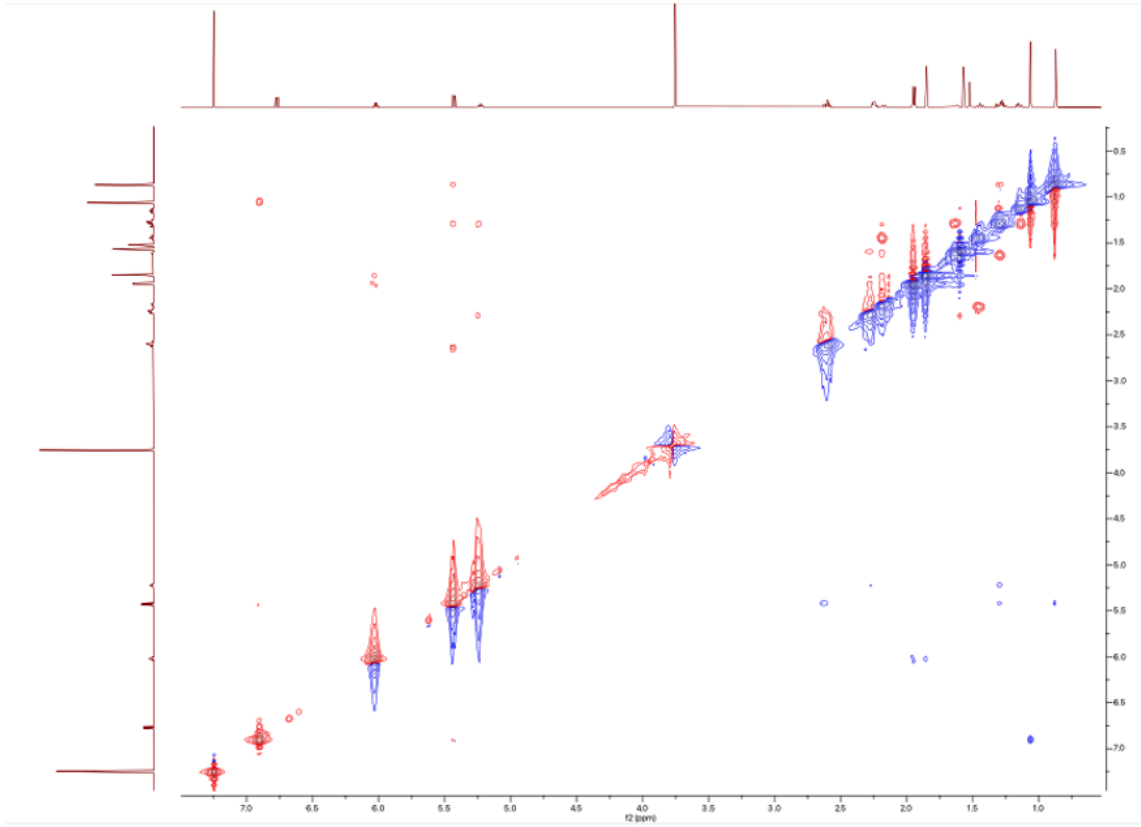
Şekil 4-63: FBR-8 HMBC spektrumu



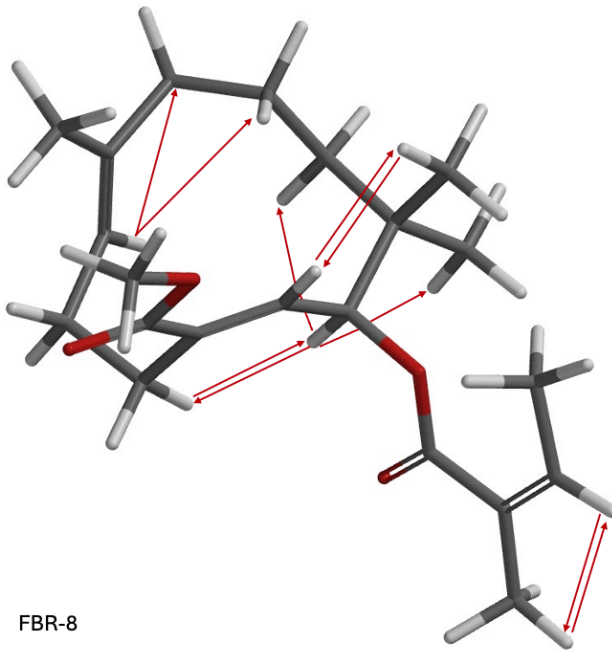
Şekil 4-64: FBR-8 COSY ve HMBC etkileşimleri



Şekil 4-65: FBR-8 HSQC spektrumu



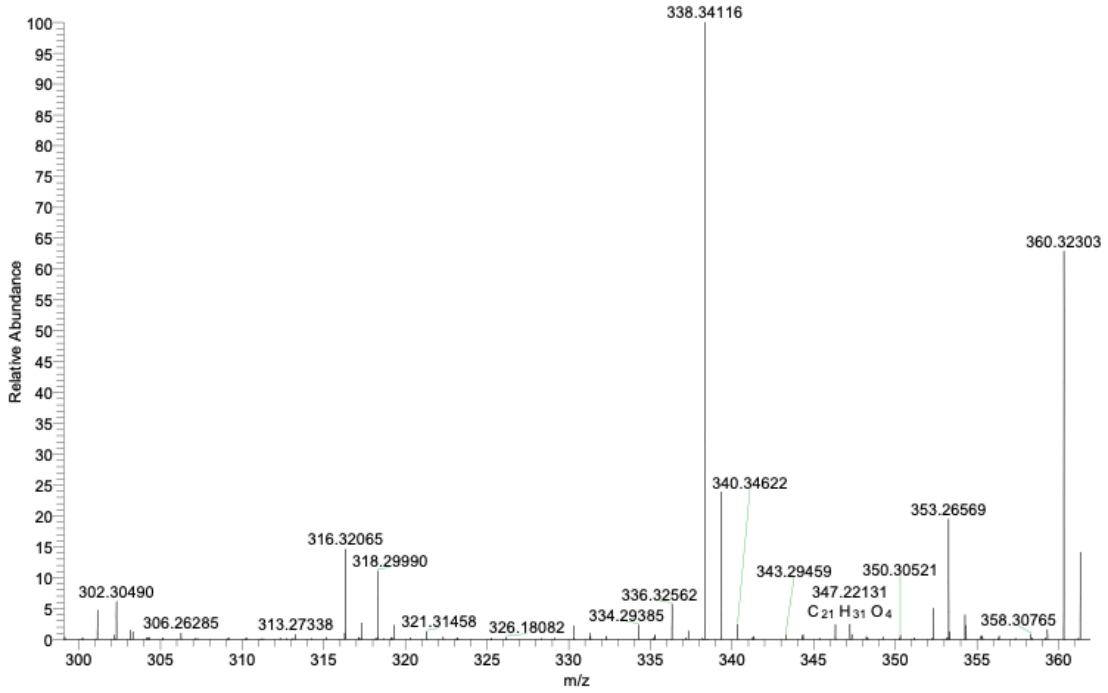
Şekil 4-66: FBR-8 NOESY spektrumu



Şekil 4-67: FBR-8 NOESY etkileşimleri

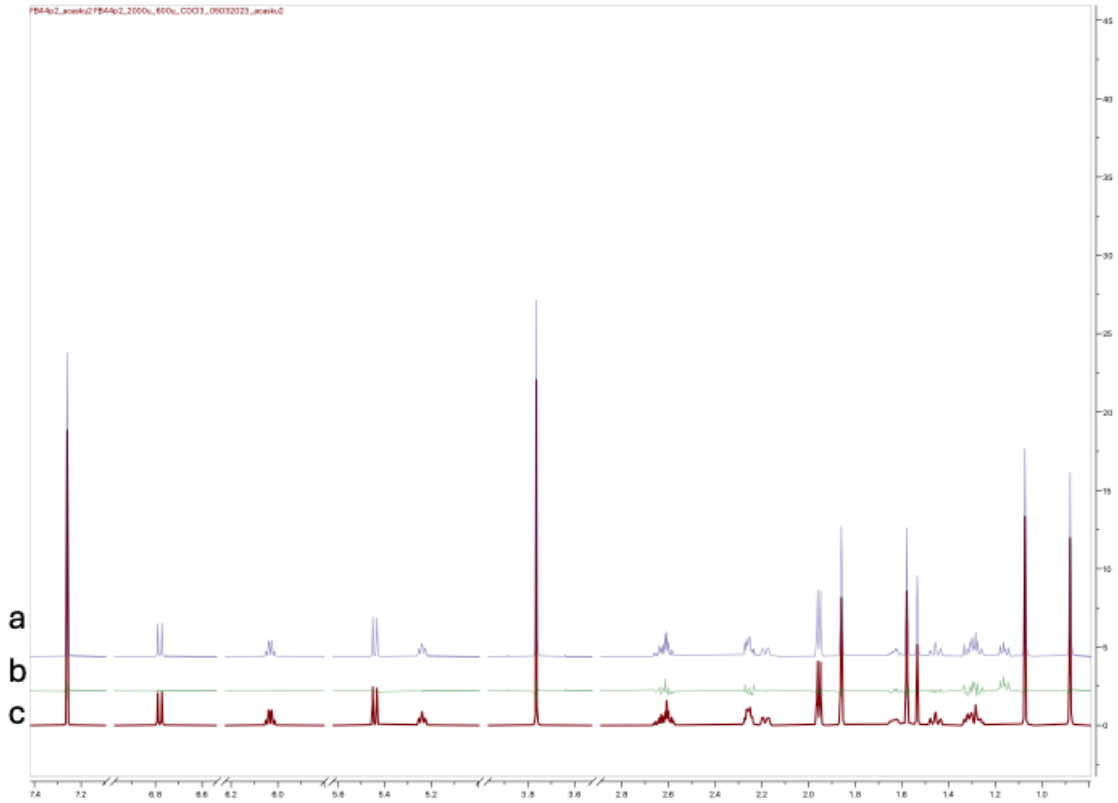
F:\2023-04-04-DISK C1...\FB44-P2

01/17/25 11:49:10

FB44-P2 #12 RT: 0.09 AV: 1 SM: 7G NL: 3.10E7
T: FTMS - p ESI Full ms [100.0000-500.0000]

Şekil 4-68: FBR-8 HRMS spektrumu

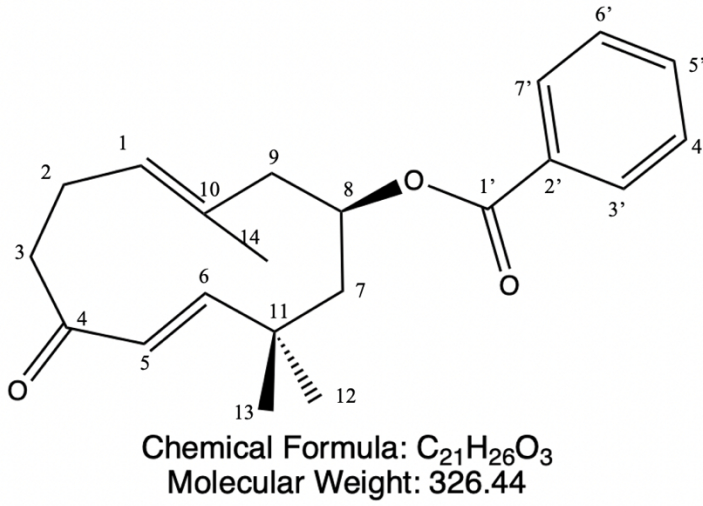
Bileşiğin spektral verileri bileşiğin kapalı formülünün C₂₁H₃₂O₄ olduğunu göstermektedir. ESI yöntemi ile negatif modda yapılan HRMS tam kütle analizinde proton katımı ile oluşan molekülün [M+H]⁺ iyonunun kütlesi Şekil 4-68’de gösterildiği üzere m/z 347.22131 dalton olarak saptanmıştır. Bu değer hesaplanan m/z 347.2301 değerinden sadece 2.53 ppm farklı olması molekülün elementel kompozisyonunu doğrulamaktadır.



Şekil 4-69: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FBR-8 ^1H proton spektrumu, b: deneysel ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu

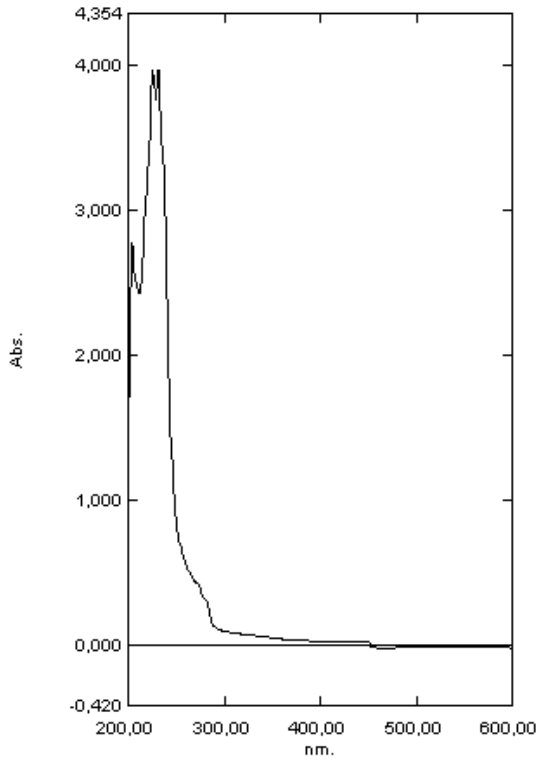
4.2.3.10. FBR-9

Elde edilen FBR-9 kodlu bileşiğin NMR ve HRMS spektrumları incelendiğinde kimyasal kaymalarının ferovinine türevi bir bileşik olduğu ve daha önce literatürde tanımlanmamış bileşik olduğu belirlenmiştir. Literatürde bileşiğin p-hydroxybenzoate türevi Ferovinine ismi ile yer almaktadır⁴⁸. İlk defa bitkiden elde edildiği için tüm spektral analizleri paylaşılmıştır.

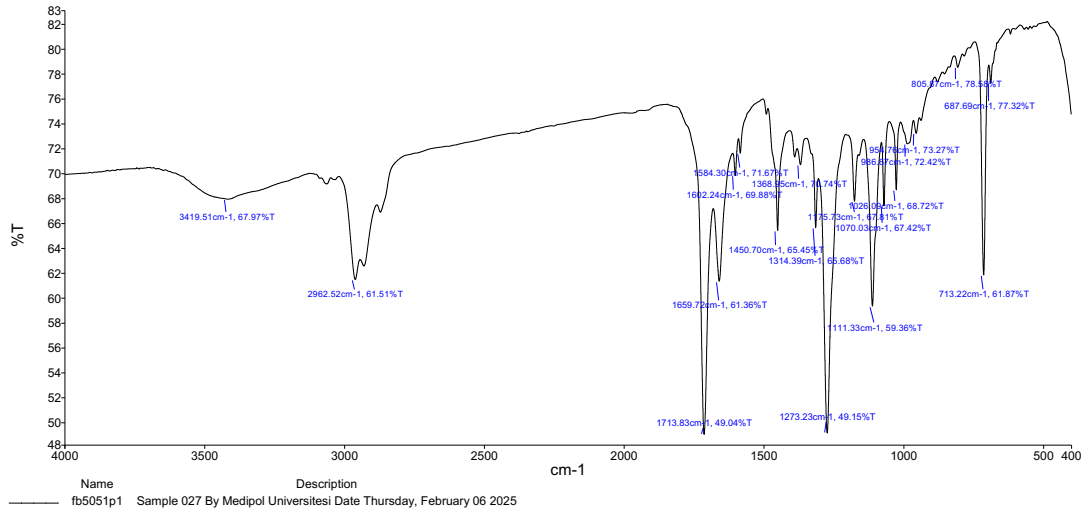


Şekil 4-70: FBR-9 Kimyasal yapısı

FBR-9; UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) (C: 0,025 g/100 mL MeOH) nm; 225 (4,2), 211 (3,99) ve 204 (4,04) nm (Şekil 4-71); IR $\nu_{\max}$ (NaCl) cm^{-1} ; 2962 (halka protonları), 1713 (C=O), 1659 (C=C), 1450 (aromatik halka), 1273 (C-O) (Şekil 4-72).



Şekil 4-71: FBR-9 UV spektrumu



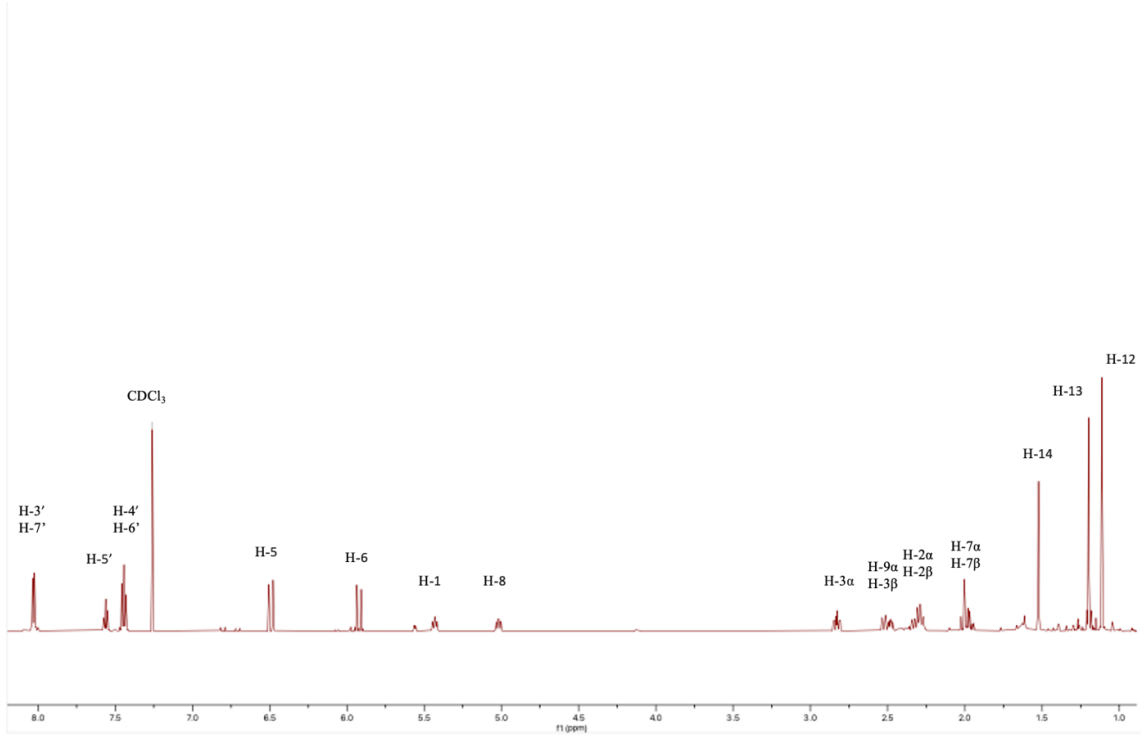
Şekil 4-72: FBR-9 IR spektrumu

İzole edilen moleküle ait alınan NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-6'da verilmiştir.

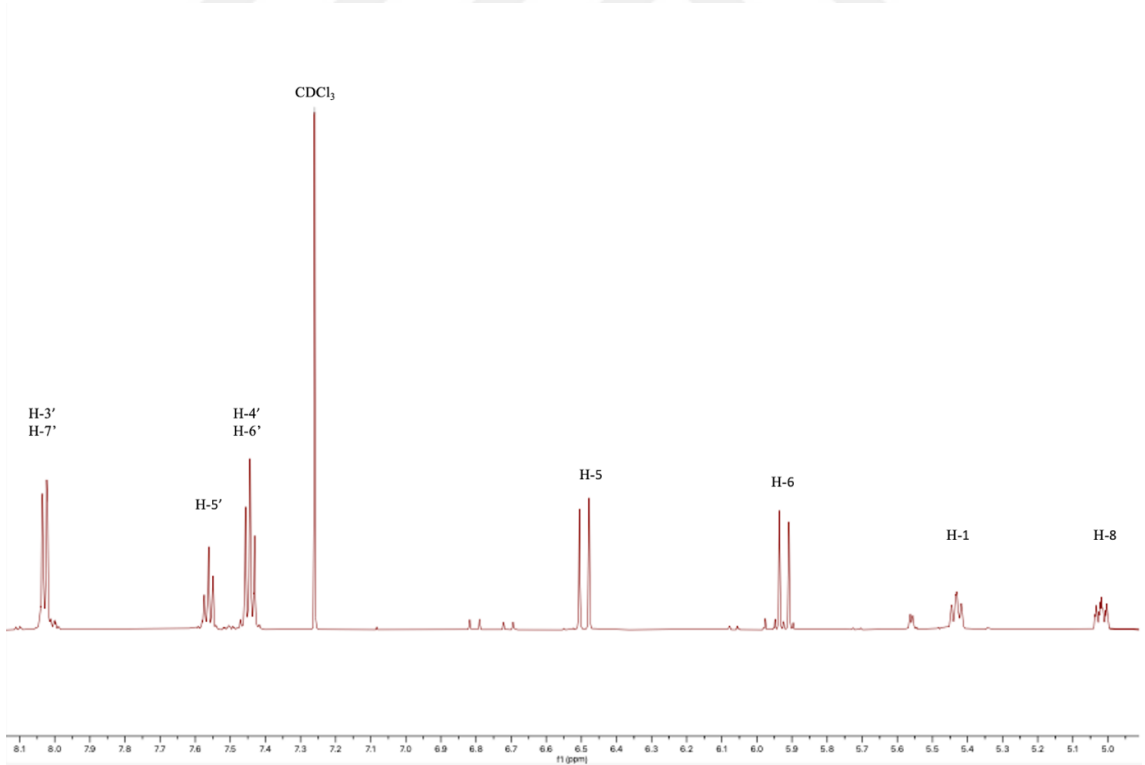
Tablo 4-6: FBR-9 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

Konum	δ_H ppm (J değeri, Hz)	δ_C ppm	HMBC	NOESY
1	5.43 (<i>ddt</i> , $J = 8.5, 7.0, 1.5$ Hz)	128.45	C-14	H-3 α , H-9 α
2 α	2.32	25	C-3	-
2 β	2.28	-	-	H-5
3 α	2.82 (<i>td</i> , $J = 11.5, 3.8$ Hz)	37.76	C-4, C-5	H-6
3 β	2.48 (<i>ddd</i> , $J = 11.6, 7.0, 3.1$ Hz)	-	-	-
4	-	203	-	-
5	5.92 (<i>d</i> , $J = 16.5$ Hz)	128.45	C-3, C-11	H-13
6	6.49 (<i>d</i> , $J = 16.5$ Hz)	160.49	C-4, C-5, C-7, C-11, C-12,	H-12, H-14, H-3 β
7 α	2.0	51.81	C-6, C-8	-
7 β	1.96 (<i>dd</i> , $J = 15.0, 7.0$ Hz)	-	-	-
8	5.02	70.72	C-7	H-13, H-14

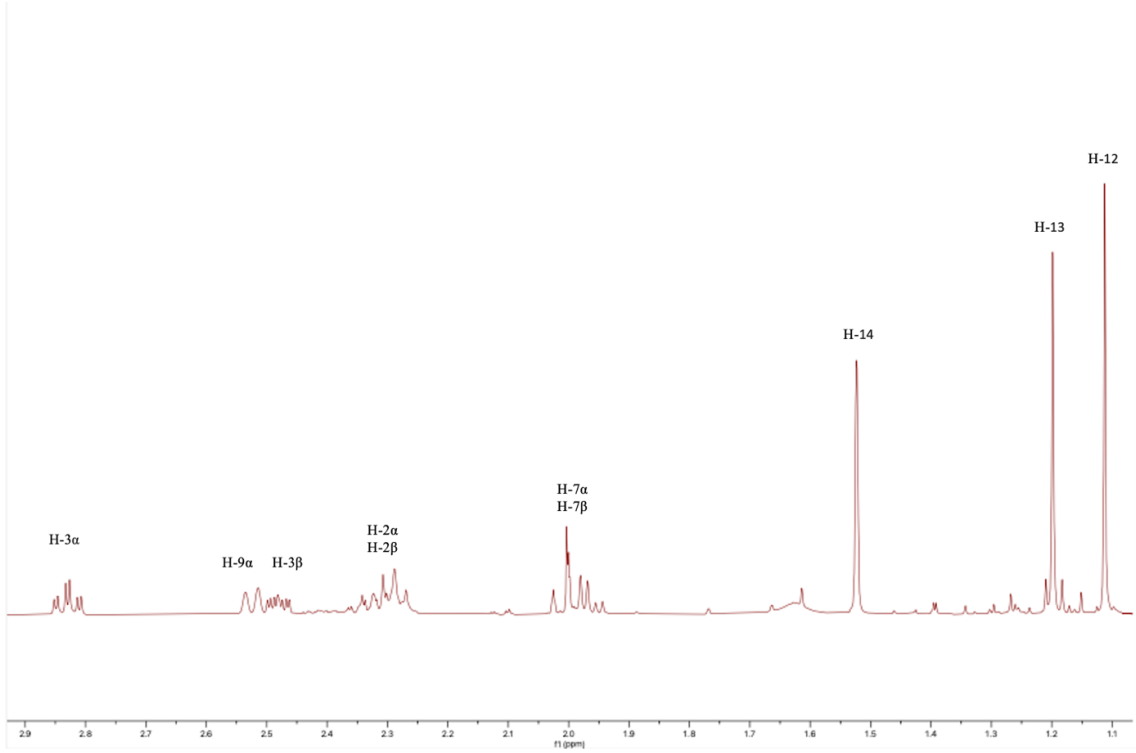
9α	2.52 (<i>brd</i> , $J = 12.5$ Hz)	47.7	C-14	-
9β	2.28	-	-	-
10	-	130.66	C-9, C-14	-
11	-	36.03	C-5, C-6, C-12, C-13	-
12	1.11 (<i>s</i>)	29	C-6, C-7, C-8, H-6 C-11, C-13	
13	1.19 (<i>s</i>)	22	C-6, C-8, C-11, H-5, H-8 C-12	
14	1.52 (<i>bs</i>)	17.28	C-1, C-9, C-10	-
1'	-	165.59	-	-
2'	-	137.01	-	-
3'	8.02	129.8	C-1', C-2', C-4', C-5'	-
4'	7.43	133.04	-	-
5'	7.56 (<i>ddt</i> , $J = 8.7, 7.2, 1.3$ Hz)	128.43	-	-
6'	7.43	133.04	-	-
7'	8.02	129.8	C-1', C-2', C-4', C-5'	-



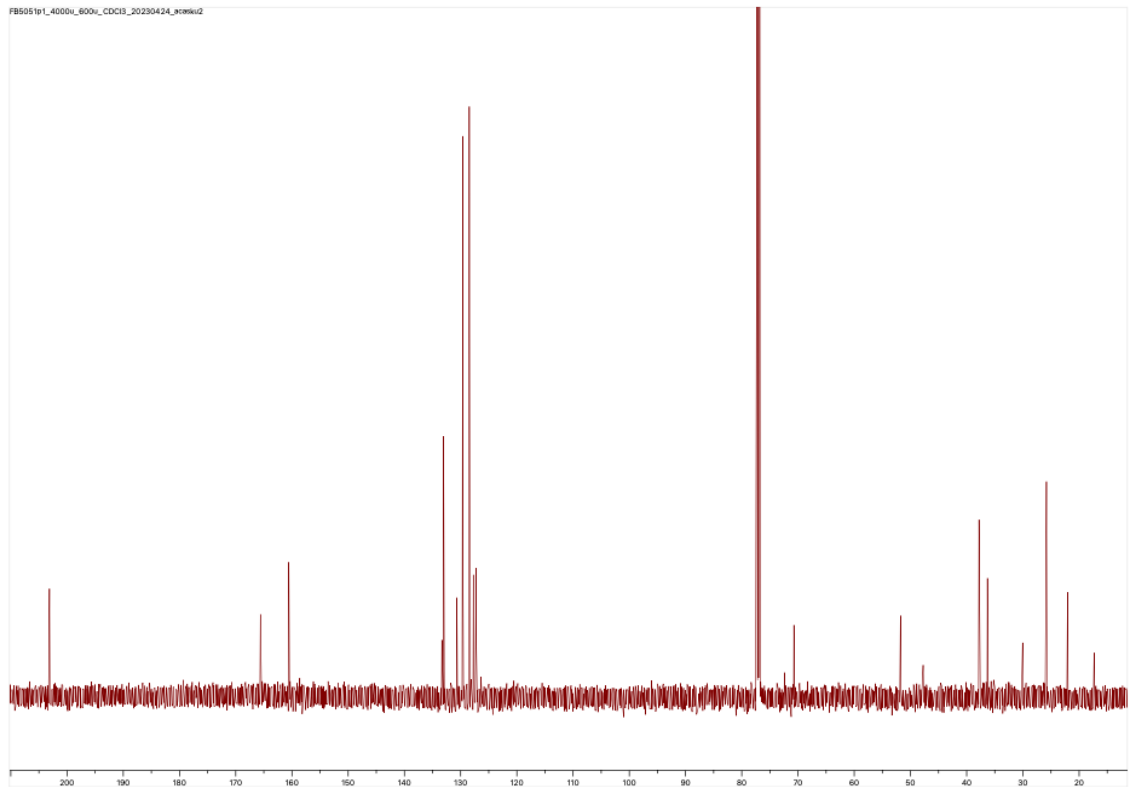
Şekil 4-73: FBR-9 ^1H NMR spektrumu



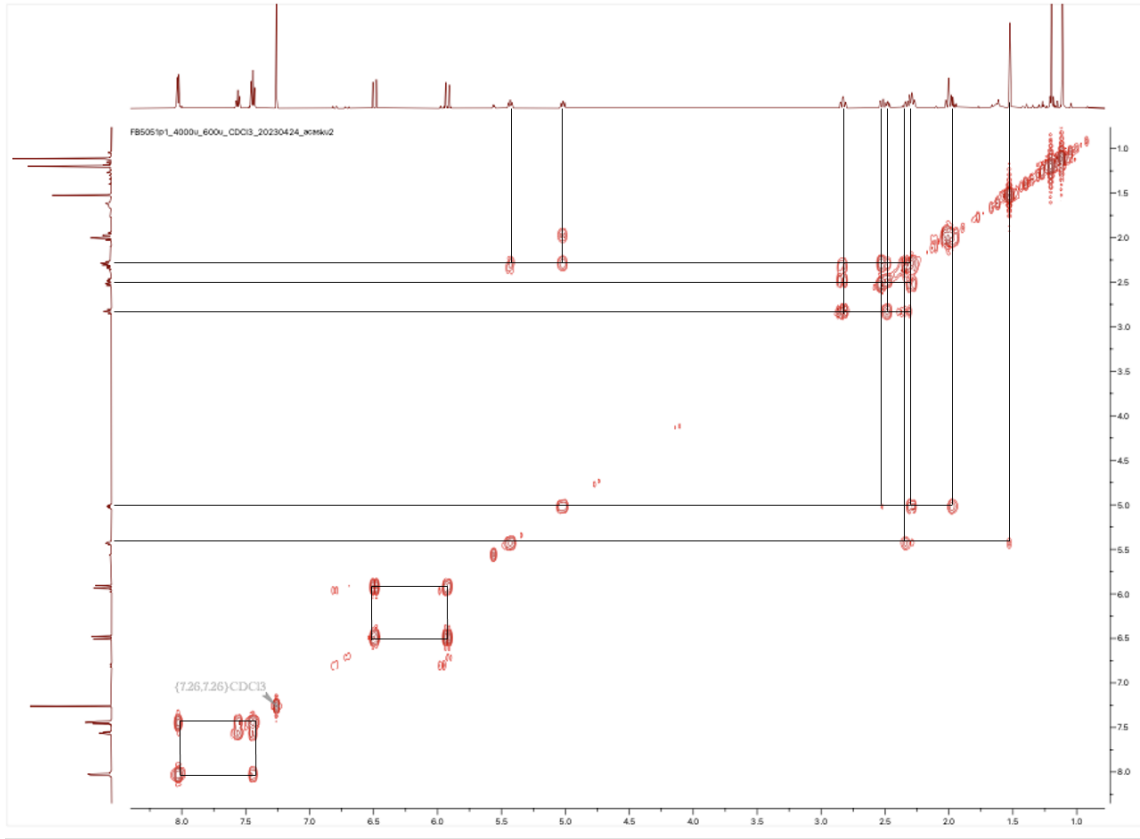
Şekil 4-74: FBR-9 ^1H NMR spektrumu alt alan



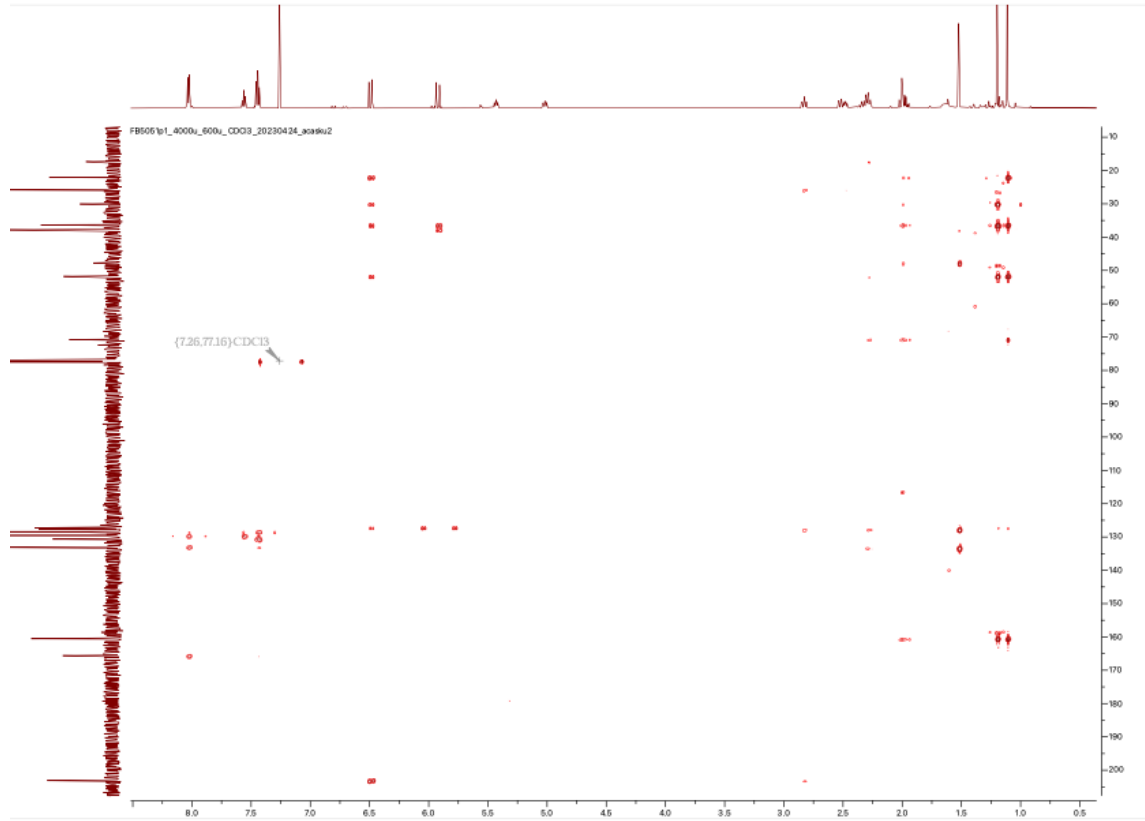
Şekil 4-75: FBR-9 ^1H NMR spektrumu üst alan



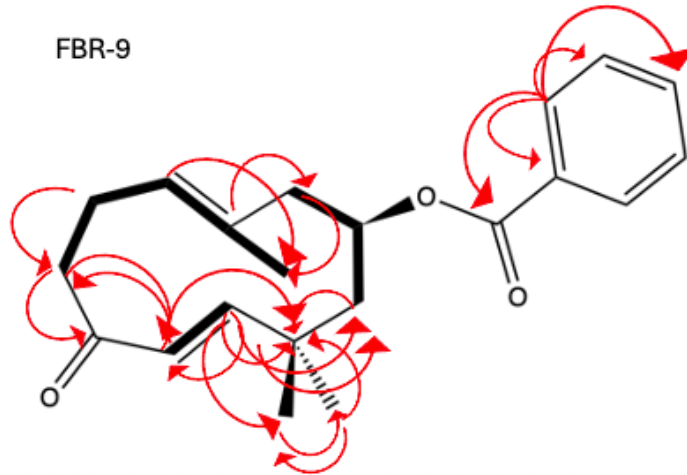
Şekil 4-76: FBR-9 ^{13}C NMR spektrumu



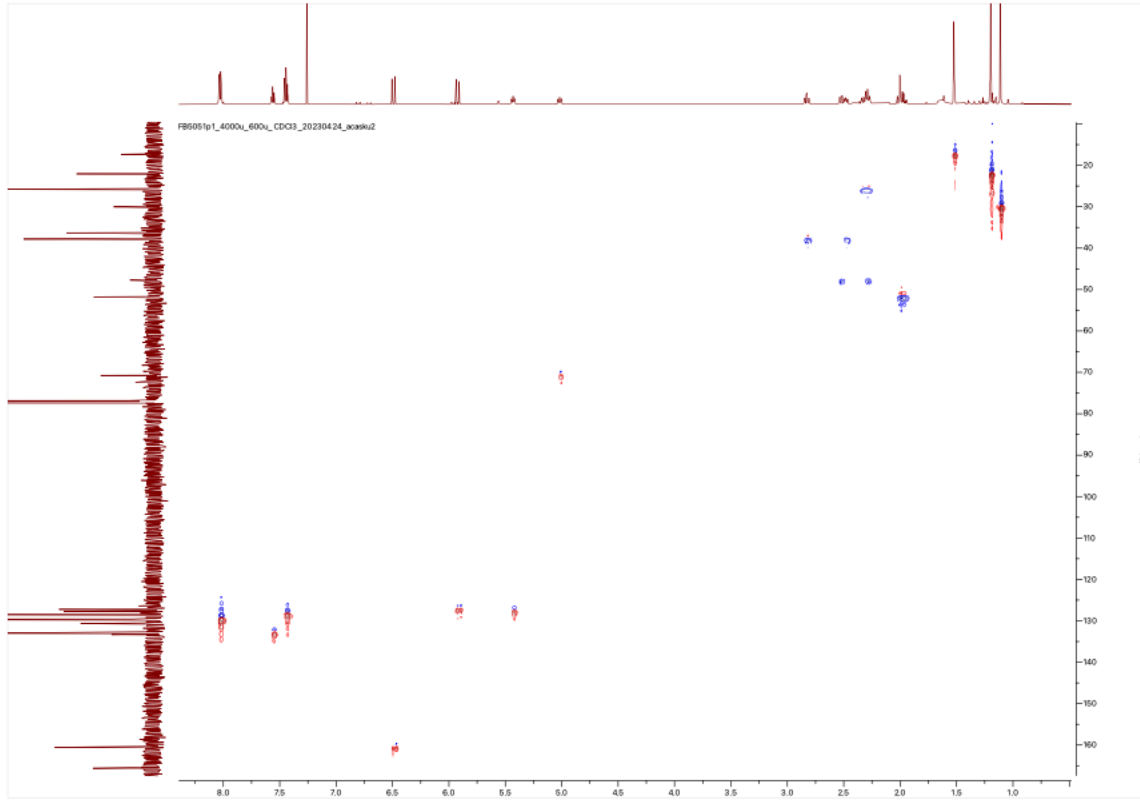
Şekil 4-77: FBR-9 COSY spektrumu



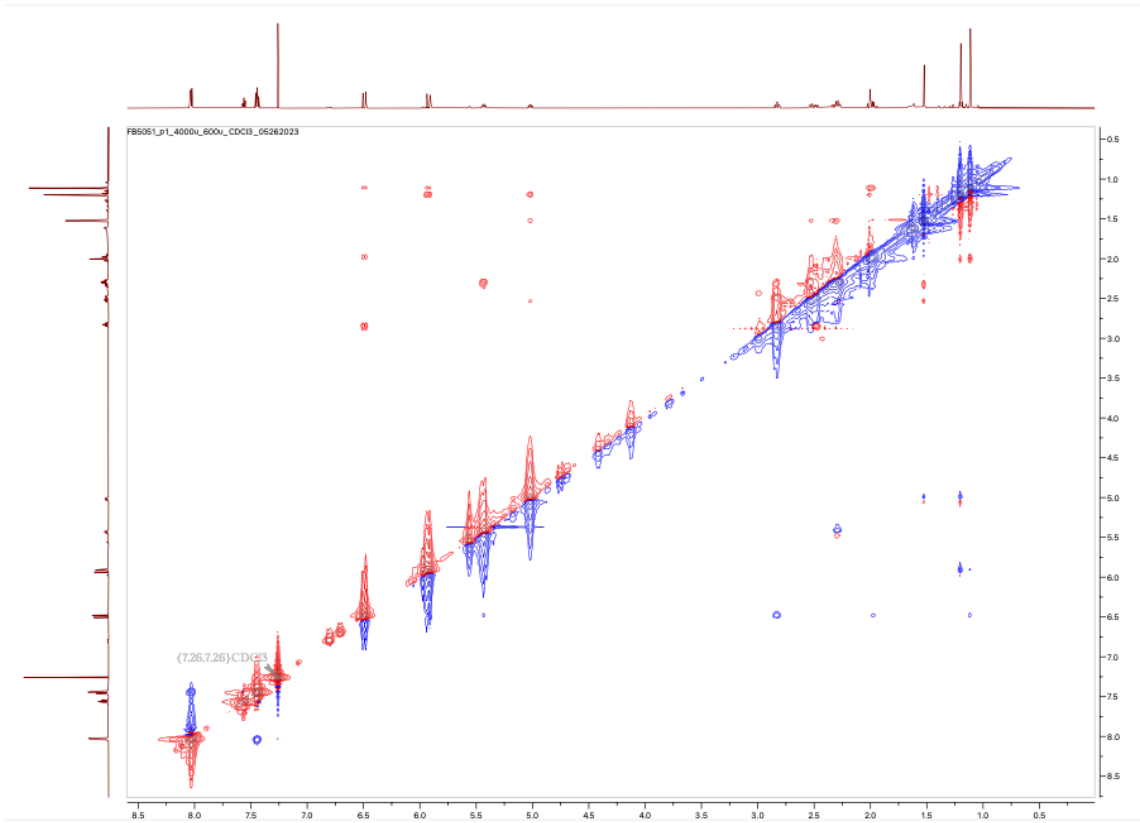
Şekil 4-78: FBR-9 HMBC spektrumu



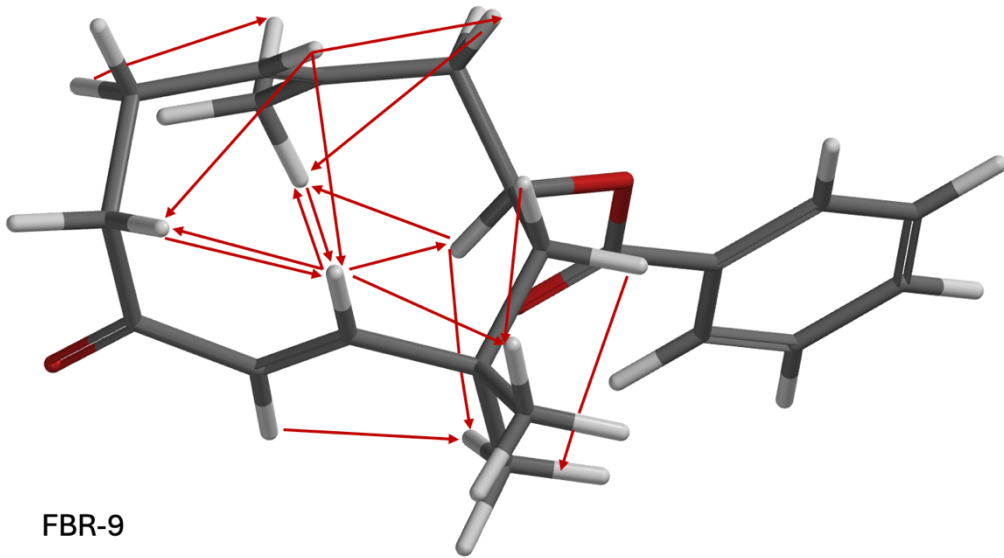
Şekil 4-79: FBR-9 COSY ve HMBC etkileşimleri



Şekil 4-80: FBR-9 HSQC spektrumu



Şekil 4-81: FBR-9 NOESY spektrumu



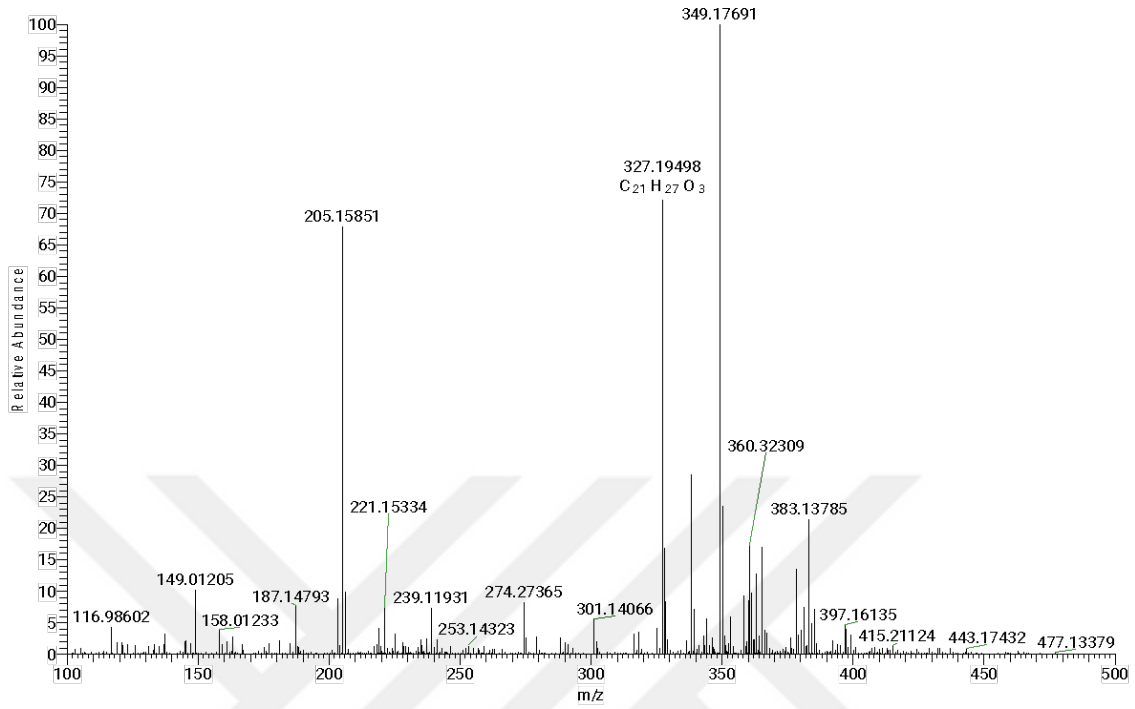
FBR-9

Şekil 4-82: FBR-9 NOESY etkileşimleri

F:\2023-04-04-DISK C\...FB5051-P1

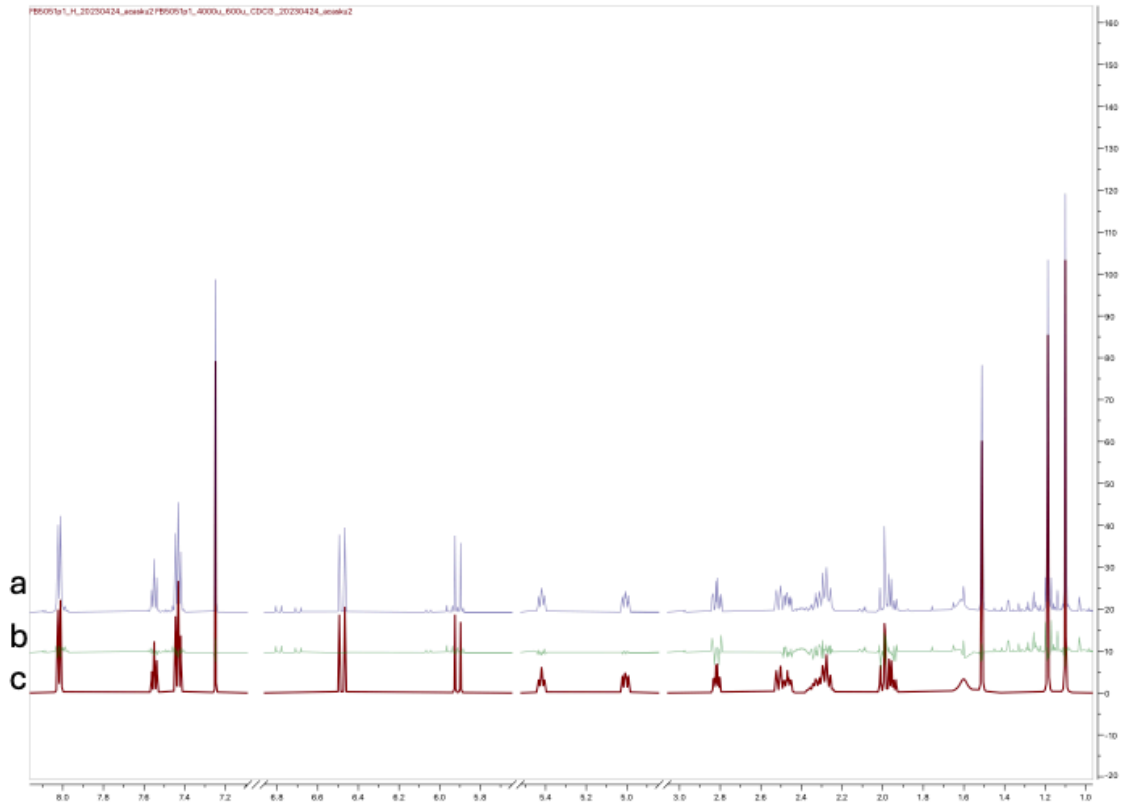
01/17/25 11:55:16

FB5051-P1 #21 RT: 0.15 AV: 1 SM: 7G NL: 3.81E8
 T: F TMS + p ESI Full ms [100.0000-500.0000]



Şekil 4-83: FBR-9 HRMS spektrumu

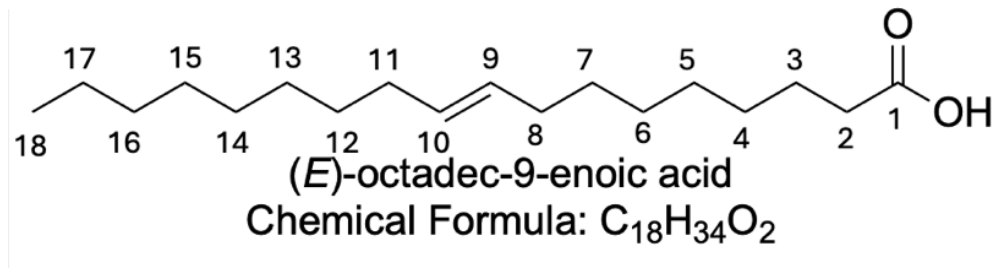
Bileşiğin spektral verileri bileşiğin kapalı formülünün $C_{21}H_{26}O_3$ olduğunu göstermektedir. ESI yöntemi ile pozitif modda yapılan HRMS tam kütle analizinde proton katımı ile oluşan molekülün $[M+H]^+$ iyonunun kütlesi Şekil 4-83’de gösterildiği üzere m/z 327.19498 dalton olarak saptanmıştır. Bu değer hesaplanan m/z 327.1882 değerinden sadece 2.07 ppm farklı olması molekülün elementel kompozisyonunu doğrulamaktadır.



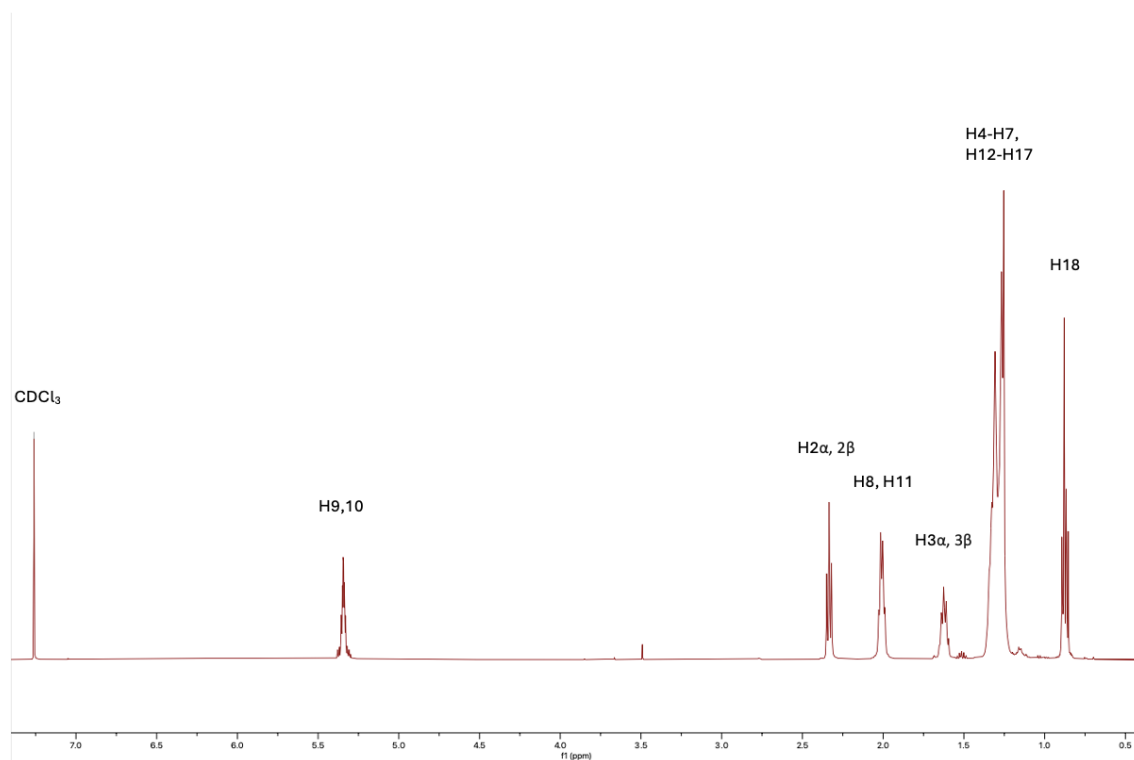
Şekil 4-84: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FBR-9 ^1H proton spektrumu, b: deneysel ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu

4.2.3.11. FBR-10

^1H NMR verilerine dayanarak FBR-10 kodlu maddenin oleic acid olduğu belirlenmiştir¹⁴⁴.

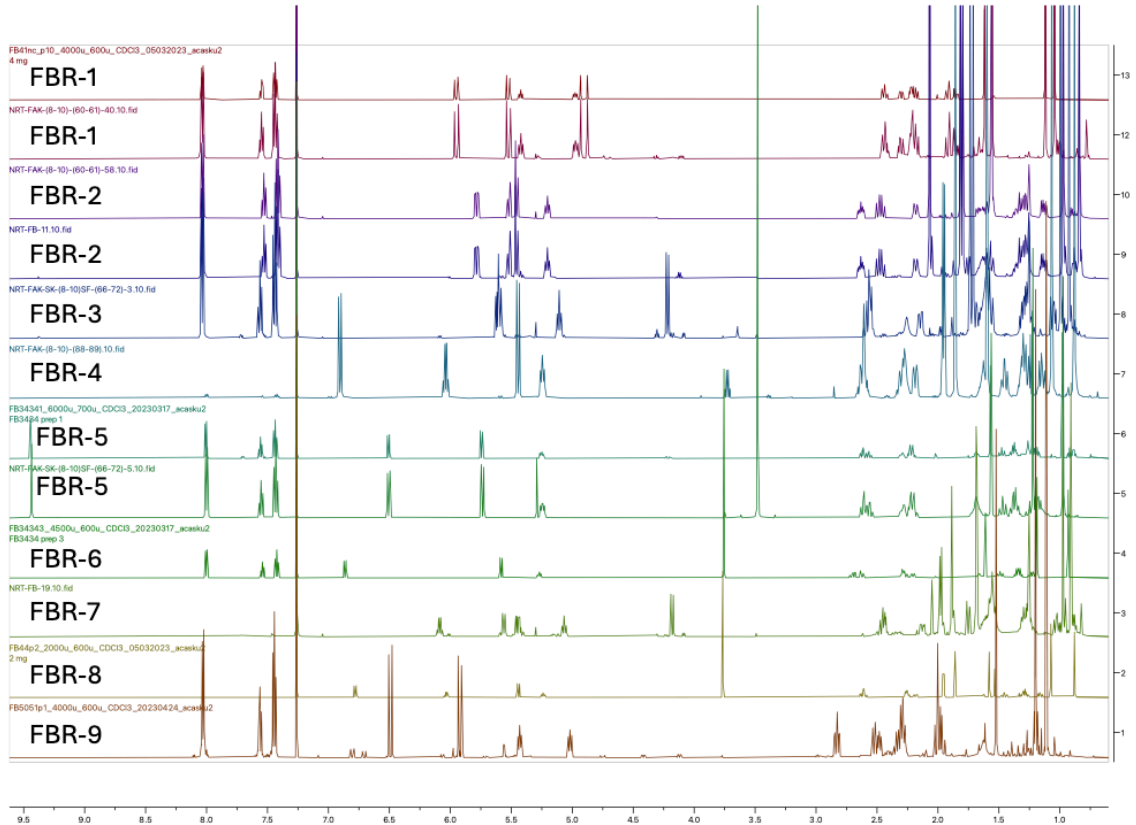


Şekil 4-85: FBR-10 Kimyasal yapısı



Şekil 4-86: FBR-10 ^1H NMR spektrumu

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.33 – 5.23 (*m*, 1H), 2.27 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.94 (*q*, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.55 (*q*, $J = 7.2$ Hz, 1H), 1.31 – 1.13 (*m*, 13H), 0.85 – 0.75 (*m*, 2H)



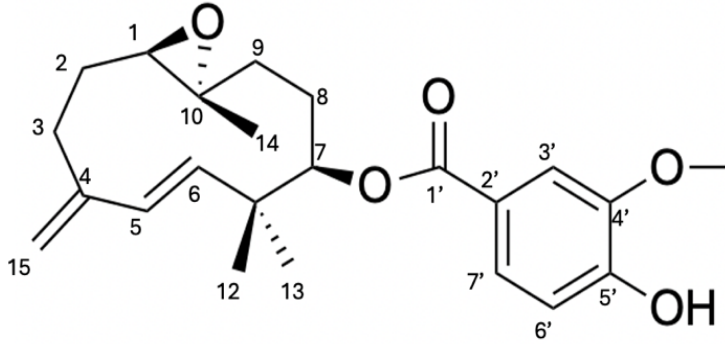
Şekil 4-87: *F. brevipedicellata* DCM ekstresinden izole edilen seskiterpen yapılu bileşiklerin toplu halde ^1H NMR spektrumları

4.2.4. *F. orientalis* Spektral Bulguları

F. orientalis köklerinden hazırlanan DCM ekstresinden toplamda 6 madde izole edilmiştir, bunlardan 2 tanesi literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında ilk defa izole edilip yapılarının aydınlatılmış olduğu gözlenmiştir. Bunlara ilave olarak, izole edilen moleküllerden 2 tanesi (FO-1 ve FO-2) literatürde yer almamaktadır ancak daha önce Prof. Dr. Mahmud Miski danışmanlığında yaptırılmış doktora tezinde bu maddelerin izole edildiği tespit edilmiştir⁷⁴.

4.2.4.1. FO-1

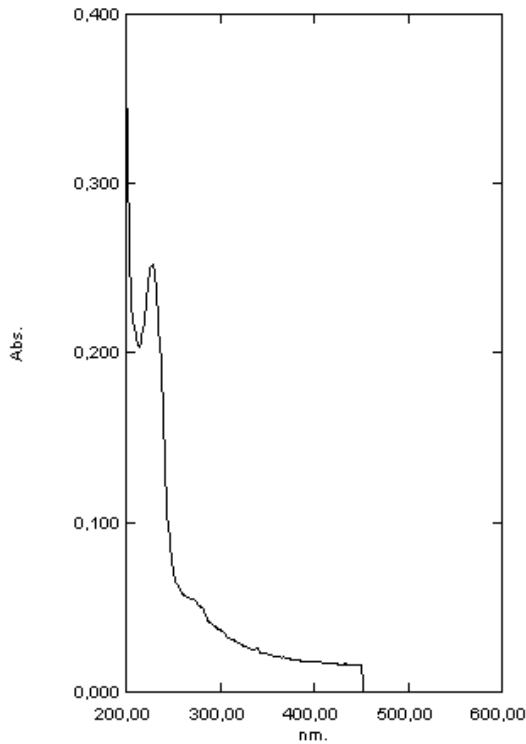
Elde edilen FO-1 kodlu bileşiğin NMR ve HRMS spektrumları incelendiğinde kimyasal kaymalarının 1,10 epoxy kurubashic acid vanillate olduğu ve daha önce literatürde tanımlanmamış bileşik olduğu belirlenmiştir. Ancak bu bileşik Prof. Dr. Mahmud Miski danışmanlığında yaptırılan bir doktora tezinde izole edilmiş olup⁷⁴, ikinci kez bir *Ferula* türünde doğal olarak bu bitkiden izole edilerek yapısı aydınlatılmıştır.



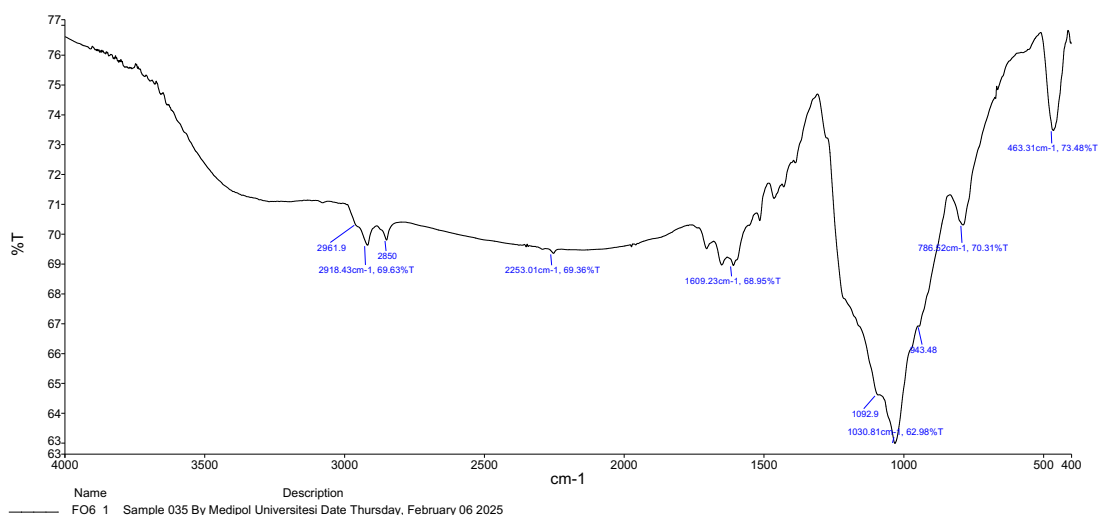
Chemical Formula: $C_{23}H_{30}O_5$
Exact Mass: 386.2093

Şekil 4-88: FO-1 Kimyasal yapısı

FO-1; UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) (C: 0,025 g/100 mL MeOH) nm; 270 (3,11) ve 225 (3,39) nm (Şekil 4-89); IR $\nu_{\max}$ (NaCl) cm^{-1} ; 3400 (OH), 2253 (halka protonları), 1713 (C=O), 1609 (C=C), 1273 (C-O), 1030 (C-OH) (Şekil 4- 90).



Şekil 4-89: FO-1 UV spektrumu



Şekil 4-90: FO-1 IR spektrumu

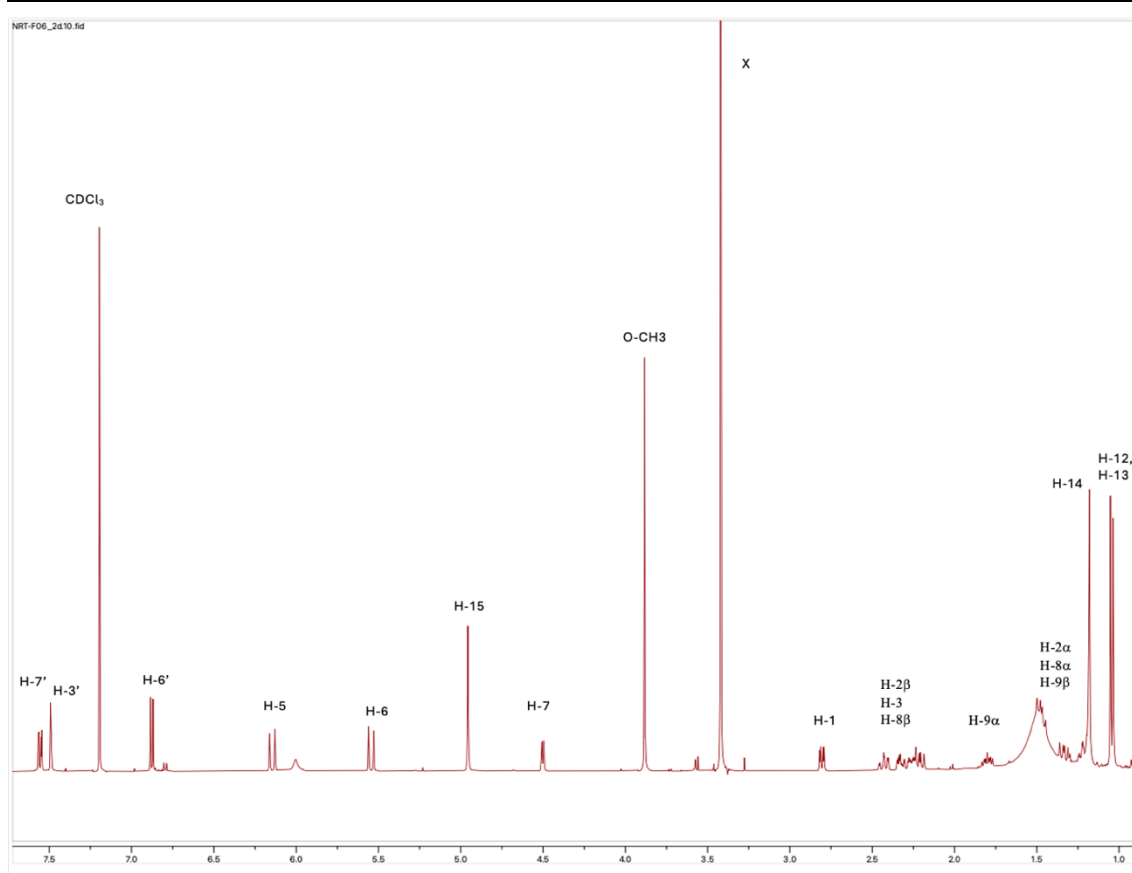
İzole edilen moleküle ait alınan NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-7’de verilmiştir.

Tablo 4-7: FO-1 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

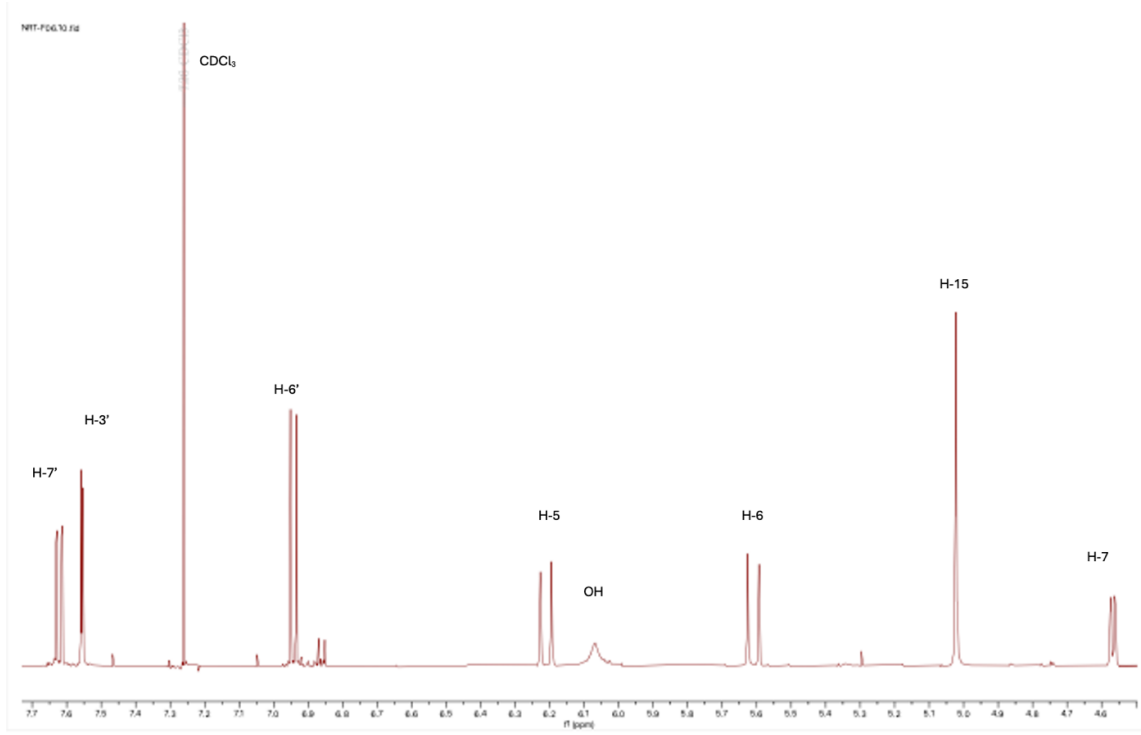
Konum	δ_H ppm (<i>J</i> değeri, Hz)	δ_C ppm	HMBC	NOESY
1	2.87 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 10.7, 3.3 Hz)	65.44	C-2	H-2, H-14
2 α	1.31 (<i>m</i>)	31.99	-	H-1
2 β	2.33	-	C-1	H-14
3 α	2.39 (<i>m</i>)	27.94	C-1, C-2, C-4, C-5, C-15	
3 β	2.49 (<i>m</i>)	-	C-1, C-2, C-4, C-5, C-15	-
4	-	146.41	-	-
5	6.21 (<i>d</i> , <i>J</i> = 16.2 Hz)	130.58	C-3, C-7	H-12, H-13, H-15

6	5.61 (<i>d</i> , $J = 16.3$ Hz)	136.44	C-7, C-11, C-12, H-1, H-3 β , H-7, C-15	
7	4.57 (<i>dd</i> , $J = 6.2, 1.4$ Hz)	84.95	C-6, C-8, C-11, C-12 C-13, C-1'	H-6, H-8 α , H-9, H-12
8 α	1.40	39.52	C-7, C-9, C-10	-
8 β	2.27	-	C-7, C-9, C-10	-
9 α	1.86 (<i>m</i>)	27.90	C-7, C-8, C-10	-
9 β	1.53 (<i>m</i>)	-	C-7, C-8, C-10	-
10	-	62.05	-	-
11	-	40.83	-	-
12	1.10 (<i>s</i>)	26.98	C-6, C-7, C-8	-
13	1.12 (<i>s</i>)	16.50	C-6, C-7, C-8	-
14	1.25 (<i>brs</i>)	18.04	C-1	H-2
15	5.02 (<i>brs</i>)	116.94	C-2, C-3, C-4, C-5	H-3 α , H-5, H-6
1'	-	166.10	-	-
2'	-	122.82	-	-
3'	7.56 (<i>d</i> , $J = 1.9$ Hz)	111.93	C-1', C-4', C-7'	O-CH ₃
4'	-	150.19	-	-
5'	-	146.70	-	-

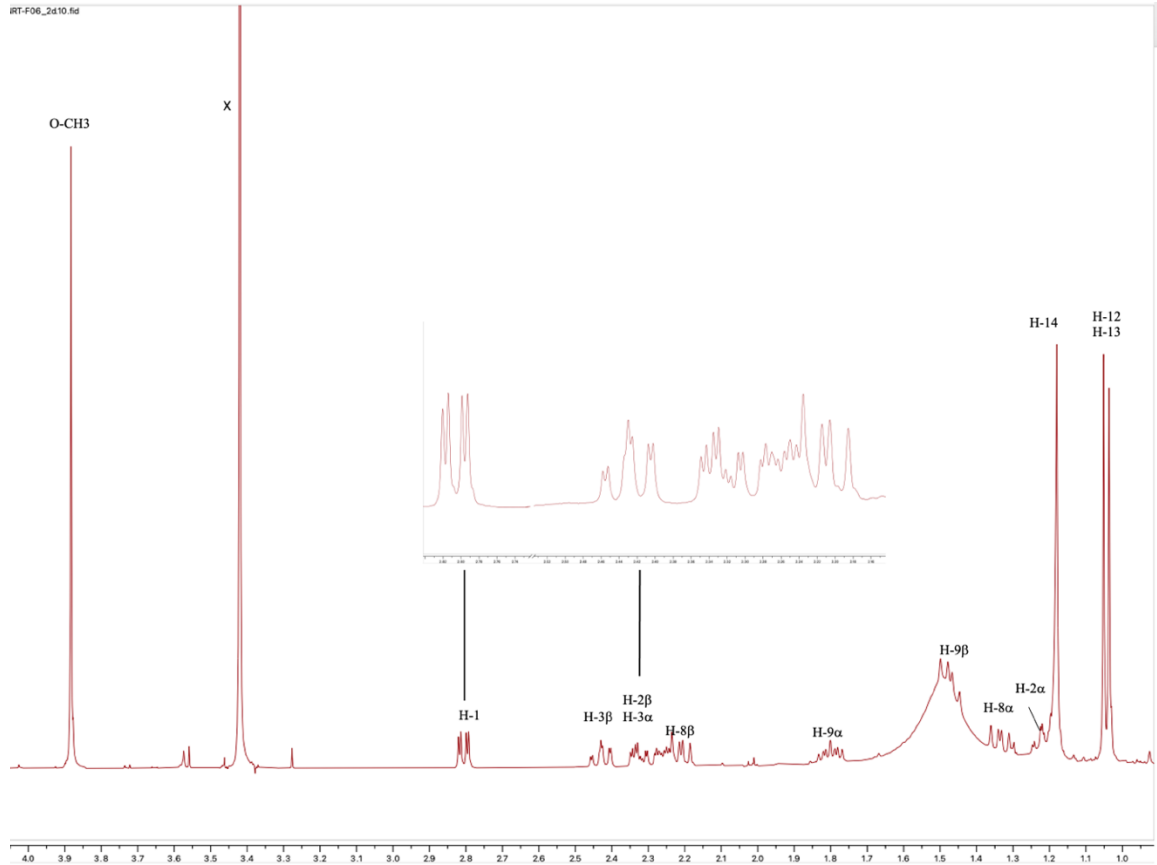
6'	6.94 (<i>d</i> , $J = 8.3$ Hz)	114.20	C-1', C-2', C-4', H-7' C-5'
7'	7.62 (<i>dd</i> , $J = 8.3, 1.9$ Hz)	124.08	C-1', C-3', C-4' H-6'
O-CH ₃	3.95	56.23	C-3', C-5' H-3'
OH	6.07(<i>brs</i>)	-	-



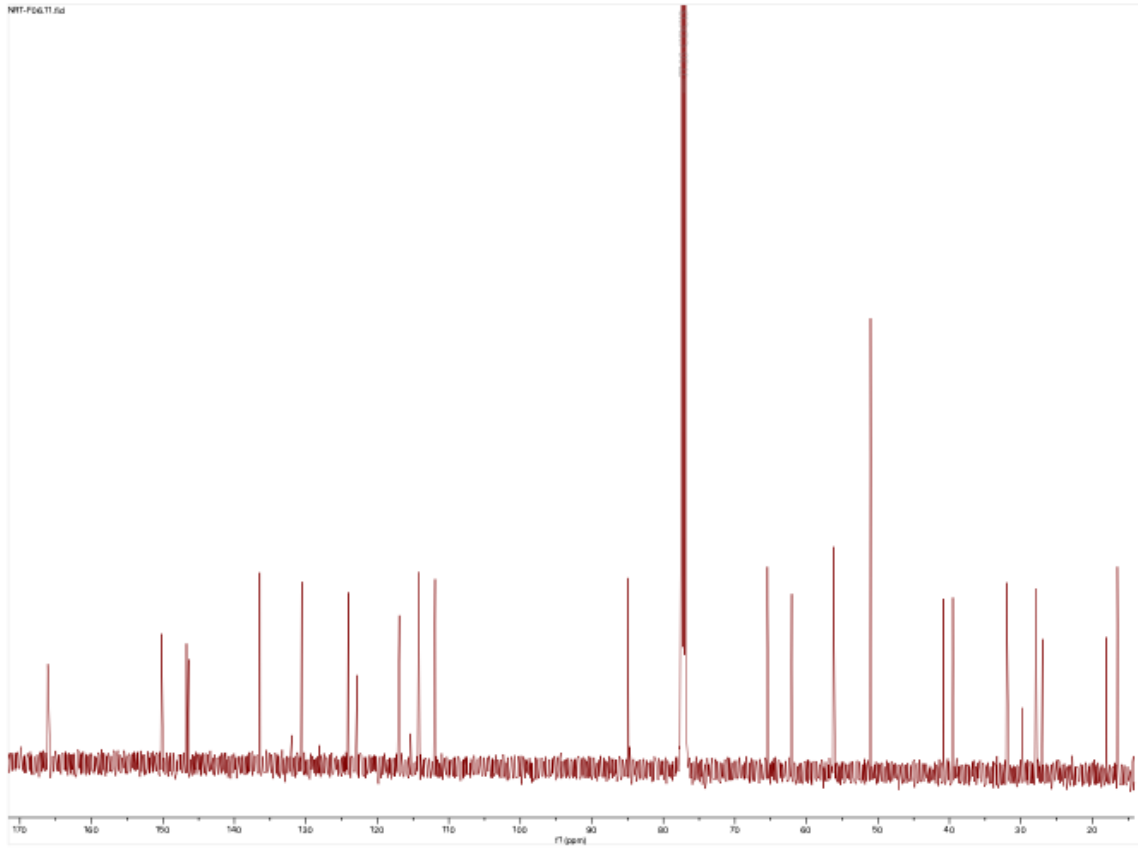
Şekil 4-91: FO-1 ¹H NMR spektrumu



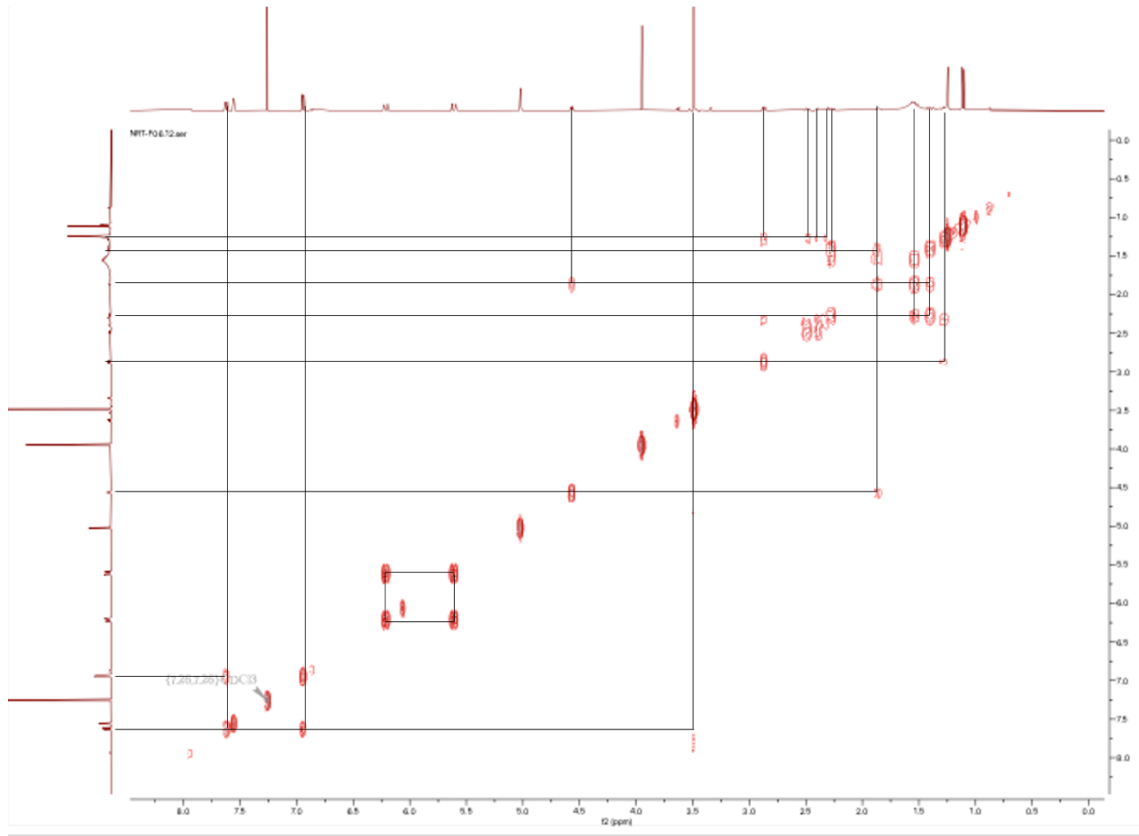
Şekil 4-92: FO-1 ^1H NMR alt alan spektrumu



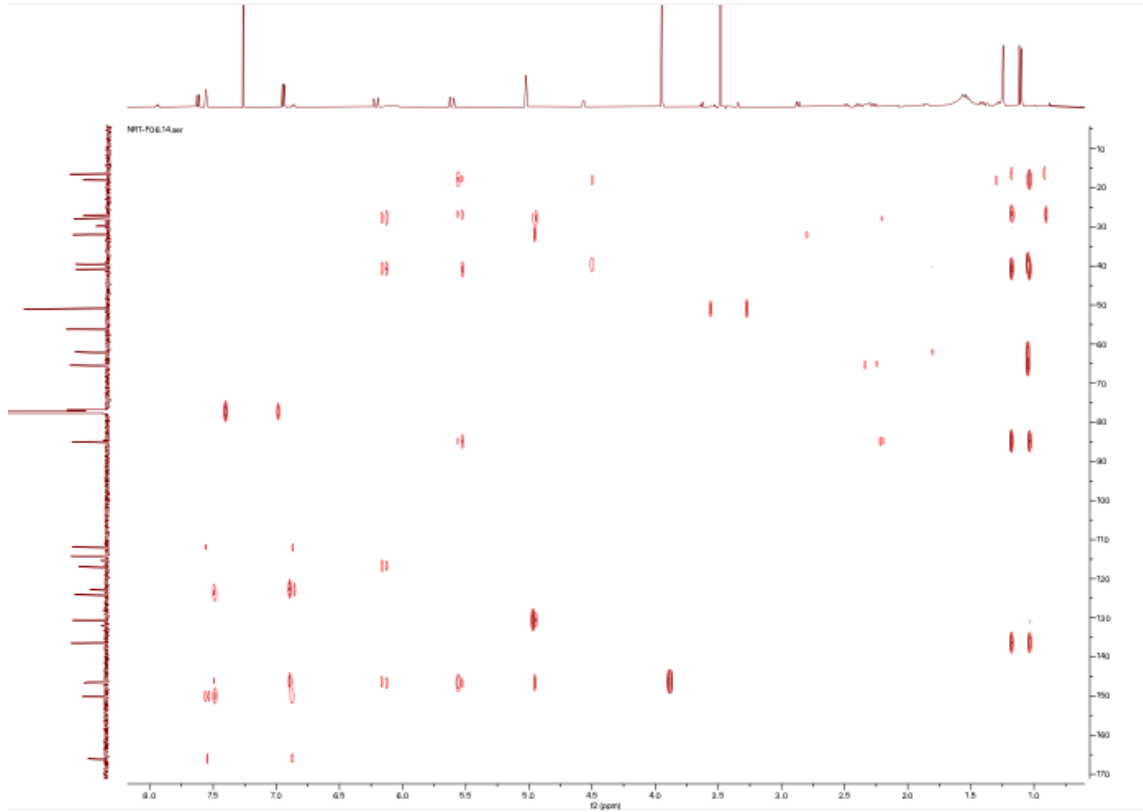
Şekil 4-93: FO-1 ^1H NMR üst alan spektrumu



Şekil 4-94: FO-1 ^{13}C NMR spektrumu

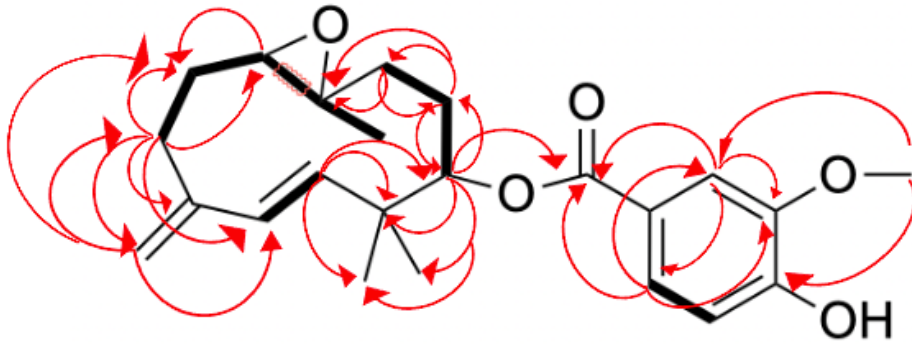


Şekil 4-95: FO-1 COSY spektrumu

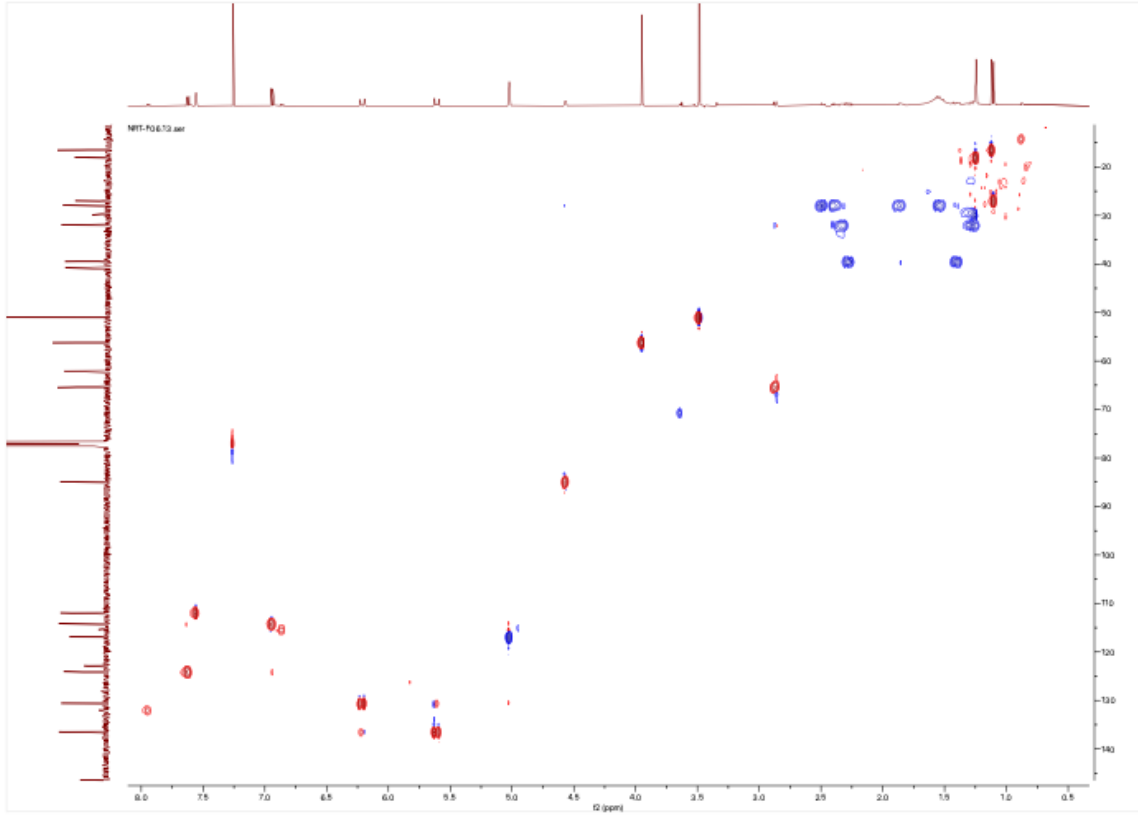


Şekil 4-96: FO-1 HMBC spektrumu

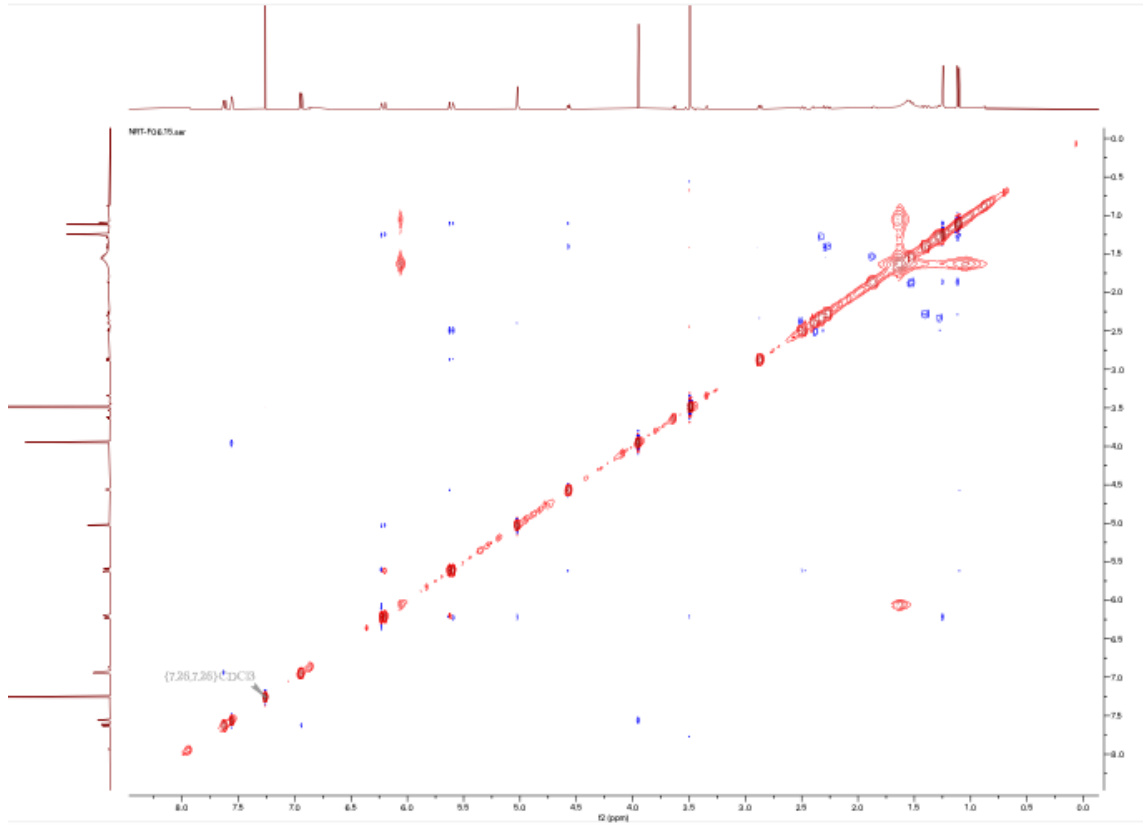
FO1



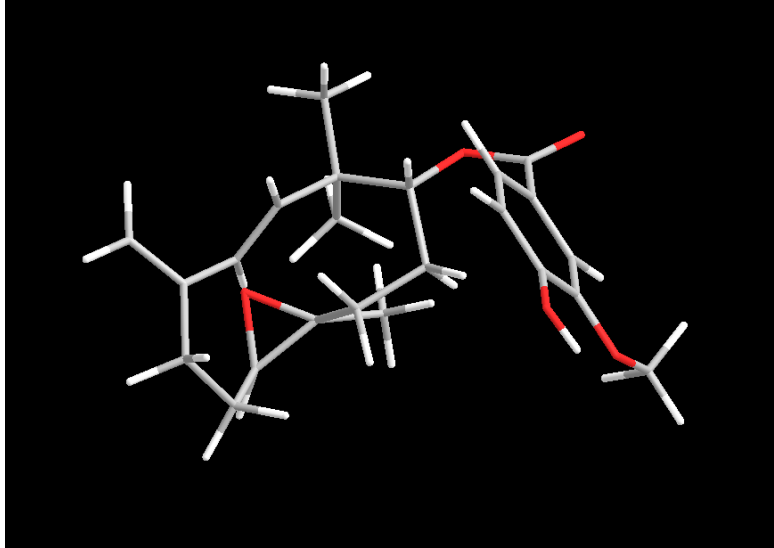
Şekil 4-97: FO-1 COSY ve HMBC etkileşimleri



Şekil 4-98: FO-1 HSQC spektrumu



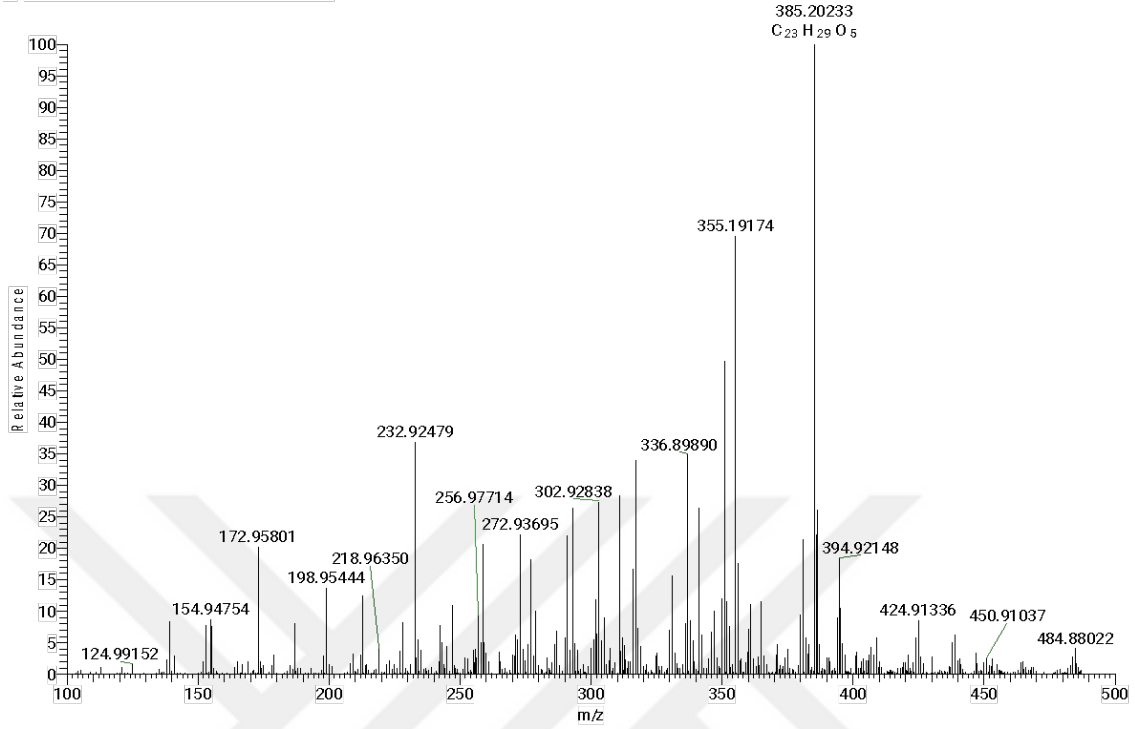
Şekil 4-99:FO-1 NOESY spektrumu



Şekil 4-100: FO-1 3D molekül yapısı

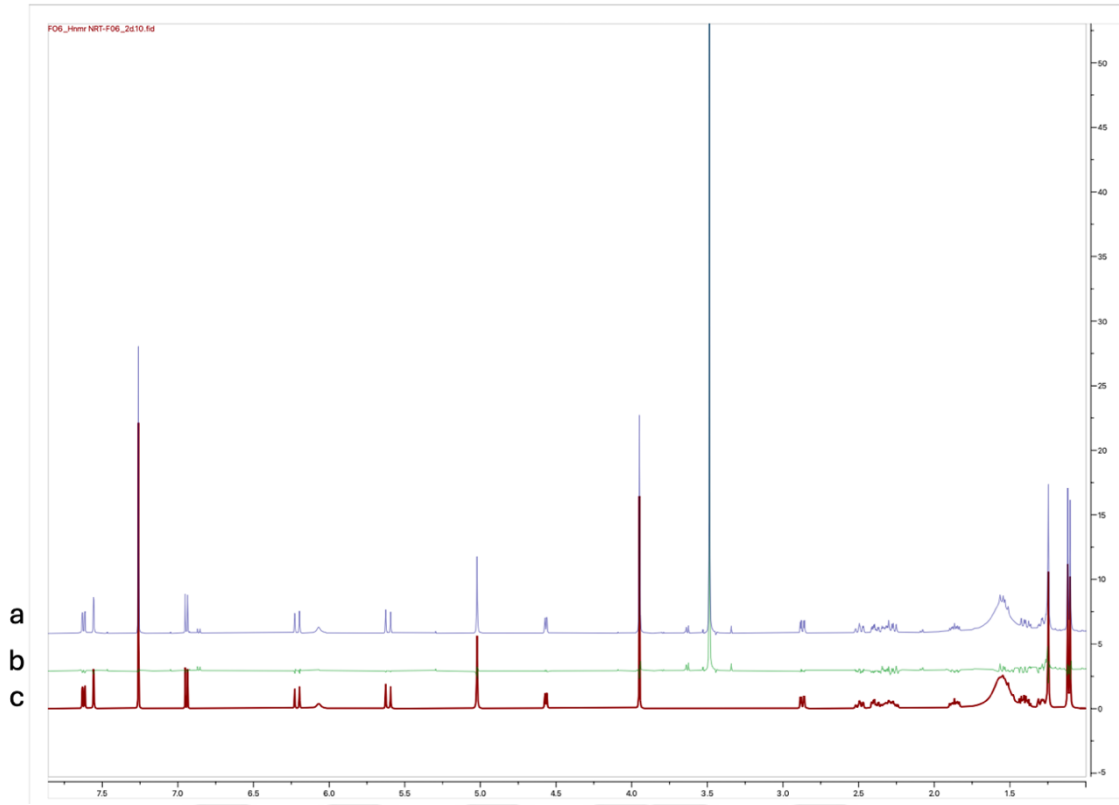
F:\2023-04-04-DISK CV\F06

01/17/25 11:58:18

F06 #22 RT: 0.16 AV: 1 SM: 7G NL: 7.18E7
T: F TMS -p ESI Full ms [100.0000-500.0000]

Şekil 4-101:FO-1 HRMS spektrumu

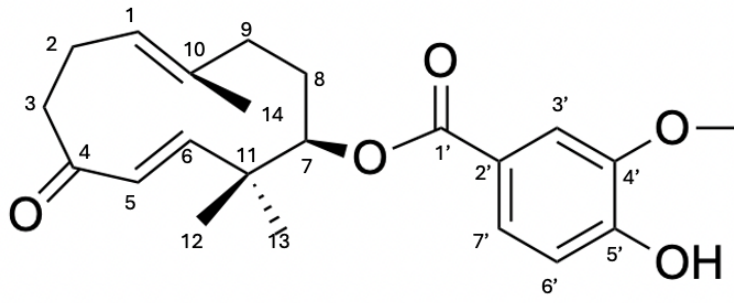
Bileşiğin spektral verileri bileşiğin kapalı formülünün $C_{23}H_{30}O_5$ olduğunu göstermektedir. ESI yöntemi ile negatif modda yapılan HRMS tam kütle analizinde proton katımı ile oluşan molekülün $[M+H]^+$ iyonunun kütleşi Şekil 4-101’de gösterildiği üzere m/z 385.20233 dalton olarak saptanmıştır. Bu değer hesaplanan m/z 385.2093 değerinden sadece 1.8 ppm farklı olması molekülün elementel kompozisyonunu doğrulamaktadır



Şekil 4-102: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FO-1 ^1H proton spektrumu, b: deneysel ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu

4.2.4.2. FO-2

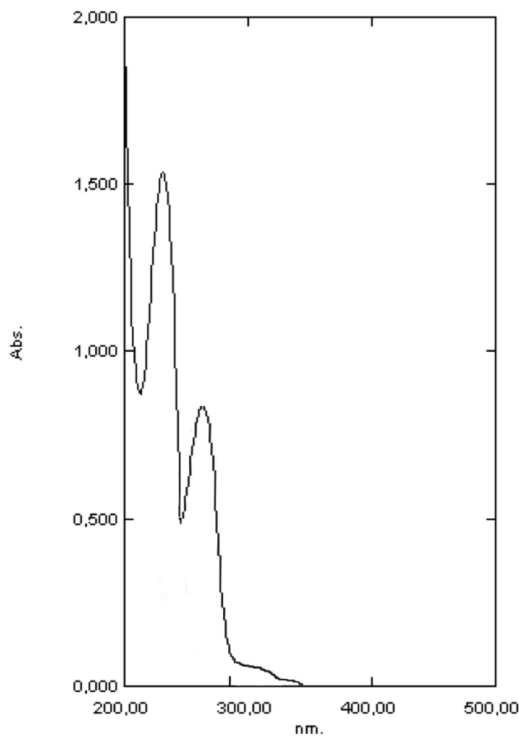
Elde edilen FO-2 kodlu bileşiğin NMR ve HRMS spektrumları incelendiğinde kimyasal kaymalarının Norketofervanol vanillat olduğu ve daha önce literatürde tanımlanmamış bileşik olduğu belirlenmiştir. Ancak bu bileşik de FO-1 bileşiğinde olduğu gibi Prof. Dr. Mahmud Miski danışmanlığında yaptırılan bir doktora tezinden izole edilmiş olup⁷⁴, ikinci kez bir *Ferula* türünde doğal olarak bu bitkiden izole edilerek yapısı aydınlatılmıştır.



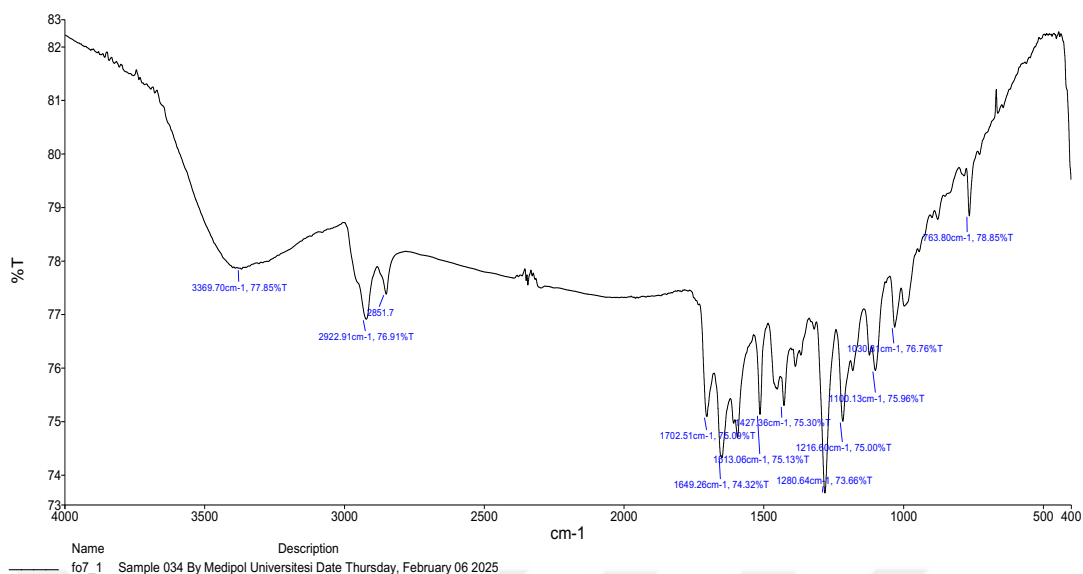
Chemical Formula: $C_{22}H_{28}O_5$
Exact Mass: 372.1937

Şekil 4-103: FO-2 Kimyasal yapısı

FO-2; UV λ_{max} (log ϵ) (C: 0,03 g/100 mL MeOH) nm; 280 (3,07) ve 230 (3,31) nm (Şekil 4-104); IR ν_{max} (NaCl) cm^{-1} ; 3369(OH), 2922, 2851 (halka protonları), 1702 (C=O), 1649 (C=C), 1280 (C-O), 1030 (C-OH) (Şekil 4- 105).



Şekil 4-104: FO-2 UV spektrumu



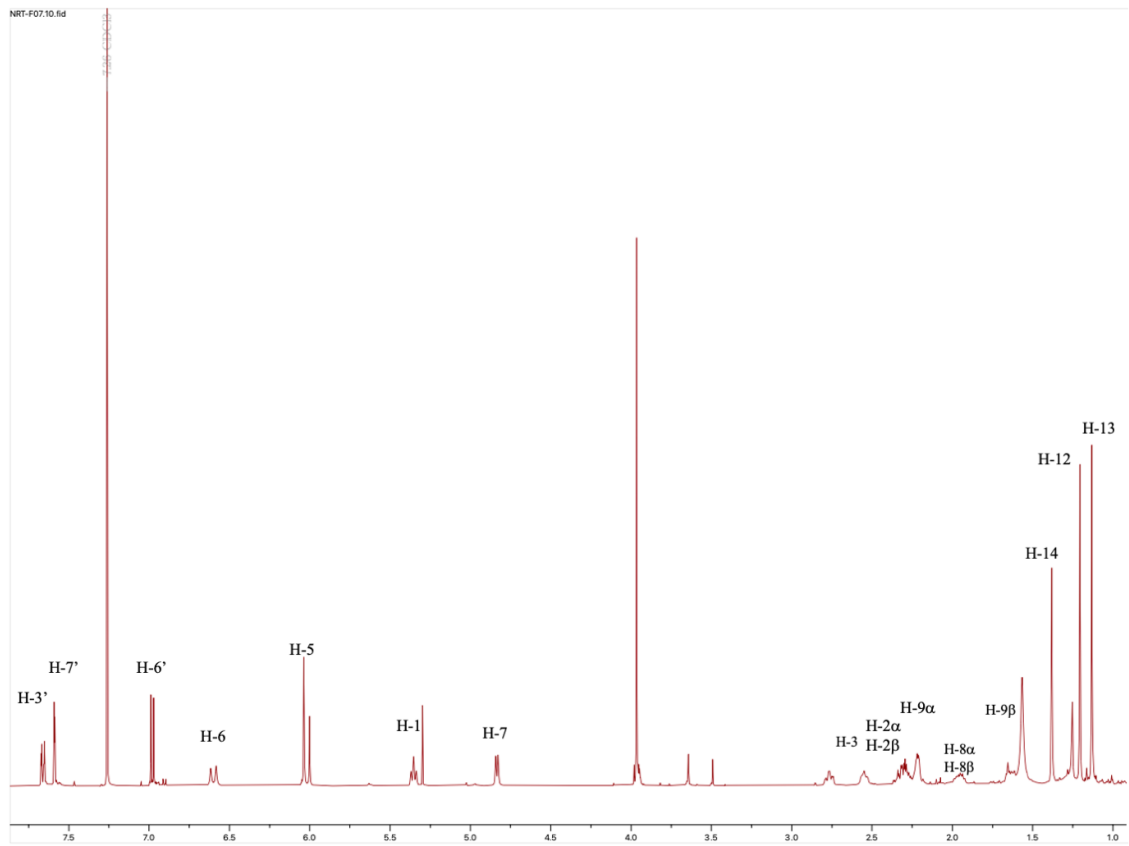
Şekil 4-105: FO-2 IR spektrumu

İzole edilen moleküle ait alınan NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-8’de verilmiştir.

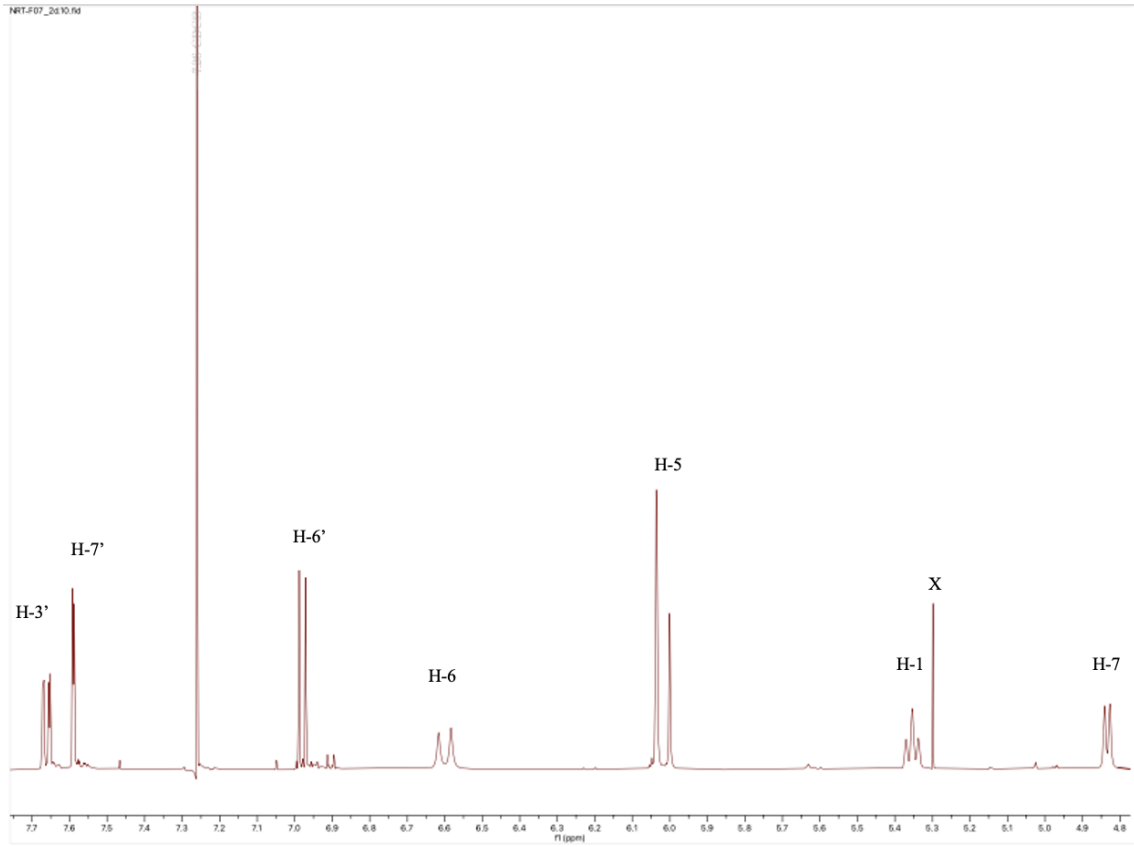
Tablo 4-8: FO-2 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

Konum	δ_H ppm (J değeri, Hz)	δ_C ppm	HMBC	NOESY
1	5.35 (t , $J = 8.3$ Hz)	125.44	C-2, C-3, C-14	H-2 α
2 α	2.31	25.91	C-1, C-3, C-4, C-10	H-1
2 β	2.29	-	-	-
3 α	2.76 (dd , $J = 10.9, 3.9$ Hz)	38.11	-	H-6
3 β	2.54 (d , $J = 11.6$ Hz)	-	-	-
4	-	203.41	-	-
5	6.04 (d , $J = 1.5$ Hz)	156.57	C-11	H-12, H-13
6	6.60 (d , $J = 16.5$ Hz)	129.19	-	H-3 α , H-13
7	4.83 (d , $J = 7.0$ Hz)	82.29	C-1', C-5, C-11	H-6, H-8 α , H-9 α
8 α	1.95 (m)	29.00	-	H-9 α
8 β	1.65	-	-	-

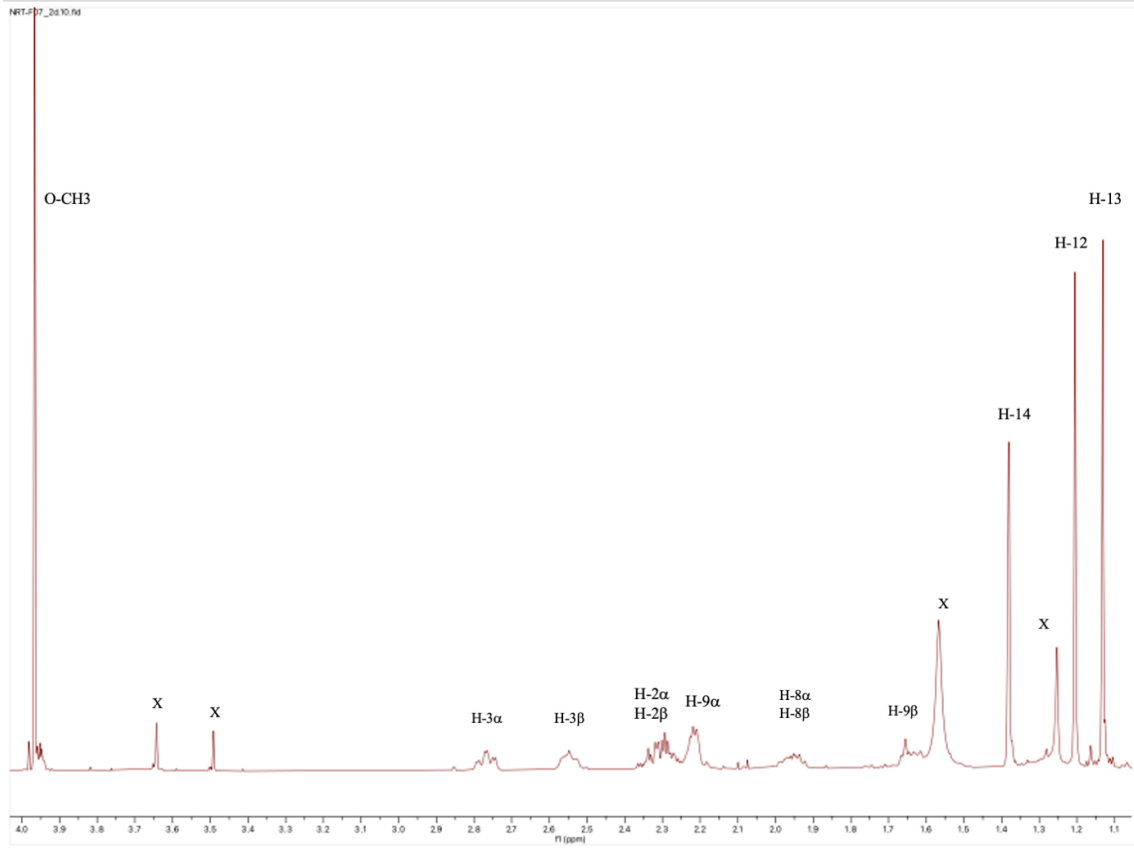
9 α	2.21 (<i>d</i> , <i>J</i> = 4.4 Hz)	37.26	C-1, C-10	H-8 α
9 β	1.62 (<i>m</i>)	-	-	-
10	-	137.93	-	-
11	-	41.17	-	-
12	1.21 (<i>s</i>)	29.85	C-5, C-7, C-11, H-5 C13	
13	1.13 (<i>s</i>)	25.80	C-5, C-7, C-11, H-6 C-12	
14	1.38 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1.3 Hz)	16.64	C-1, C-10	H-2 α
1'	-	165.88	-	-
2'	-	122.48	-	-
3'	7.59 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1.9 Hz)	111.91	C-1', C-4', C-7'	O-CH3
4'	-	150.37	-	-
5'	-	146.48	-	-
6'	6.98 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.3 Hz)	114.33	C-2', C-4', C-5'	-
7'	7.66 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz)	124.11	C-1', C-3', C-4'	-
O-CH3	3.97 (<i>s</i>)	56.23	-	H-3'
OH	6.00 (<i>brs</i>)		C-4', C-5'	-



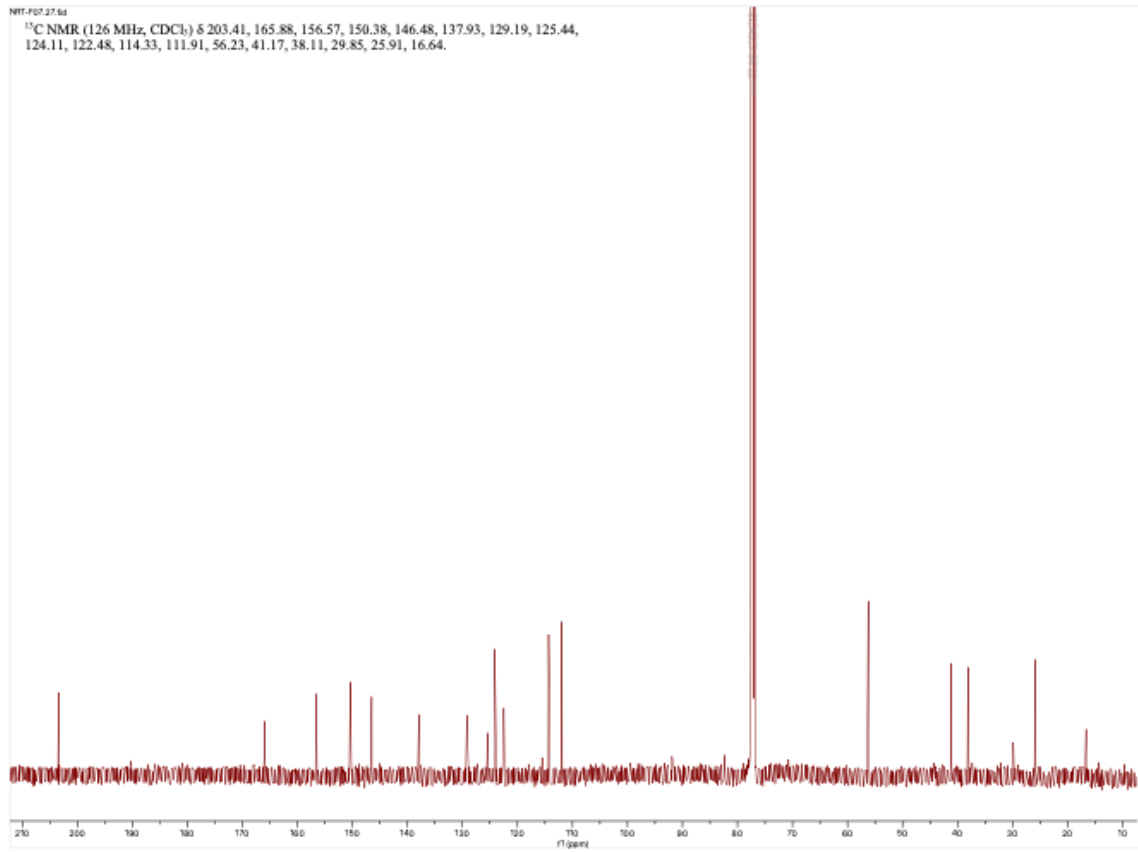
Şekil 4-106: FO-2 ^1H NMR spektrumu



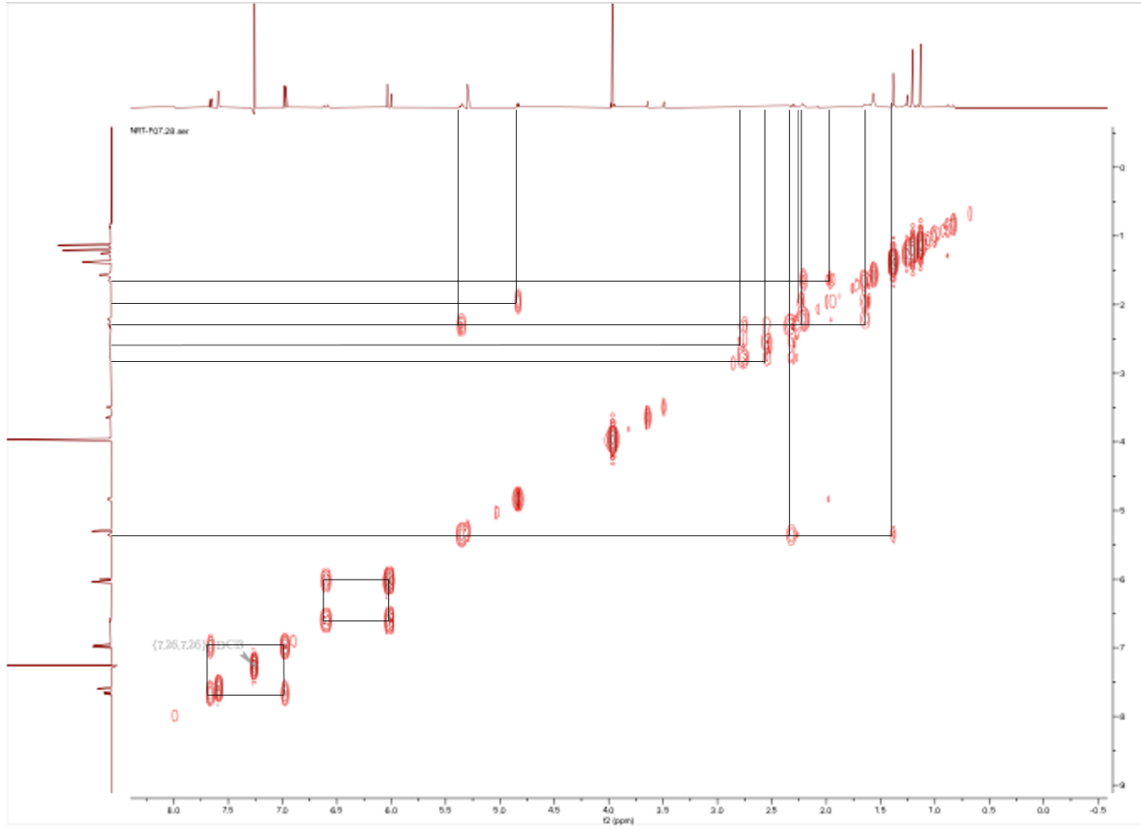
Şekil 4-107: FO-2 ^1H NMR alt alan spektrumu



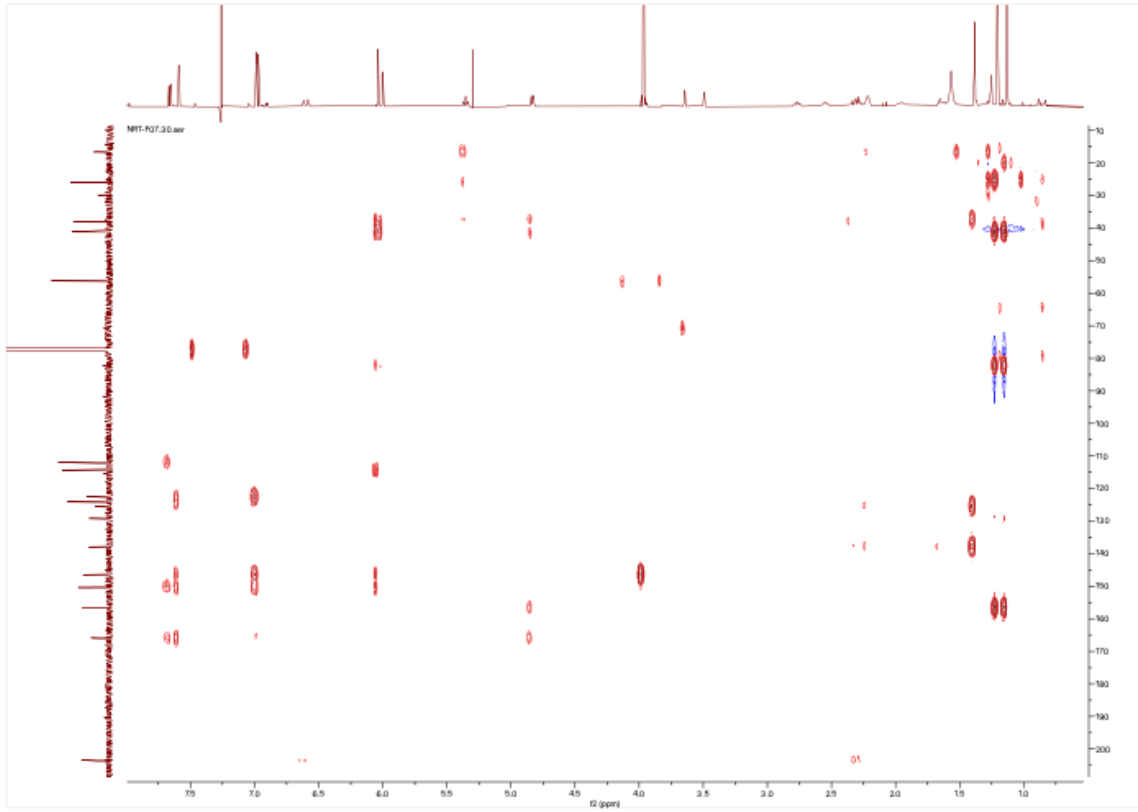
Şekil 4-108: FO-2 ^1H NMR üst alan spektrumu



Şekil 4-109: FO-2 ^{13}C NMR spektrumu

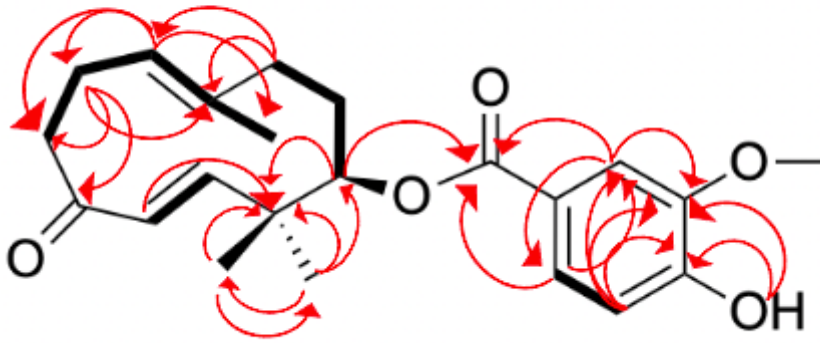


Şekil 4-110: FO-2 COSY spektrumu

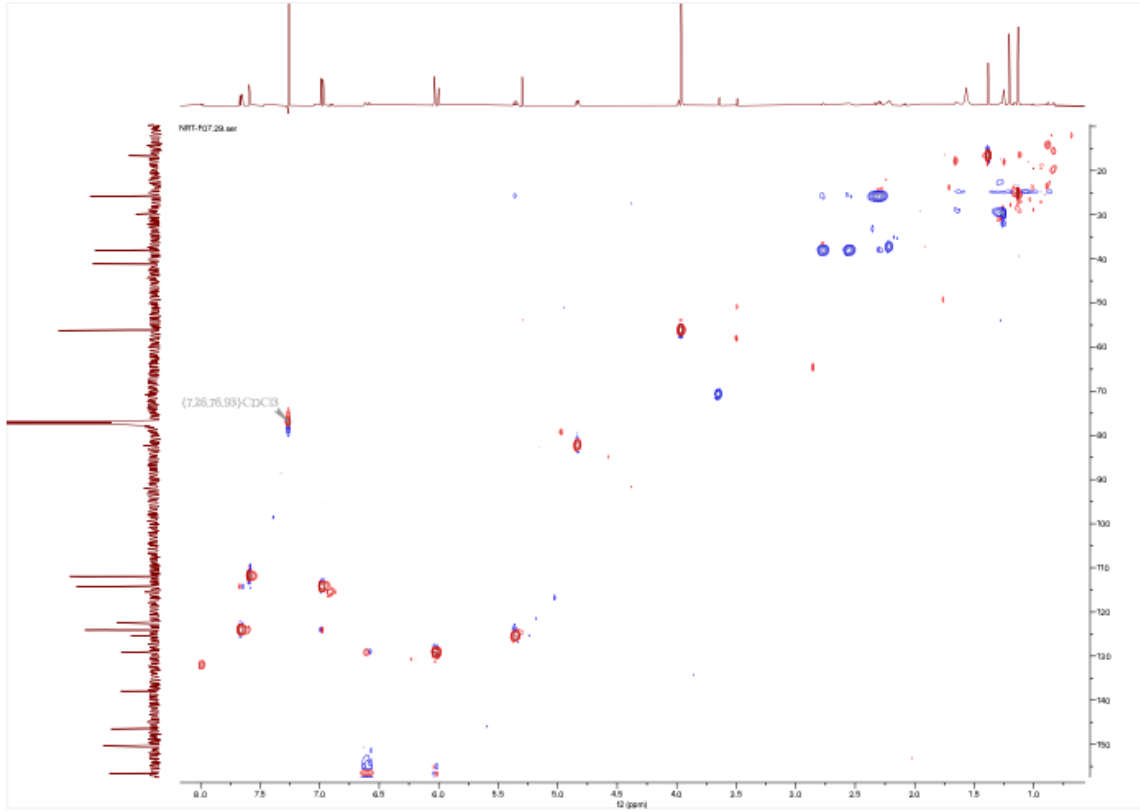


Şekil 4-111: FO-2 HMBC spektrumu

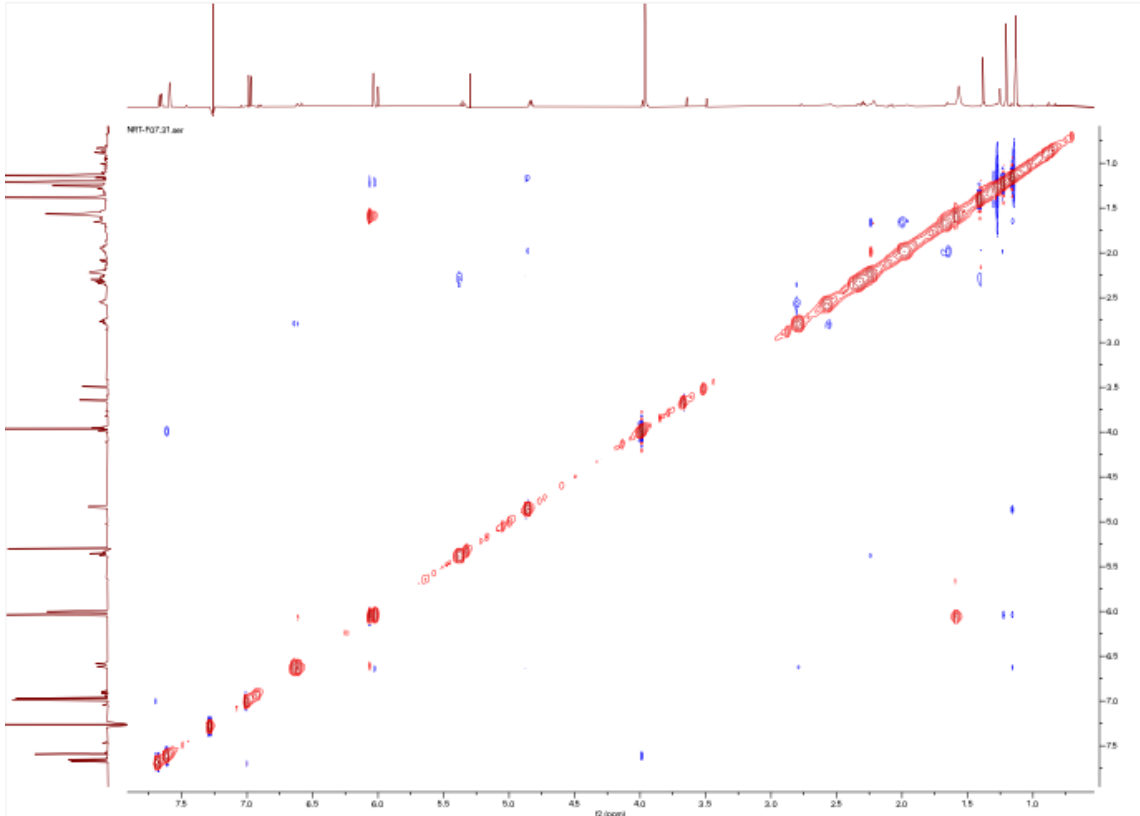
FO2



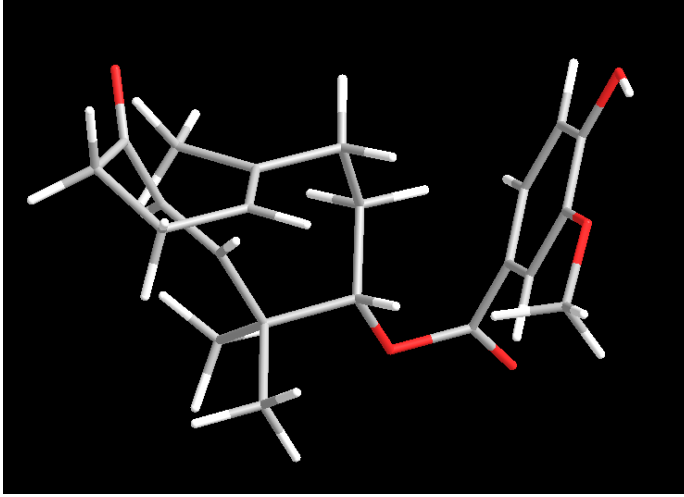
Şekil 4-112: FO-2 COSY ve HMBC etkileşimleri



Şekil 4-113: FO-2 HSQC spektrumu



Şekil 4-114: FO-2 NOESY spektrumu

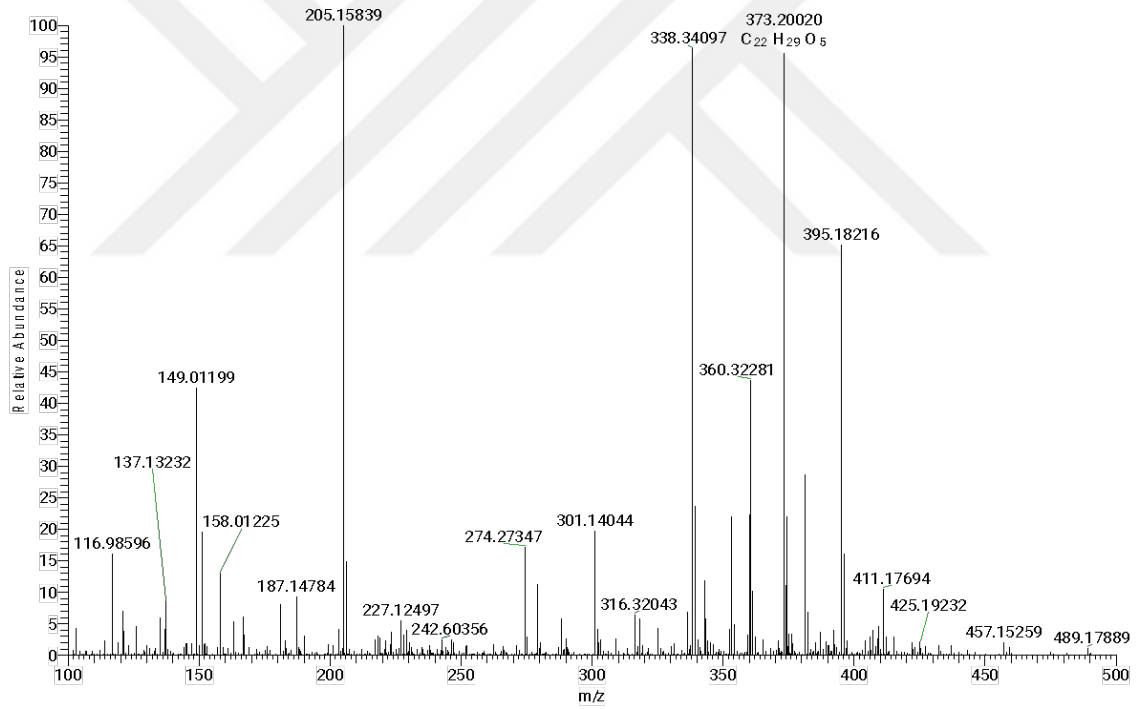


Şekil 4-115: FO-2 3D molekül yapısı

F:\2023-04-04-DISK C\...\F07

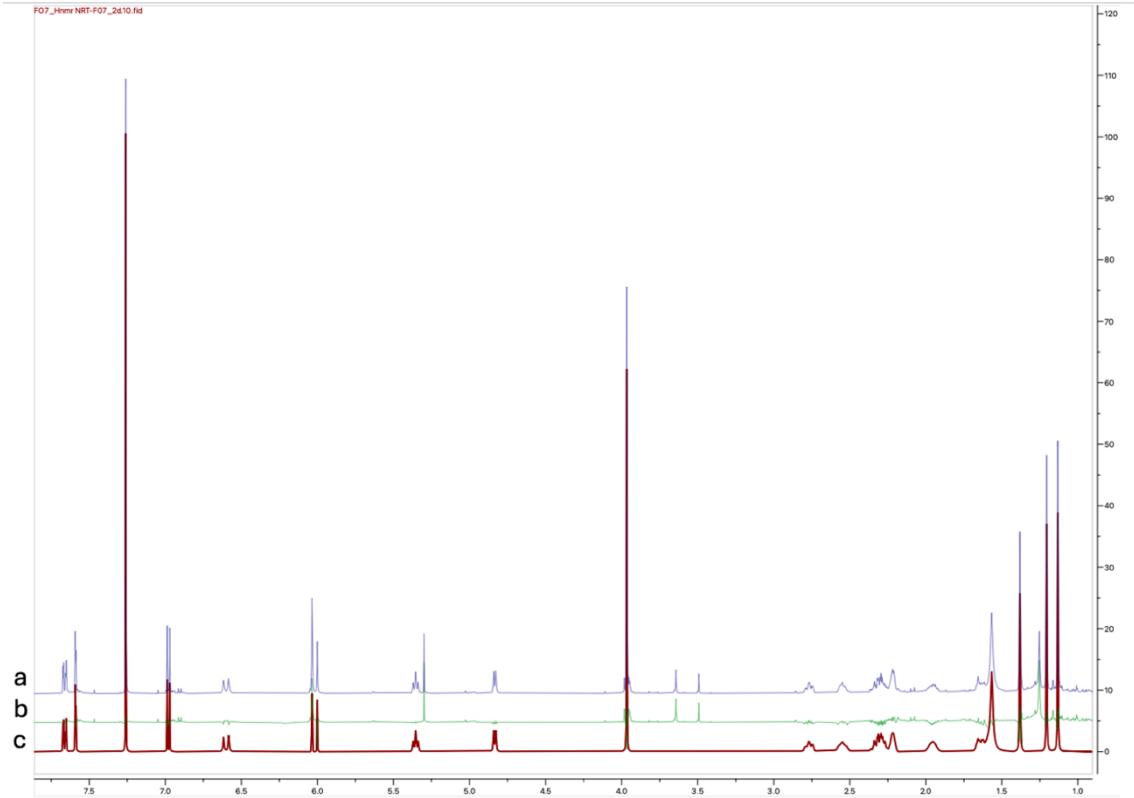
01/17/25 12:01:22

F07 #23 R T: 0.17 AV: 1 SM: 76 NL: 1.53E8
T: F TMS + p ESI Full ms [100.0000-500.0000]



Şekil 4-116: FO-2 HRMS spektrumu

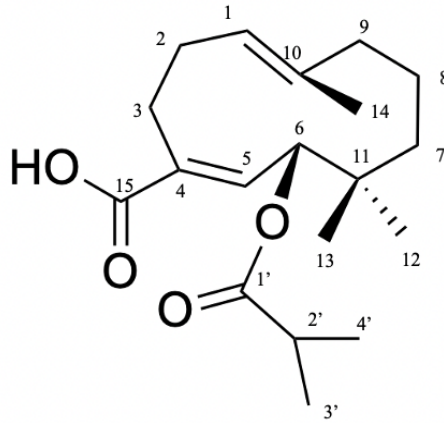
Bileşiğin spektral verileri bileşiğin kapalı formülünün $C_{22}H_{28}O_5$ olduğunu göstermektedir. ESI yöntemi ile pozitif modda yapılan HRMS tam kütle analizinde proton katımı ile oluşan molekülün $[M+H]^+$ iyonunun kütlesi Şekil 4-116'da gösterildiği üzere m/z 373.20020 dalton olarak saptanmıştır. Bu değer hesaplanan m/z 373.1937 değerinden sadece 1.7 ppm farklı olması molekülün elementel kompozisyonunu doğrulamaktadır.



Şekil 4-117: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FO-2 ^1H proton spektrumu, b: deneysel spektrum ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu

4.2.4.3. FO-3

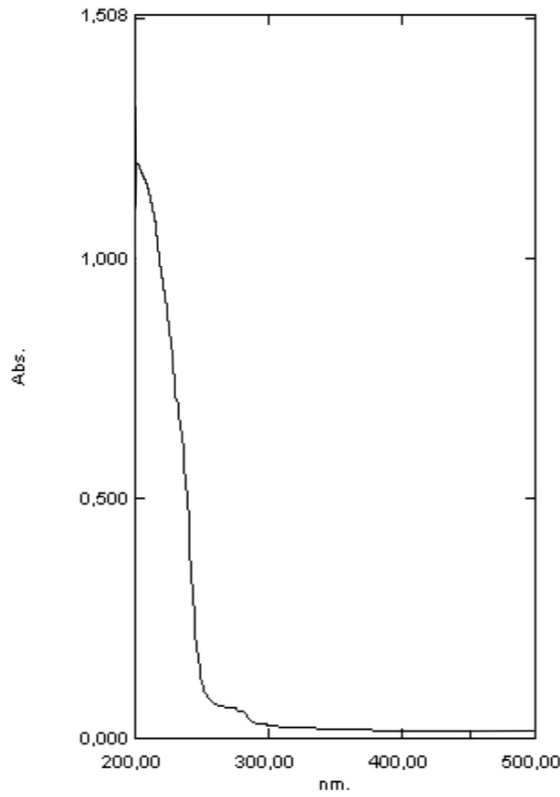
Elde edilen FO-3 kodlu bileşiğin NMR ve HRMS spektrumları incelendiğinde kimyasal kaymalarının Kurubashic acid isobutyrate olduğu ve daha önce literatürde tanımlanmamış bileşik olduğu belirlenmiştir. Literatürde bileşiğin angelate ve tiglate esterleri yer almaktadır, ancak isobutyrate esterini bulunmamaktadır^{74,78}. İlk defa bitkiden elde edildiği için tüm spektral analizleri paylaşılmıştır.



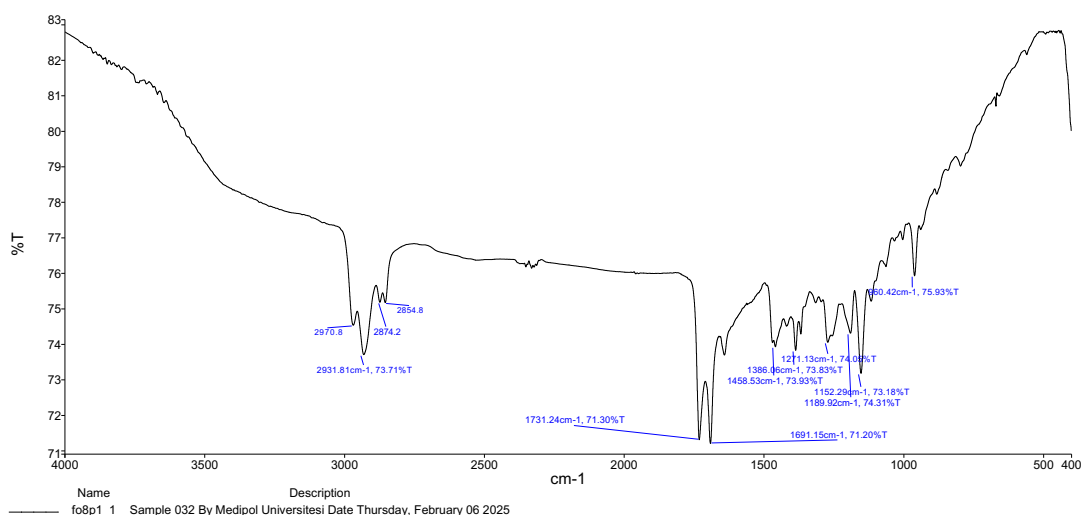
Chemical Formula: C₁₉H₃₀O₄
Exact Mass: 322.2144

Şekil 4-118: FO-3 kimyasal yapısı

FO-3; UV $\lambda_{\max}$ (log ϵ) (C: 0,017 g/100 mL MeOH) nm; 285 (3,06) ve 200 (3,44) nm (Şekil 4-119); IR $\nu_{\max}$ (NaCl) cm^{-1} ; 3400 (Karboksilik asit OH), 2970, 2931, 2874 (halka protonları), 1731 (C=O ester), 1458 (C=C), 1280 (C-O) (Şekil 4- 120).



Şekil 4-119: FO-3 UV spektrumu



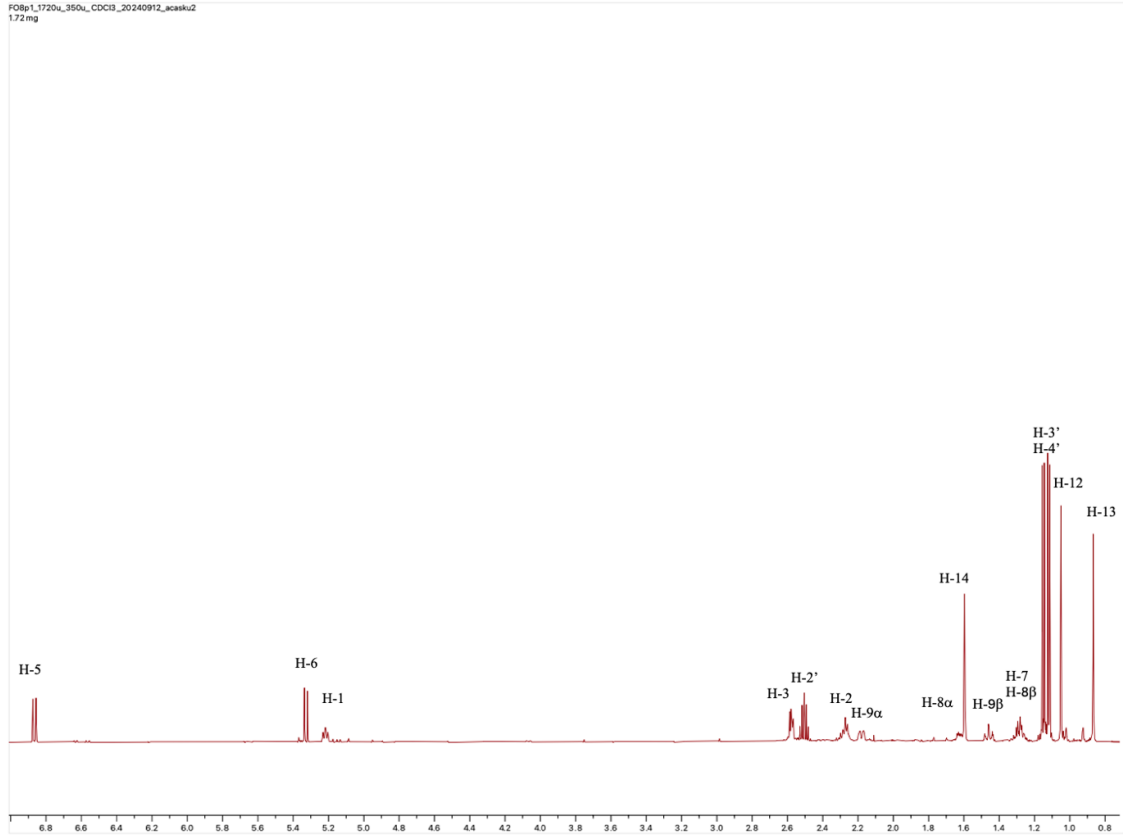
Şekil 4-120: FO-3 IR spektrumu

İzole edilen moleküle ait alınan NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-9’de verilmiştir.

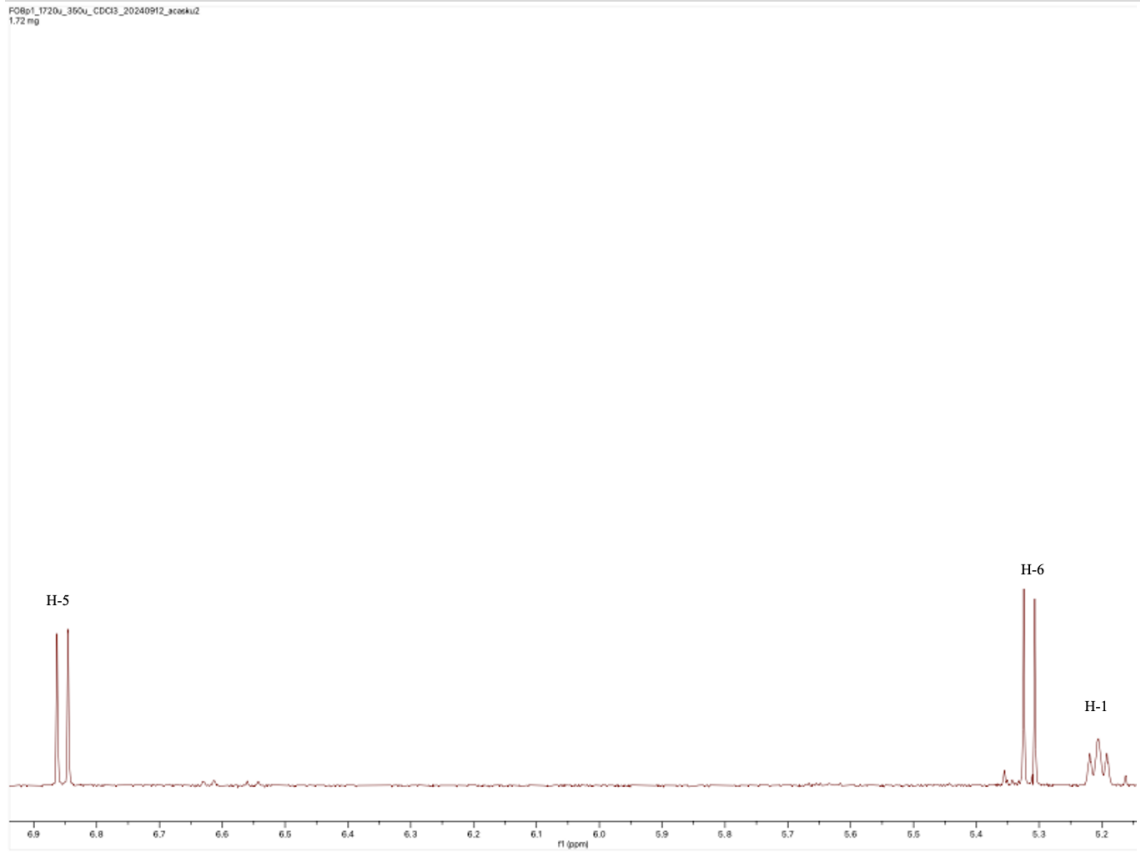
Tablo 4-9: FO-3 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

Konum	δ_H ppm (<i>J</i> değeri, Hz)	δ_C ppm	HMBC	NOESY
1	5.21	124.0	C-14	H-7 α , H-9 α
2	2.32 – 2.23	26.12	-	-
3	2.58	27.72	C-1, C-2, C-4,	H-1, H-6
4	-	135.53	-	-
5	6.85 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10.5 Hz)	138.75	C-3, C-4, C-15	H-12
6	5.32 (<i>d</i> , <i>J</i> = 10.6 Hz)	72.35	C-1', C-8, C-11	H-13
7 α	1.28	35.82	-	H-1
7 β	1.12	-	-	-
8 α	1.63	23.73	-	-
8 β	1.30	-	-	-

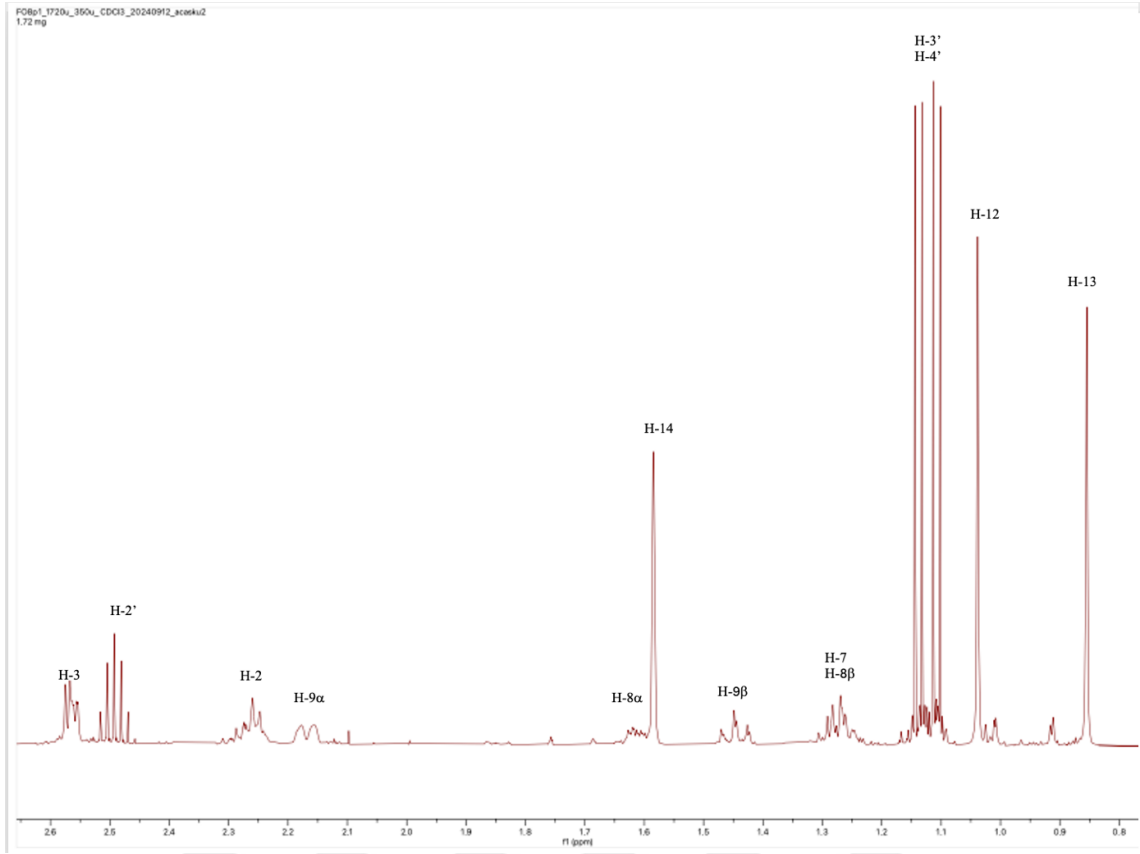
9 α	2.17 (<i>brd</i> , $J = 13.8$ Hz)	36.05	-	-
9 β	1.44	-	C-14	-
10	-	137.05	-	-
11	-	37.62	C-12, C-13	-
12	1.04 (<i>s</i>)	24.26	C-6, C-11, C-13	H-5
13	0.85 (<i>s</i>)	22.73	-	H-7 α
14	1.58 (<i>brs</i>)	19.29	C-1, C-9, C-10	-
15	-	172.21	-	-
1'	-	176.16	-	-
2'	2.49 (<i>m</i> , $J = 7.0$ Hz)	34.31	C-1', C-3', C-4'	-
3'	1.10 (<i>d</i>)	18.93	C-1', C-2', C-4'	-
4'	1.13 (<i>d</i>)	19.16	C-1', C-2', C-3'	-



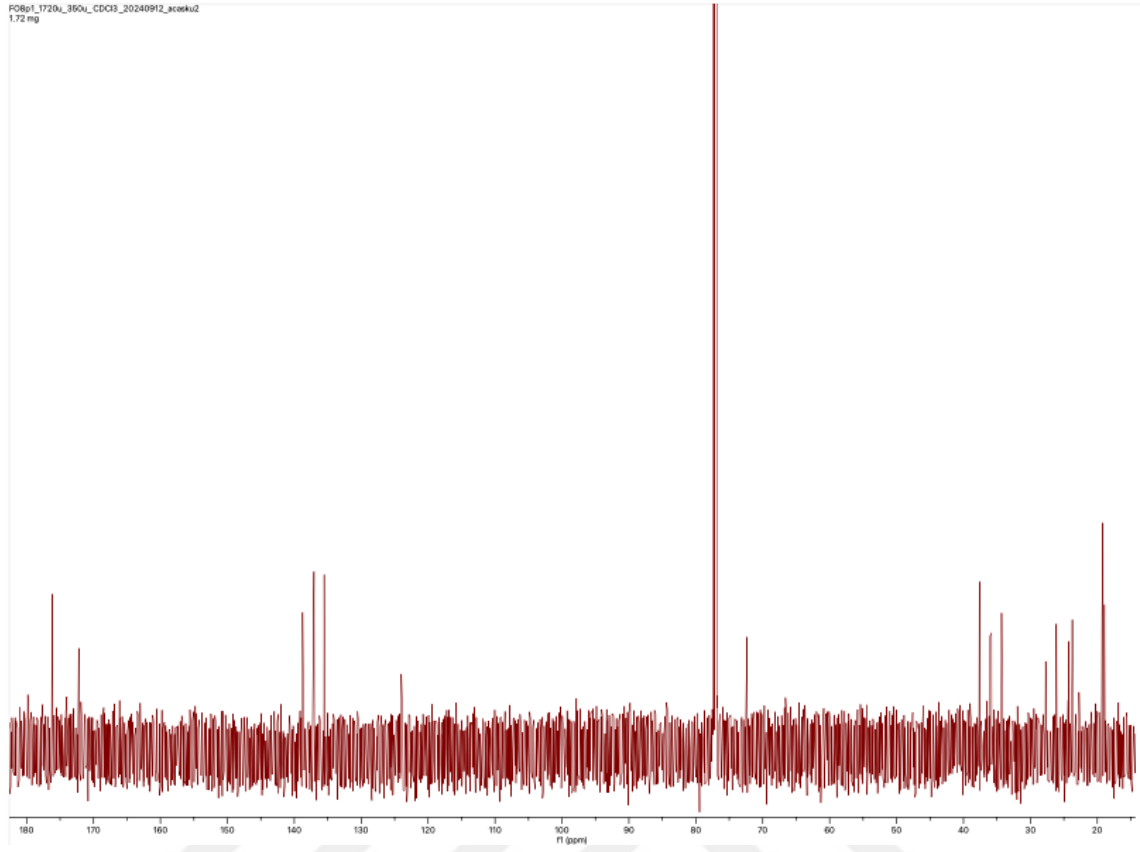
Şekil 4-121: FO-3 ^1H NMR spektrumu



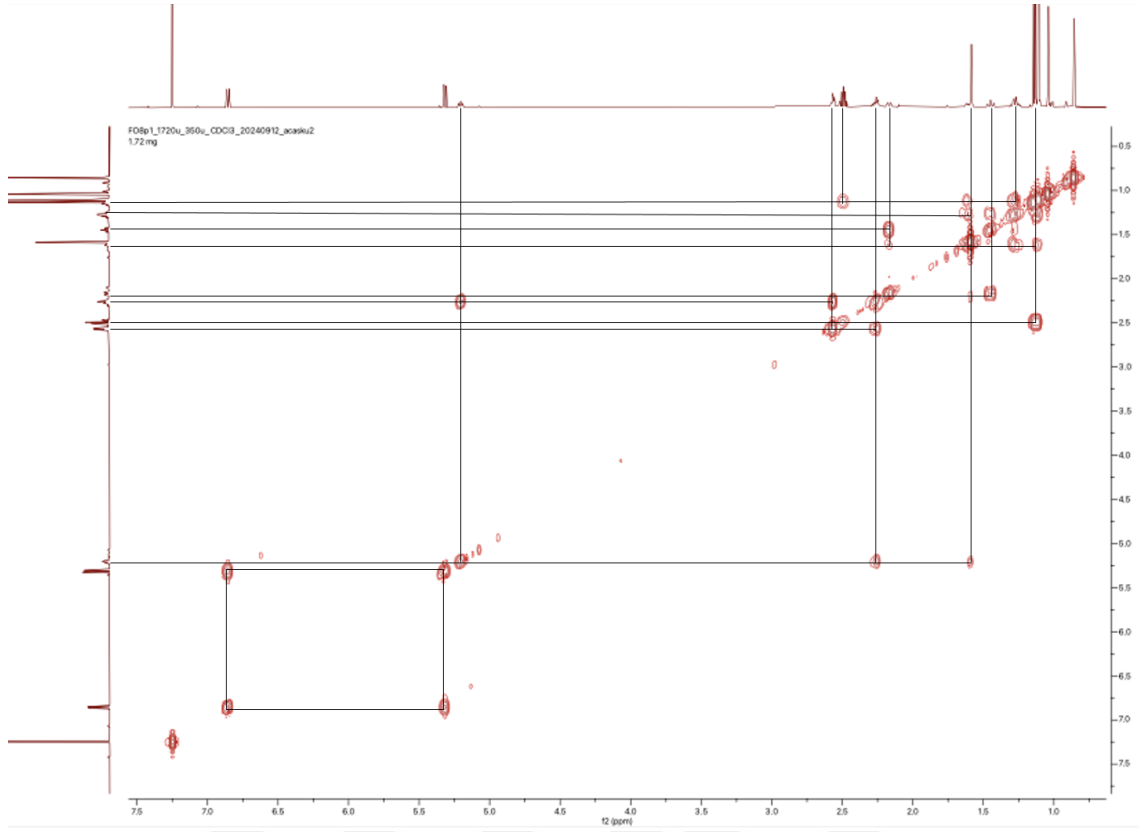
Şekil 4-122: FO-3 ^1H NMR alt alan spektrumu



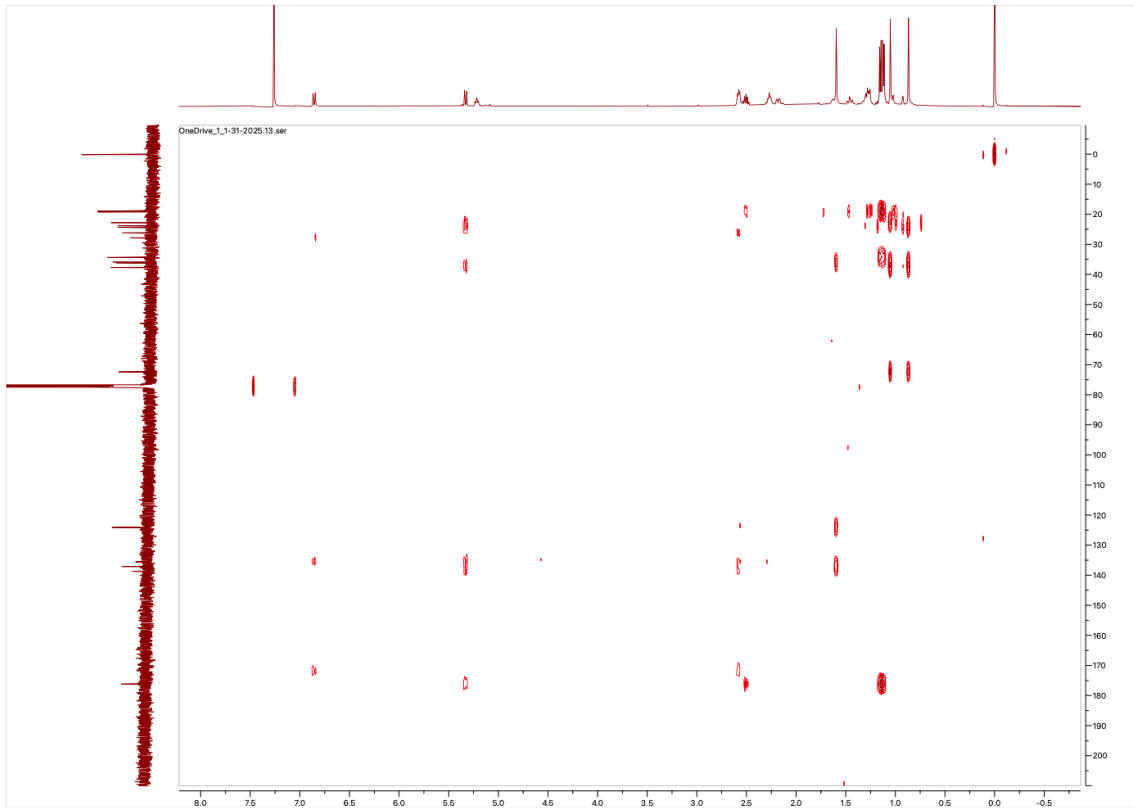
Şekil 4-123: FO-3 ^1H NMR üst alan spektrumu



Şekil 4-124: FO-3 ^{13}C NMR spektrumu

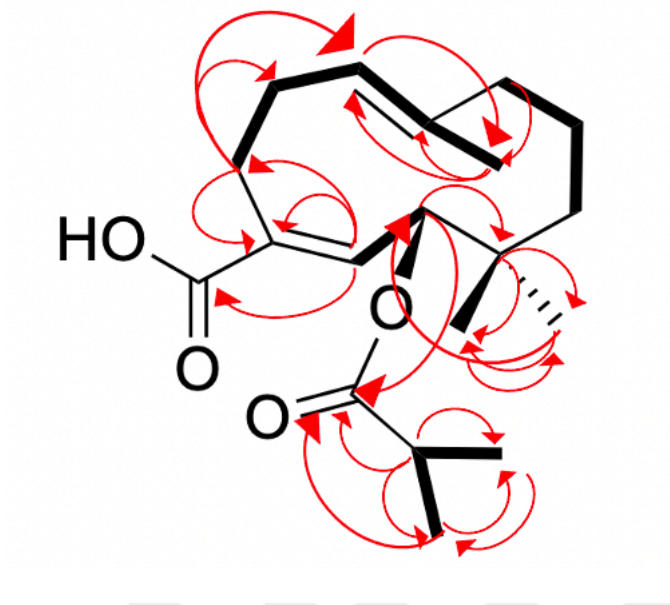


Şekil 4-125: FO-3 COSY spektrumu

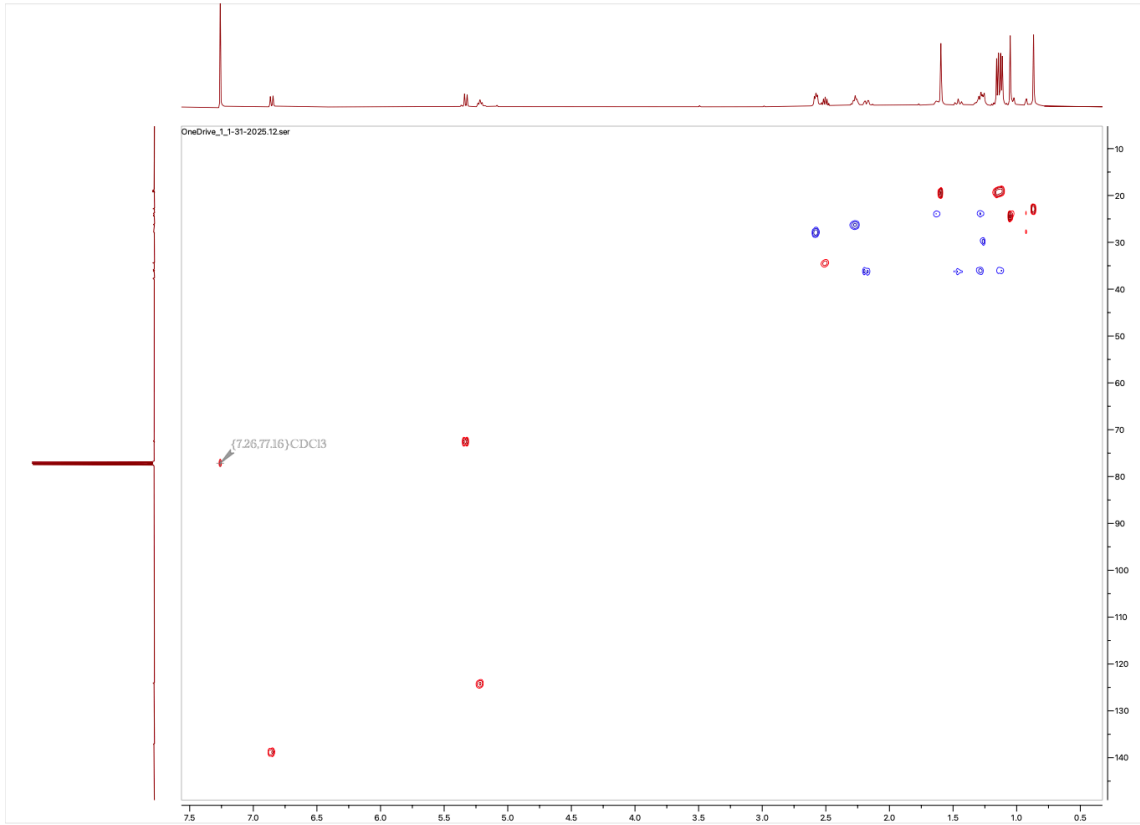


Şekil 4-126: FO-3 HMBC spektrumu

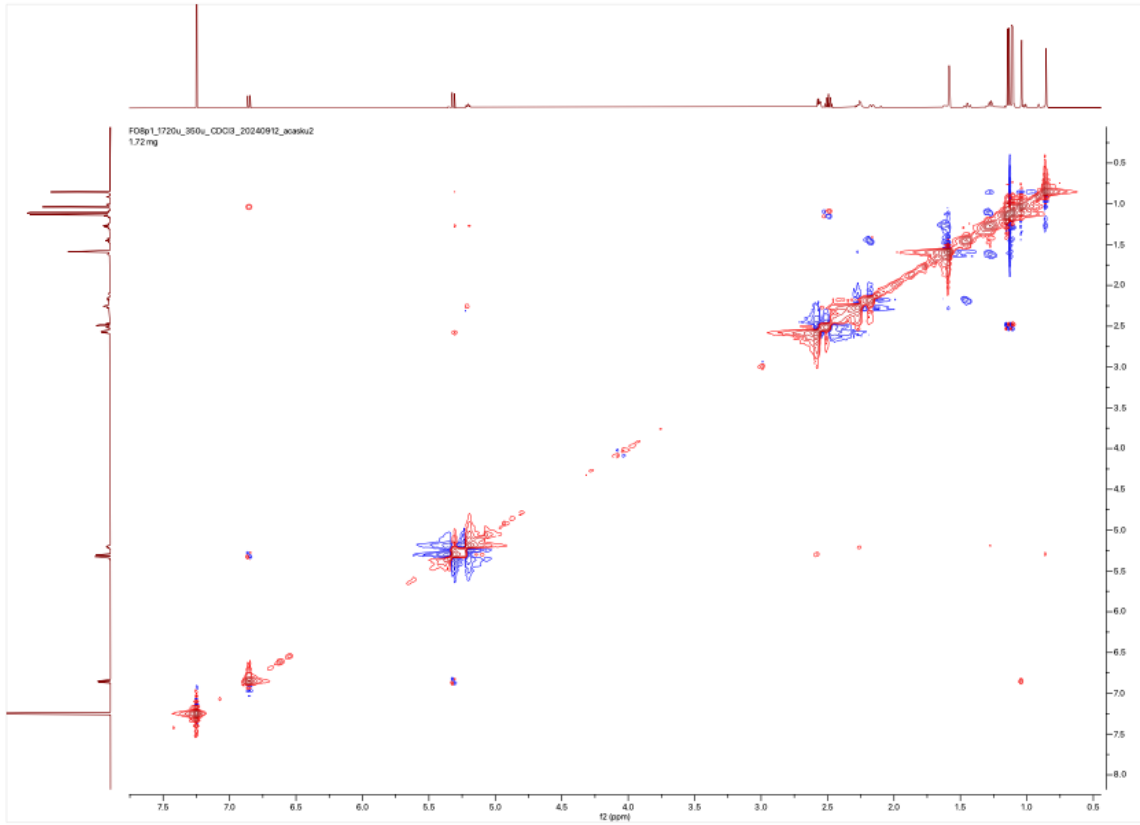
FO3



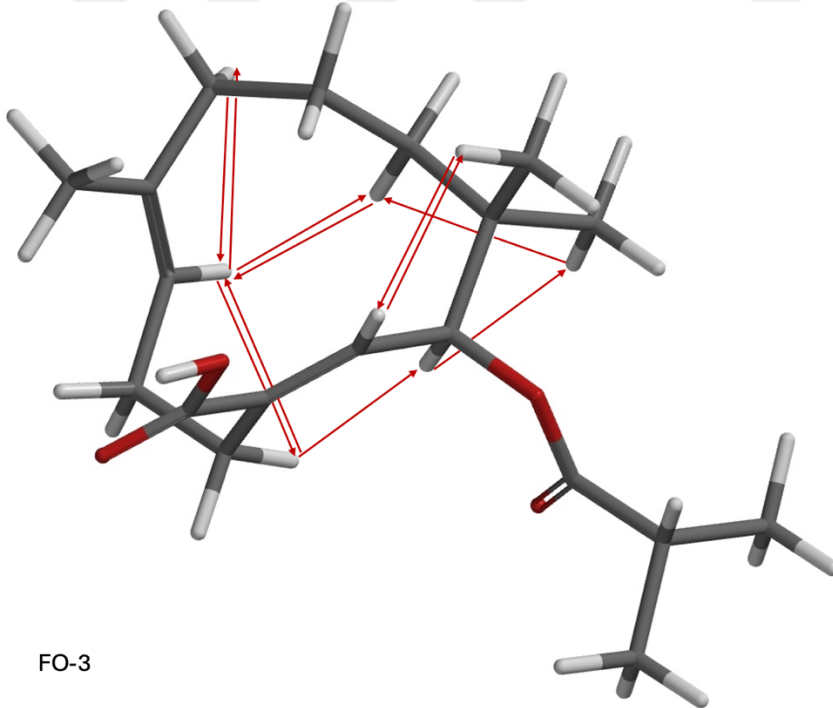
Şekil 4-127: FO-3 COSY ve HMBC etkileşimleri



Şekil 4-128: FO-3 HSQC spektrumu



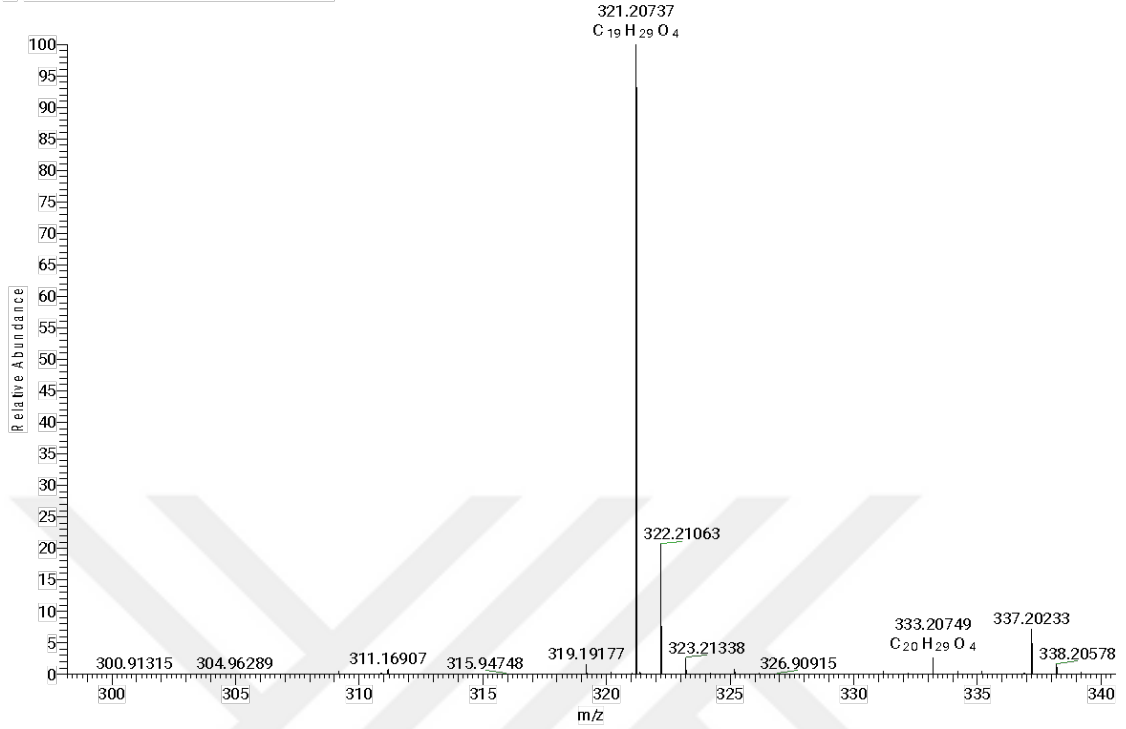
Şekil 4-129: FO-3 NOESY spektrumu



Şekil 4-130: FO-3 NOESY eşleşmeleri

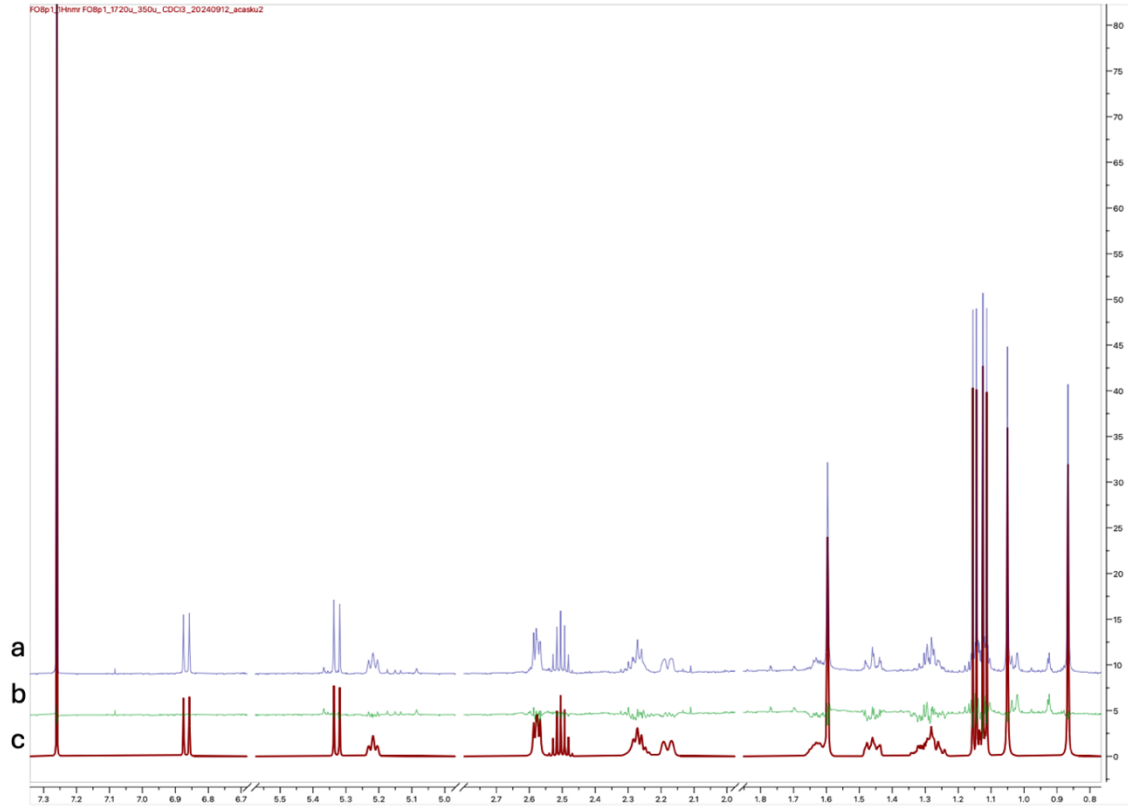
F:\2023-04-04-DISK C\...F08P1

01/17/25 12:04:26

F08P1 #14 RT: 0.10 AV: 1 SM: 7G NL: 8.34E8
T: FTMS -p ESI Full ms [100.0000-500.0000]

Şekil 4-131: FO-3 HRMS spektrumu

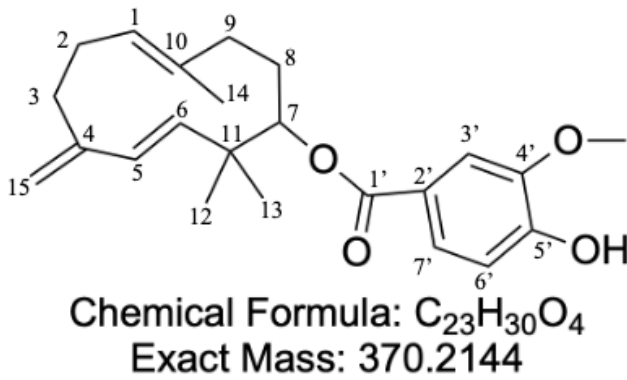
Bileşiğin spektral verileri bileşiğin kapalı formülünün $C_{19}H_{30}O_4$ olduğunu göstermektedir. ESI yöntemi ile negatif modda yapılan HRMS tam kütle analizinde proton katımı ile oluşan molekülün $[M+H]^+$ iyonunun kütleşi Şekil 4-131’de gösterildiği üzere m/z 321.20737 dalton olarak saptanmıştır. Bu değer hesaplanan m/z 321.2144 değerinden sadece 2.18 ppm farklı olması molekülün elementel kompozisyonunu doğrulamaktadır.



Şekil 4-132: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FO-3 ^1H proton spektrumu, b: deneysel spektrum ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu

4.2.4.4. FO-4

^1H NMR verilerine dayanarak FO-4 kodlu maddenin Fervanol vanillate olduğu belirlenmiştir⁷⁸.



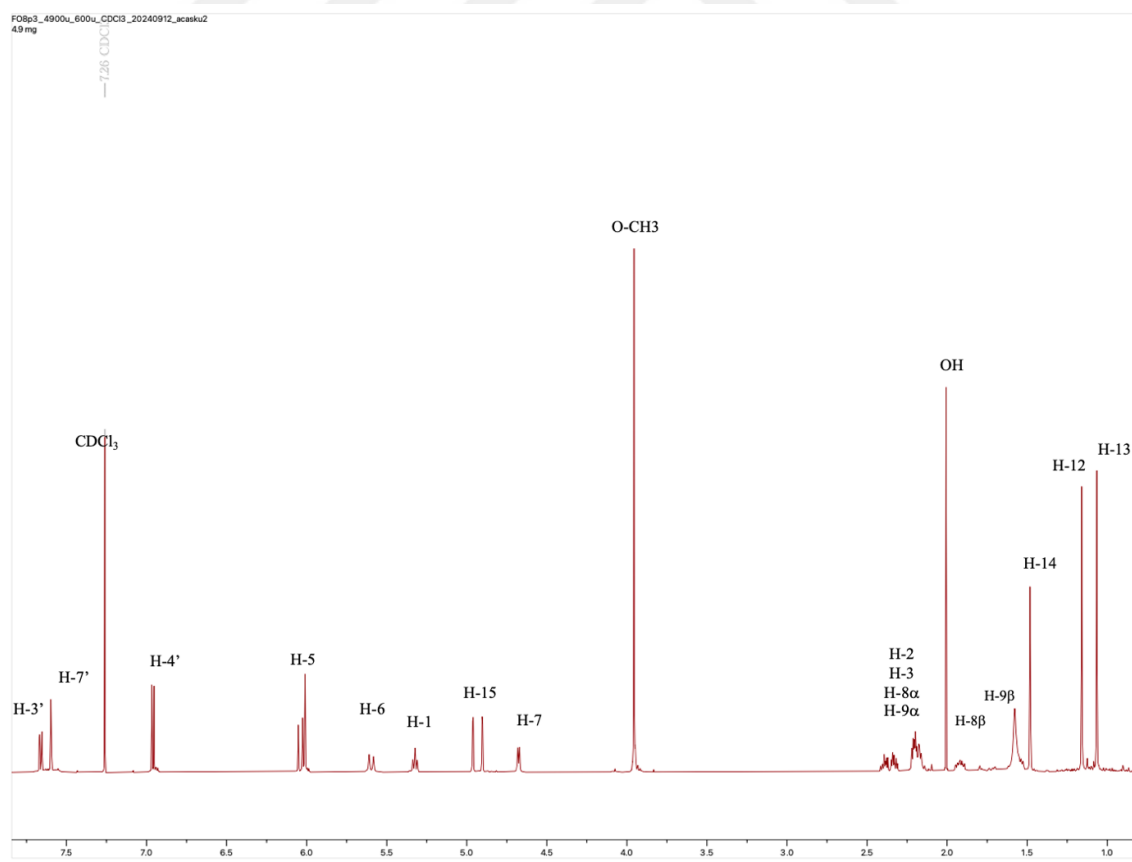
Şekil 4-133: FO-4 kimyasal yapısı

İzole edilen moleküle ait alınan NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-10'da verilmiştir.

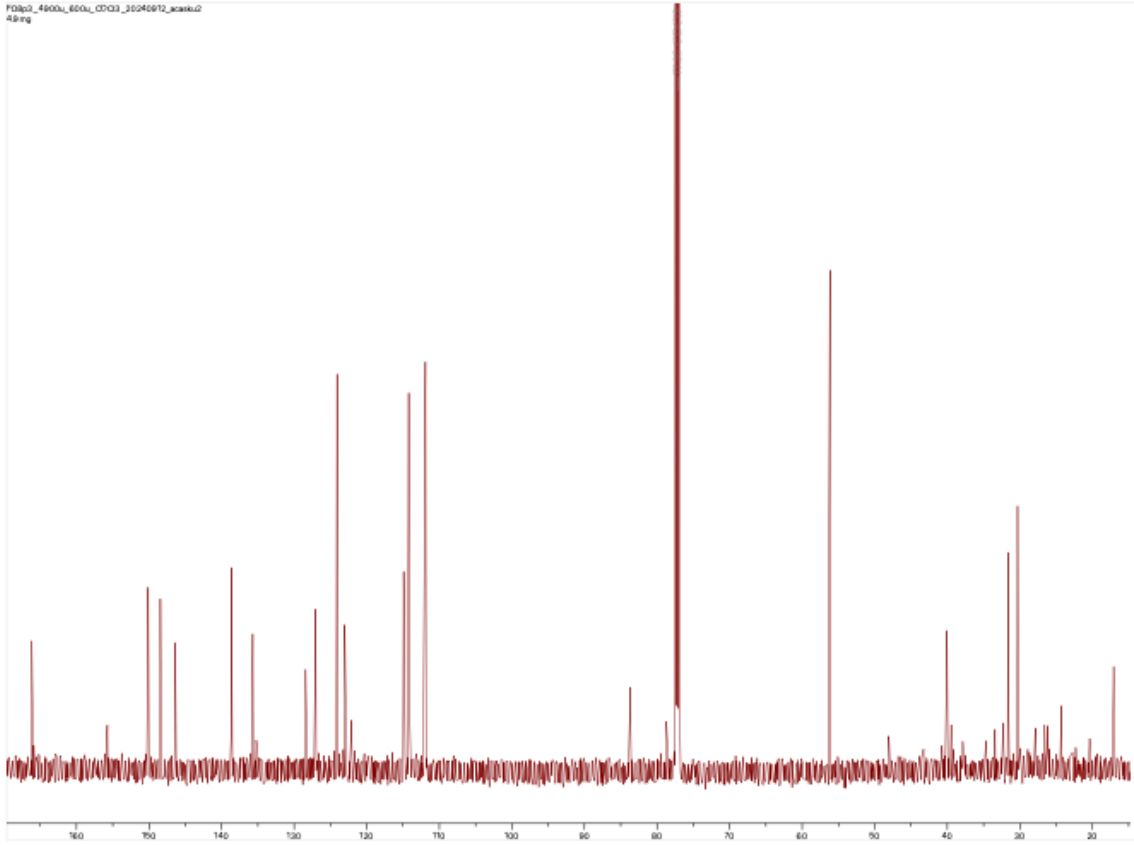
Tablo 4-10: FO-4 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

Konum	δ_H ppm (<i>J</i> değeri, Hz)	δ_C ppm
1	5.35 <i>m</i>	127.03
2	2.33 (<i>dt</i> , <i>J</i> =13.0, 5.1)	-
3	2.33, 2.40 (<i>m</i>)	31.64
4	-	148.43
5	6.02 (<i>d</i> , <i>J</i> =7.0)	128.42
6	5.6 (<i>d</i> , <i>J</i> = 16.2)	138.65
7	4.69 (<i>d</i>)	83.72
8 α	2.21 (<i>dt</i> , <i>J</i> = 9.3, 4.8)	30.31
8 β	1.92 (<i>m</i>)	30.31
9 α	2.18 (<i>m</i>)	39.47
9 β	1.53 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7.7)	39.47
10	-	135.7
11	-	40.03
12	1.16 (<i>s</i>)	26.16
13	1.07 (<i>s</i>)	26.59
14	1.49 (<i>bs</i>)	17.08

15	4.93 (<i>dd</i>)	114.22
1'	-	166.15
2'	-	123.02
3'	7.6 (<i>d</i> , $J=1.9$)	111.9
4'	-	-
5'	-	146.38
6'	6.96 (<i>d</i> , $J= 8.3$)	114.92
7'	7.66 (<i>dd</i> , $J= 8.3, 1.9$)	124.1
OCH3	3.96 (<i>s</i>)	56.19



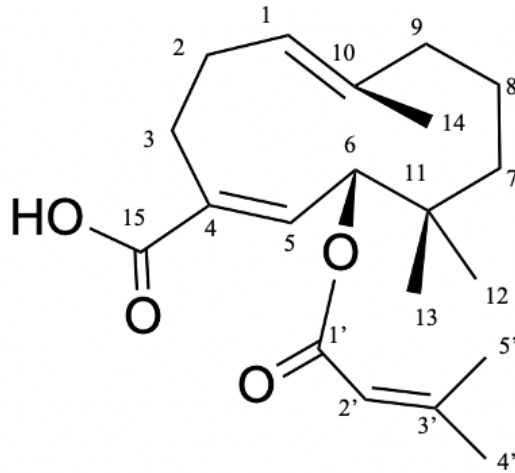
Şekil 4-134: FO-4 ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-135: FO-4 ^{13}C NMR spektrumu

4.2.4.5. FO-5

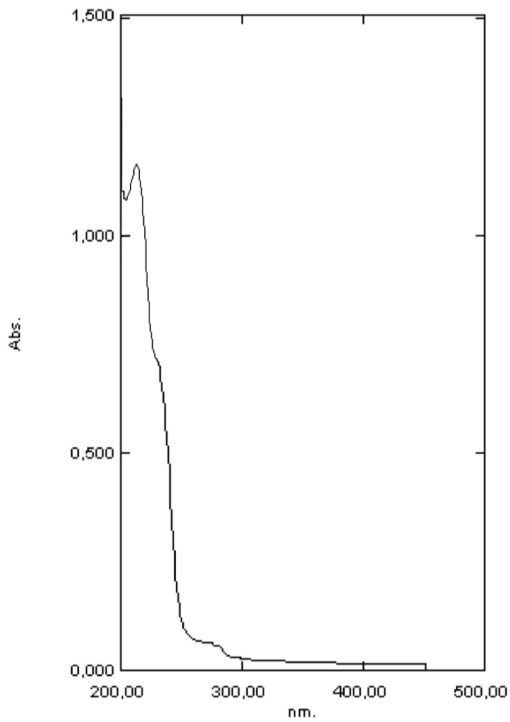
Elde edilen FO-5 kodlu bileşiğin NMR ve HRMS spektrumları incelendiğinde kimyasal kaymalarının Kurubashic asid senecioate olduğu ve daha önce literatürde tanımlanmamış bileşik olduğu belirlenmiştir. Literatürde bileşiğin angelate ve tiglate esterleri yer almaktadır, ancak senecioate ester bulunmamaktadır^{74,78}. İlk defa bir bitkiden elde edildiği için tüm spektral analizleri paylaşılmıştır.



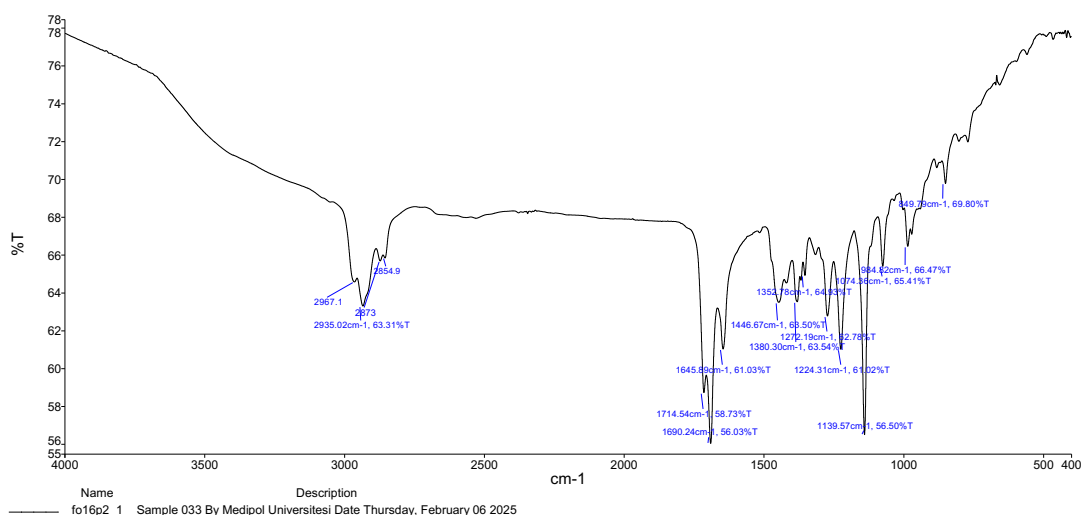
Chemical Formula: C₂₀H₃₀O₄
Exact Mass: 334.21

Şekil 4-136: FO-5 Kimyasal yapısı

FO-5; UV λ_{max} (log ϵ) (C: 0,03 g/100 mL MeOH) nm; 285 (2,83) ve 225 (3,19) nm (Şekil 4-137); IR ν_{max} (NaCl) cm^{-1} ; 3400 (karboksilik asit OH), 2967, 2873, 2854 (halka protonları), 1714 (C=O), 1645, 1446 (C=C) (Şekil 4- 138).



Şekil 4-137: FO-5 UV spektrumu



Şekil 4-138: FO-5 IR spektrumu

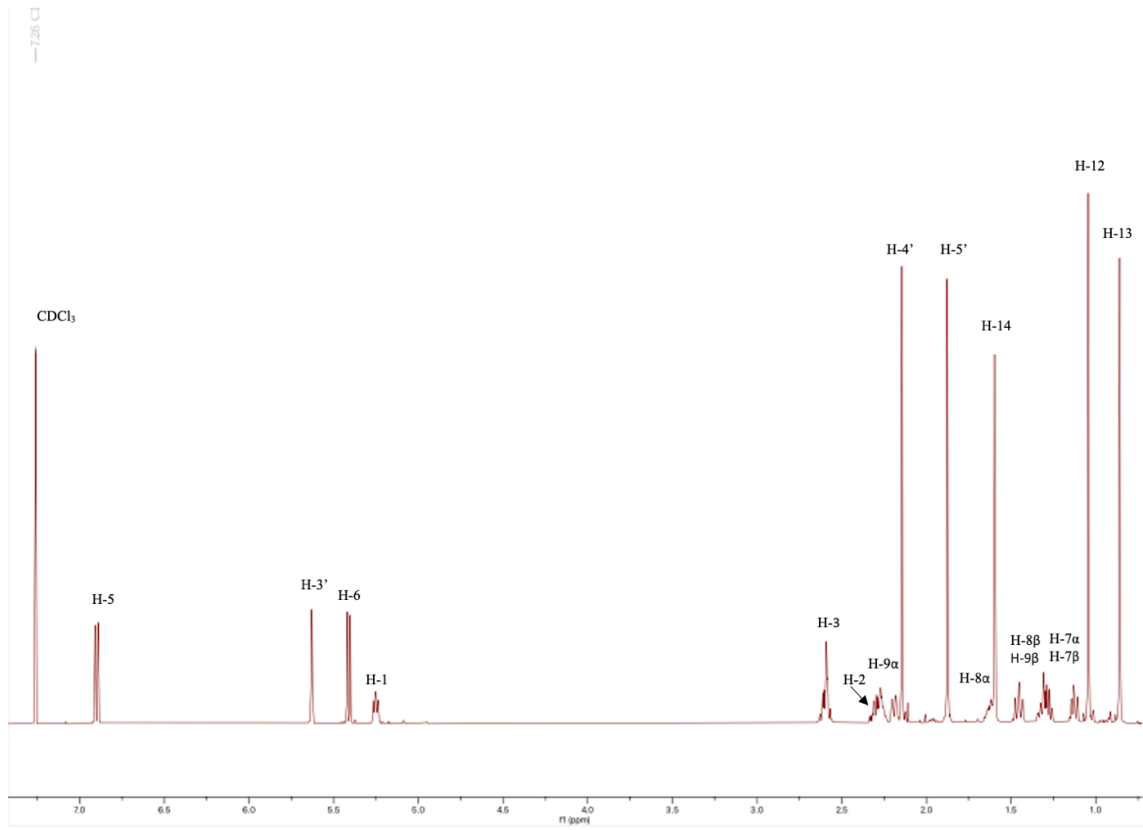
İzole edilen moleküle ait alınan NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-11’de verilmiştir.

Tablo 4-11: FO-5 NMR spektral değerleri (500 MHz, CDCl₃)

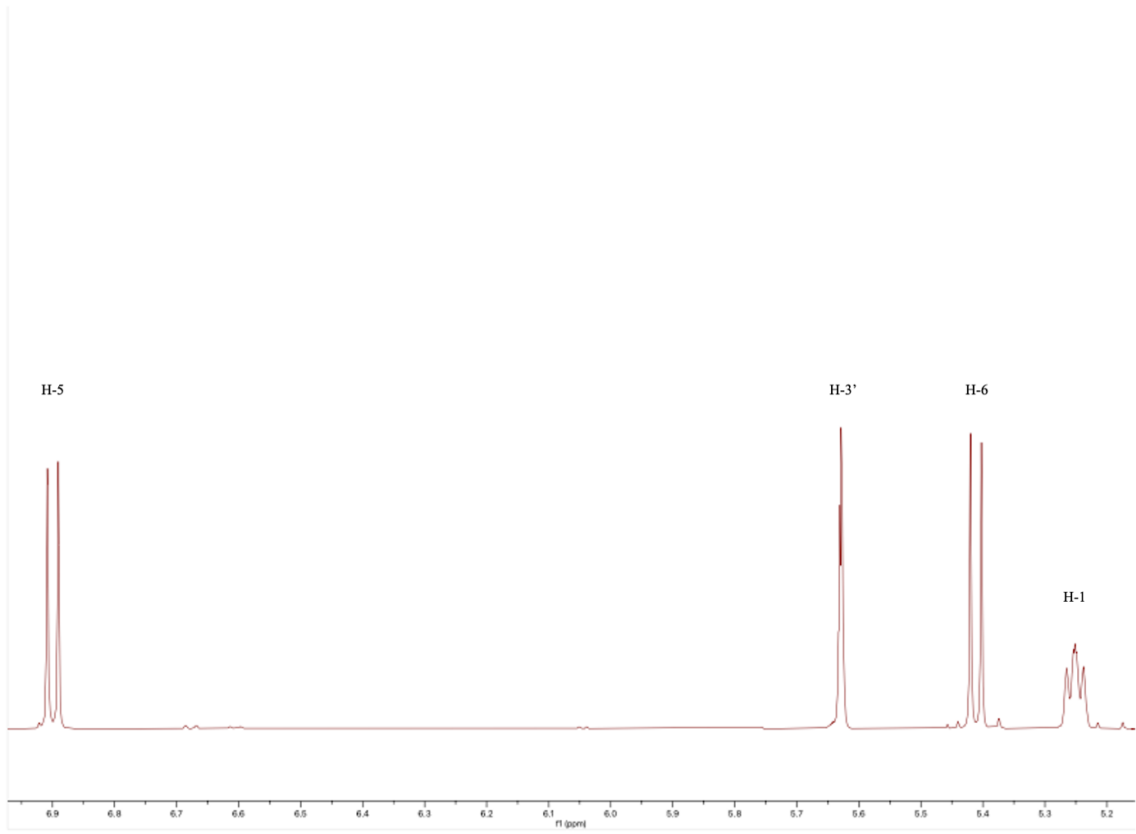
Konum	δ_H ppm (<i>J</i> değeri, Hz)	δ_C ppm	HMBC	NOESY
1	5.24	124.08	-	H-3, H-7 α , H-8 β , H-9 α
2	2.27	26.22	-	H-1
3	2.59	27.87	C-1, C-2, C-4, H-6 C-5, C-15	
4	-	135.27	-	-
5	6.89 (<i>d</i>)	139.30	C-3, C-11	H-7 β , H-12
6	5.41 (<i>d</i>)	71.39	C-4, C-5, C-11, H-3, H-7 α , C-12, C-13	H-13
7 α	1.29 (<i>m</i>)	35.85	C-8	-

7 β	1.13 (<i>m</i>)	35.85	C-8	-
8 α	1.62 (<i>m</i>)	23.97	-	-
8 β	1.29 (<i>m</i>)	23.97	-	H-1, H-6
9 α	2.19 (<i>brd</i>)	35.98	-	-
9 β	1.45	35.98	-	-
10	-	137.09	-	-
11	-	37.67	C-12, C-13	-
12	1.04 (<i>s</i>)	24.34	C-7, C-11, C-13	H-5
13	0.86 (<i>s</i>)	22.76	C-7, C-11, C-12	H-6
14	1.59 (<i>s</i>)	19.57	C-1, C-2, C-9, - C-10	
15	-	172.24	-	-
1'	-	165.68	-	-
2'	5.62	116.11	C-5'	H-5'
3'	-	157.14	-	-
4'	2.14 (<i>d</i>)	20.47	C-1', C-2', C-3', C-5'	-
5'	1.82 (<i>d</i>)	27.57	C-2', C-3',	H-2'

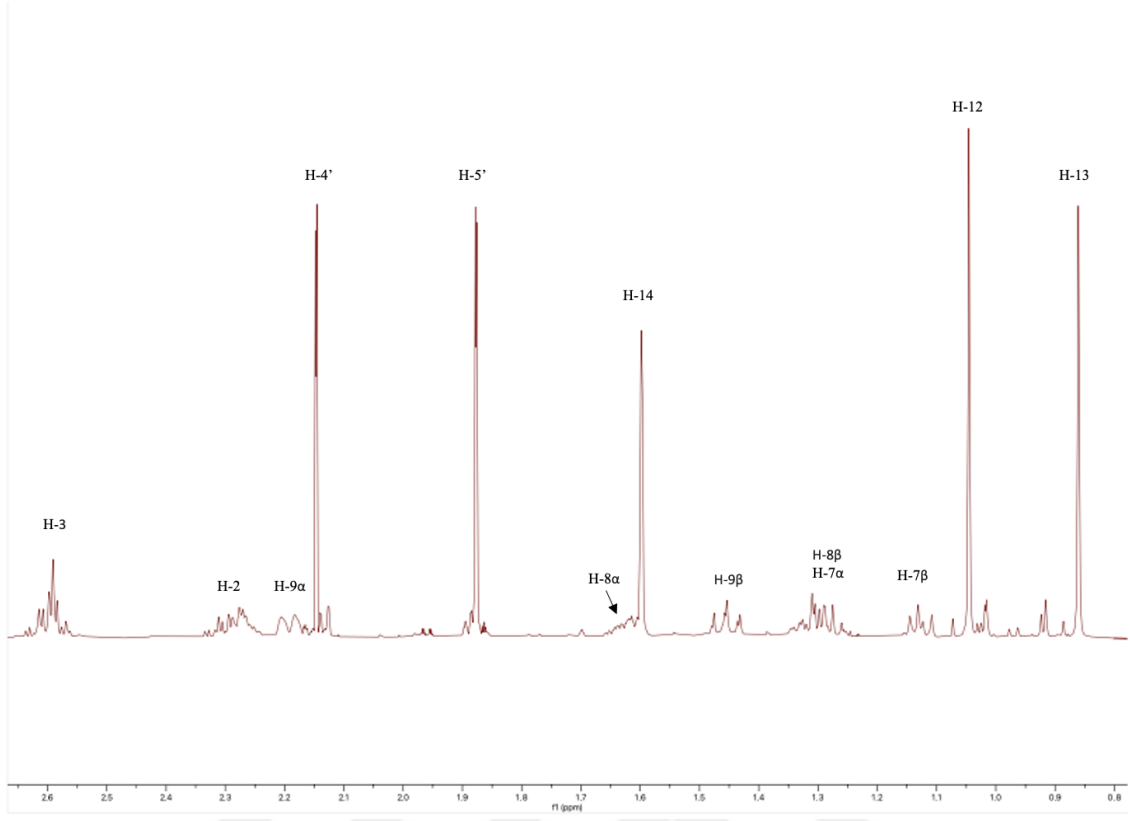
C-4'



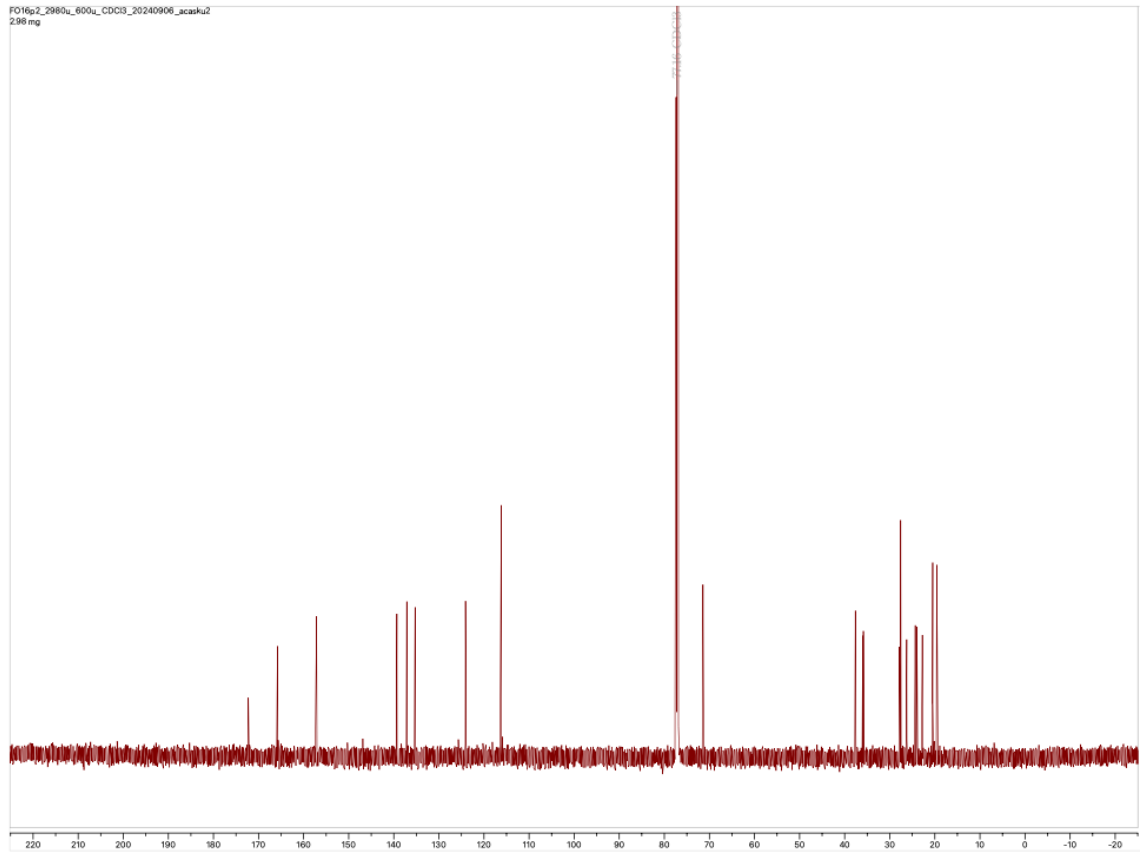
Şekil 4-139: FO-5 ^1H NMR spektrumu



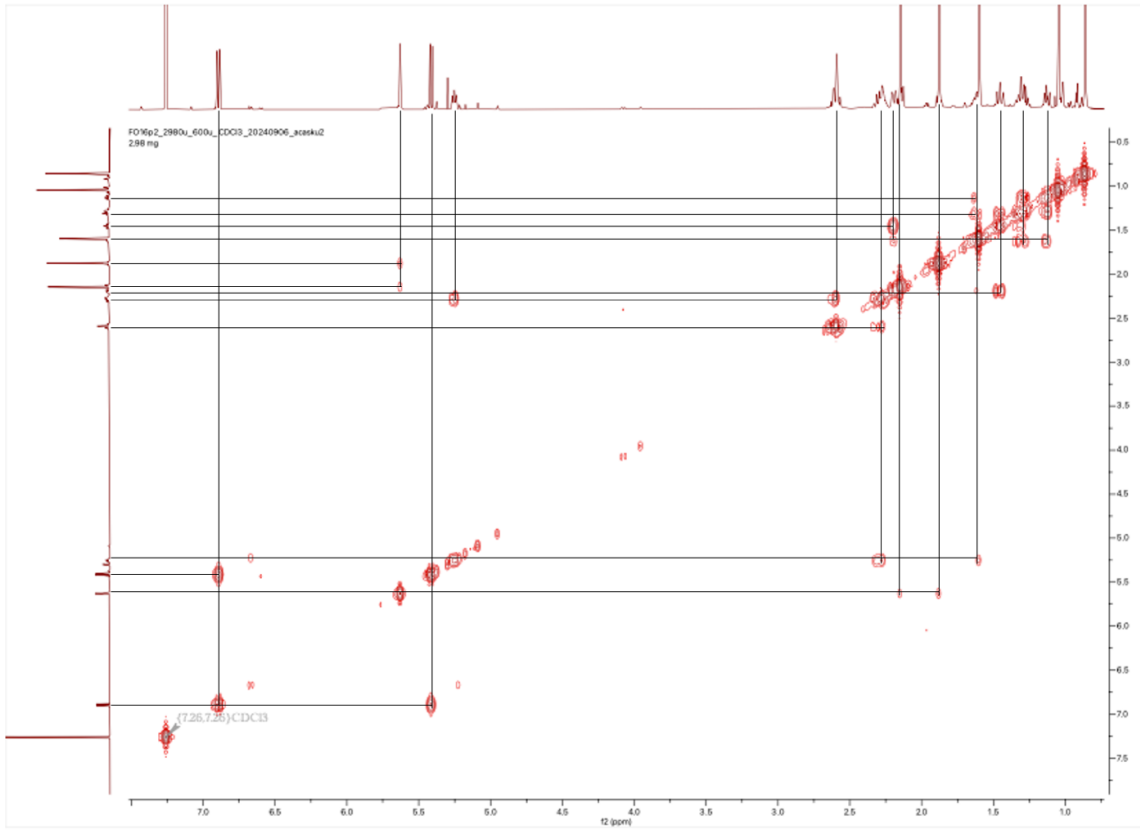
Şekil 4-140: FO-5 ^1H NMR alt alan spektrumu



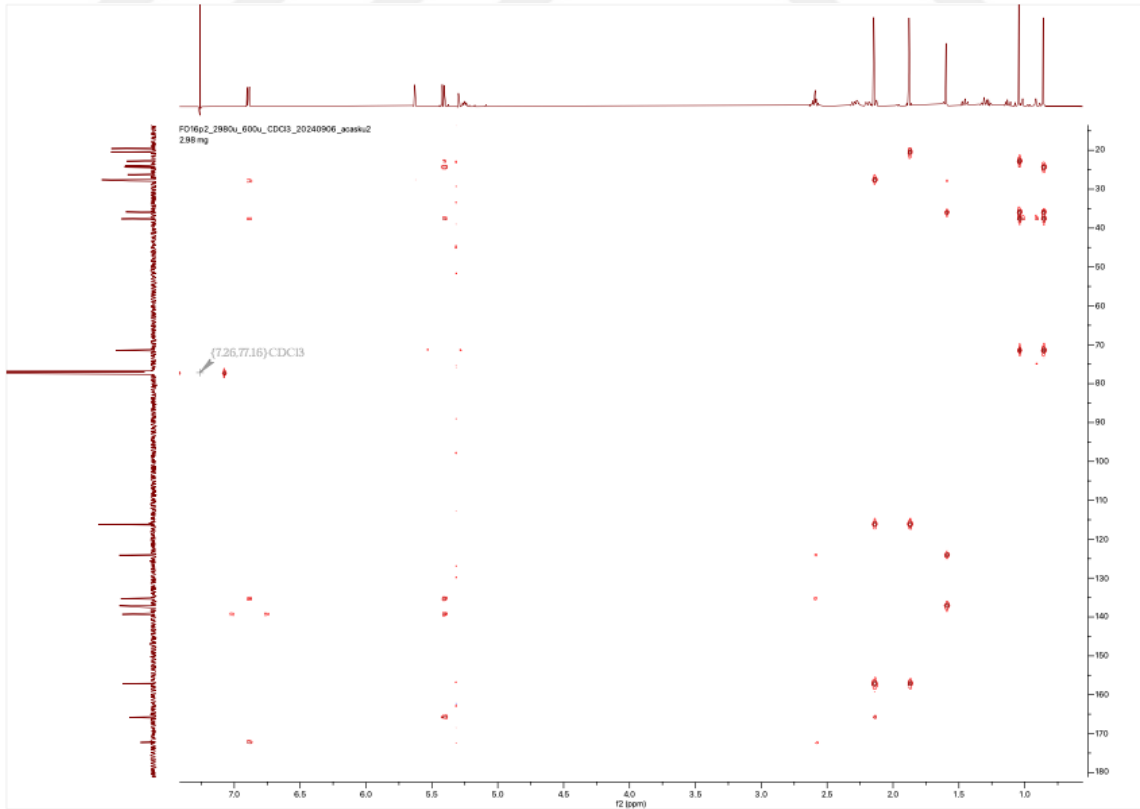
Şekil 4-141: FO-5 ^1H NMR üst alan spektrumu



Şekil 4-142: FO-5 ^{13}C NMR spektrumu

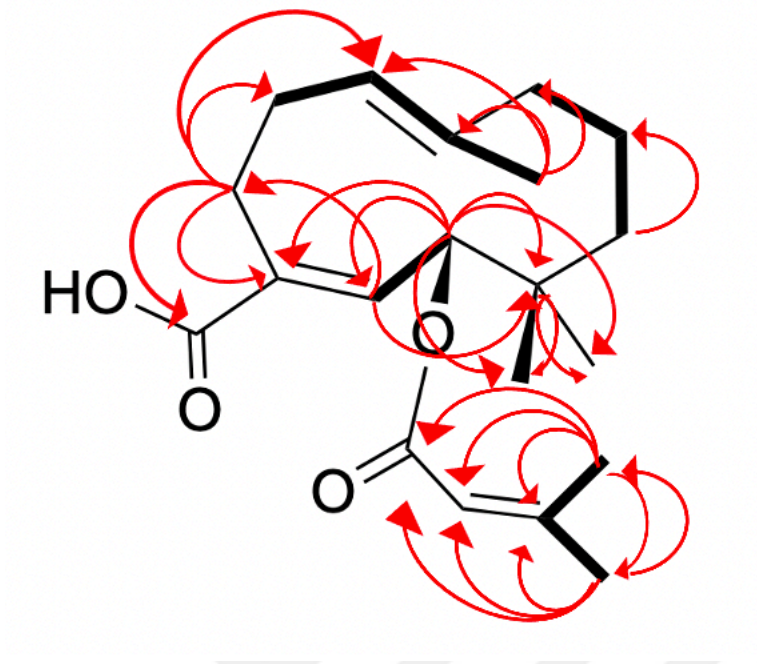


Şekil 4-143: FO-5 COSY spektrumu

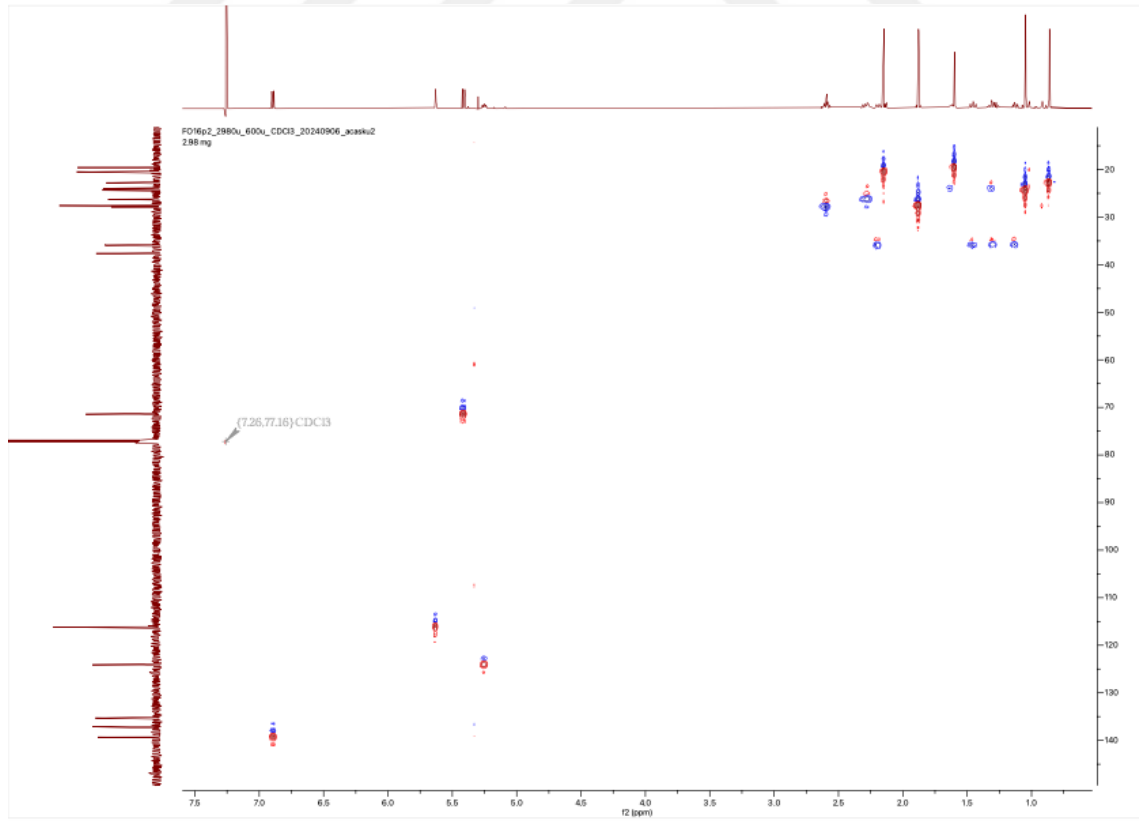


Şekil 4-144: FO-5 HMBC spektrumu

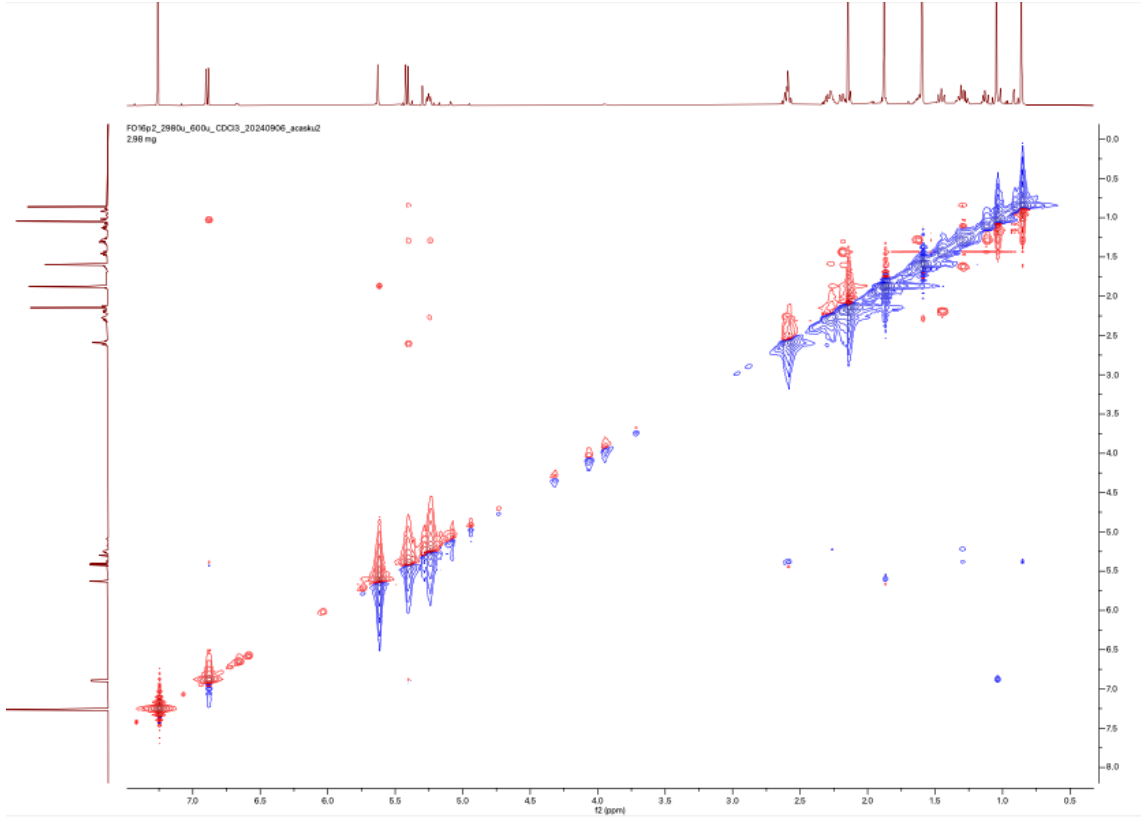
FO-5



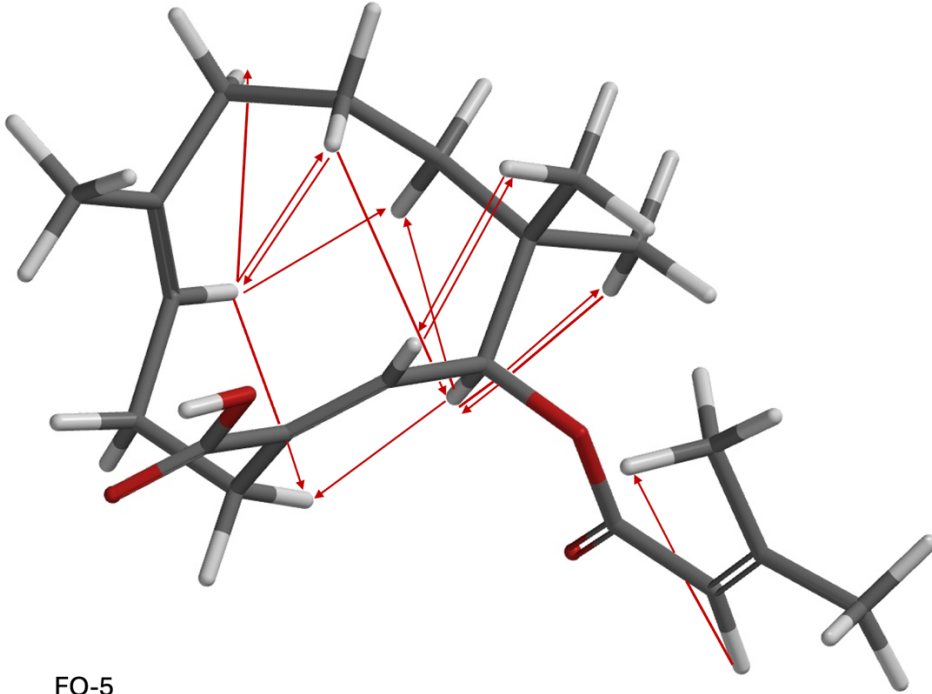
Şekil 4-145: FO-5 HMBC ve COSY etkileşimleri



Şekil 4-146: FO-5 HSQC spektrumu



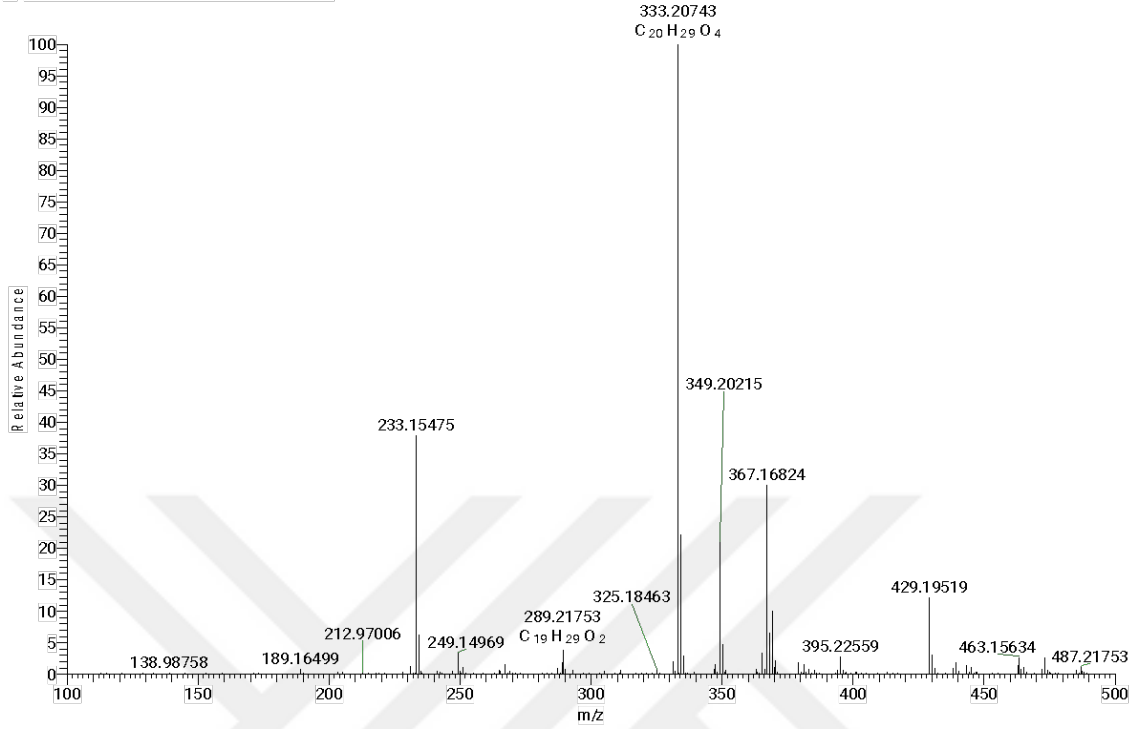
Şekil 4-147: FO-5 NOESY spektrumu



Şekil 4-148: FO-5 NOESY etkileşimleri

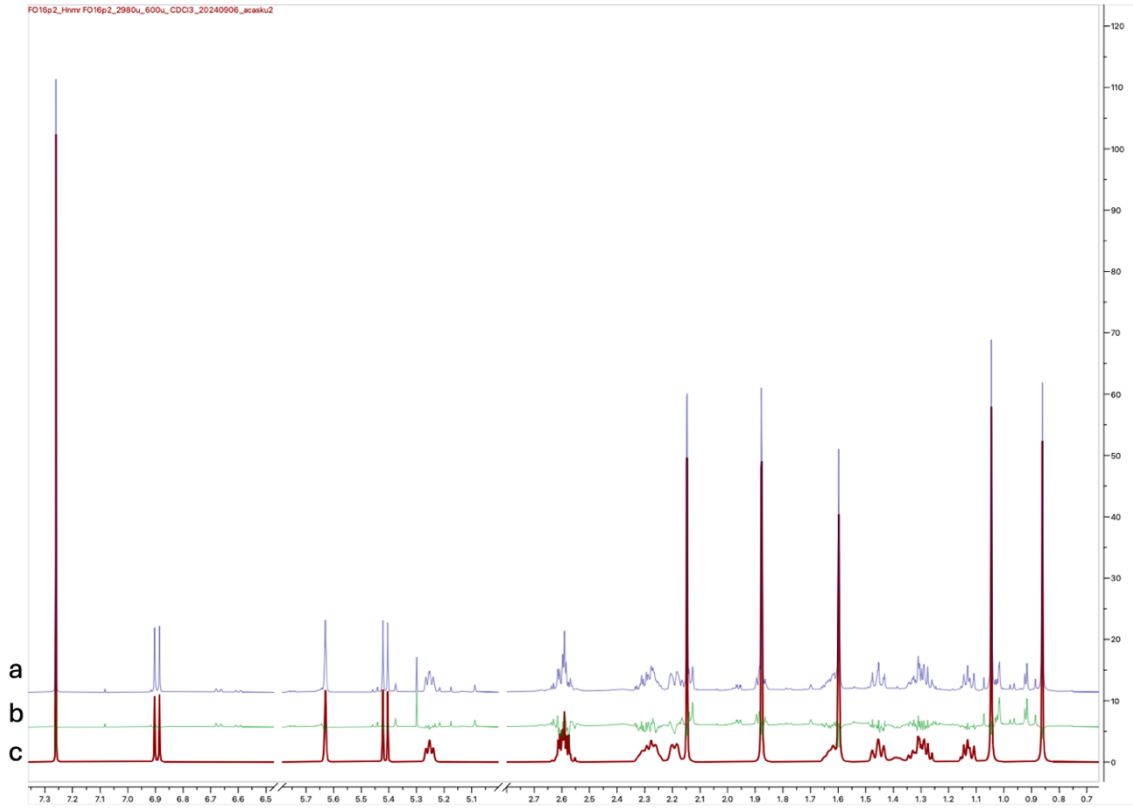
F:\2023-04-04-DISK C\...\F016P2

01/17/25 12:07:28

F016P2 #14 RT: 0.10 AV: 1 SM: 7G NL: 9.12E8
T: FTMS -p ESI Full ms [100.0000-500.0000]

Şekil 4-149: FO-5 HRMS spektrumu

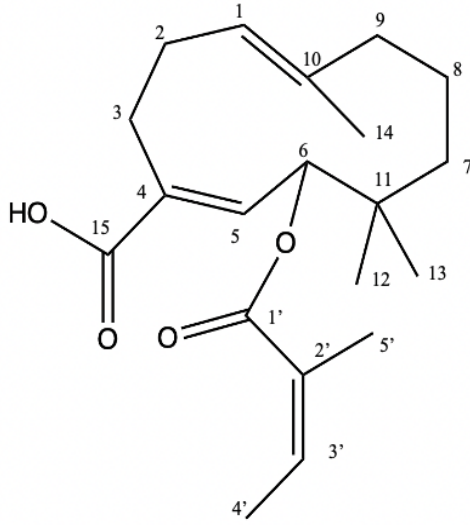
Bileşiğin spektral verileri bileşiğin kapalı formülünün C₂₀H₃₀O₄ olduğunu göstermektedir. ESI yöntemi ile negatif modda yapılan HRMS tam kütle analizinde proton katımı ile oluşan molekülün [M+H]⁺ iyonunun kütlesi Şekil 4-149'da gösterildiği üzere m/z 334.20743 dalton olarak saptanmıştır. Bu değer hesaplanan m/z 334.2144 değerinden sadece 2.08 ppm farklı olması molekülün elementel kompozisyonunu doğrulamaktadır.



Şekil 4-150: HifSA analizi bulguları. a: deneysel FO-5 ^1H proton spektrumu, b: deneysel spektrum ile HifSA analizi arasındaki fark, c: HifSA analiz sonucu ^1H proton spektrumu

4.2.4.6. FO-6

^1H NMR verilerine dayanarak FO-6 kodlu maddenin Kurubaschic acid angelate olduğu belirlenmiştir⁷⁸.



Chemical Formula: $C_{20}H_{30}O_4$
Exact Mass: 334.2144

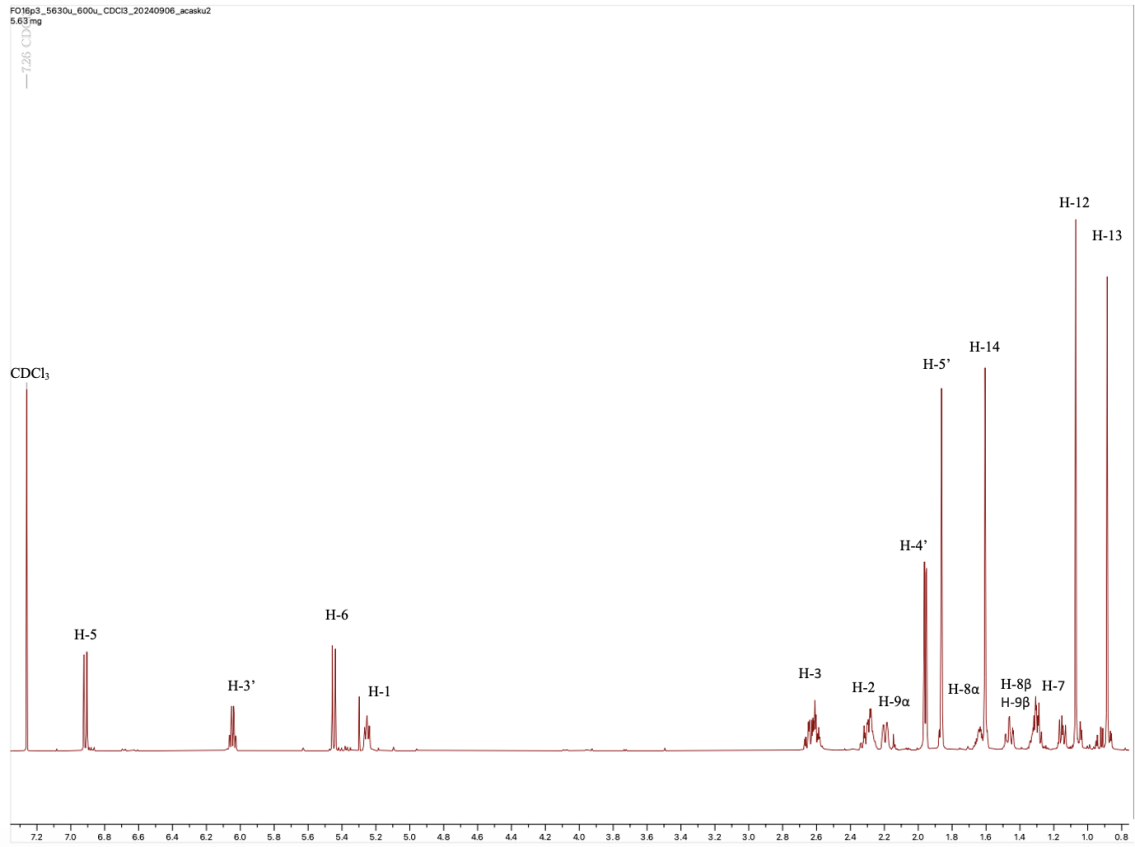
Şekil 4-151: FO-6 Kimyasal yapısı

İzole edilen moleküle ait alınan NMR spektrumlarının değerlendirilmesi Tablo 4-12'de verilmiştir.

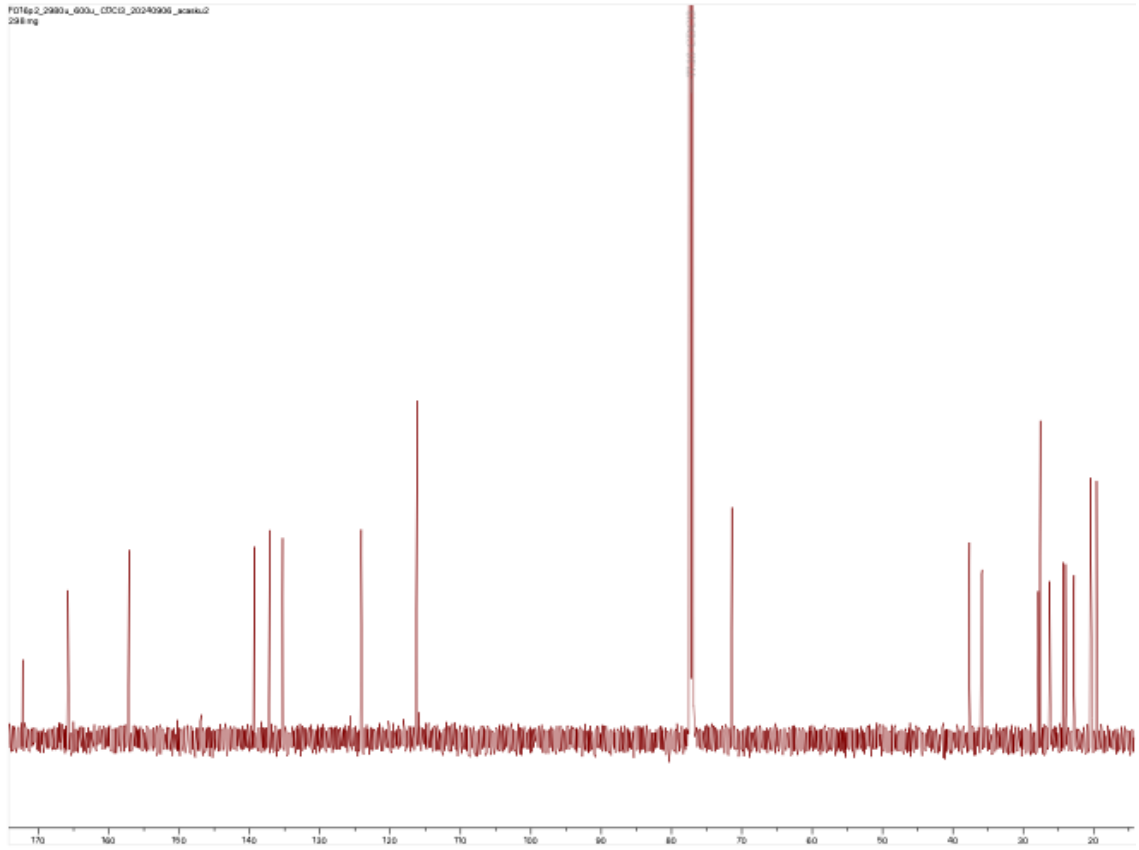
Tablo 4-12: FO-6 NMR spektral değerleri (500 MHz, $CDCl_3$)

Konum	δ_H ppm (J değeri, Hz)	δ_C ppm
1	5.25 (<i>ddt</i> , $J = 9.6, 6.6, 1.5$ Hz)	124.06
2	2.29 (<i>m</i>)	26.14
3	2.61 (<i>m</i>)	27.82
4	-	135.58
5	6.91 (<i>d</i> , $J = 10.5$ Hz)	138.96
6	5.4 (<i>d</i> , $J = 10.6$ Hz)	72.26
7	1.29, 1.14 (<i>m</i>)	35.75
8	1.30, 1.63 (<i>m</i>)	23.89

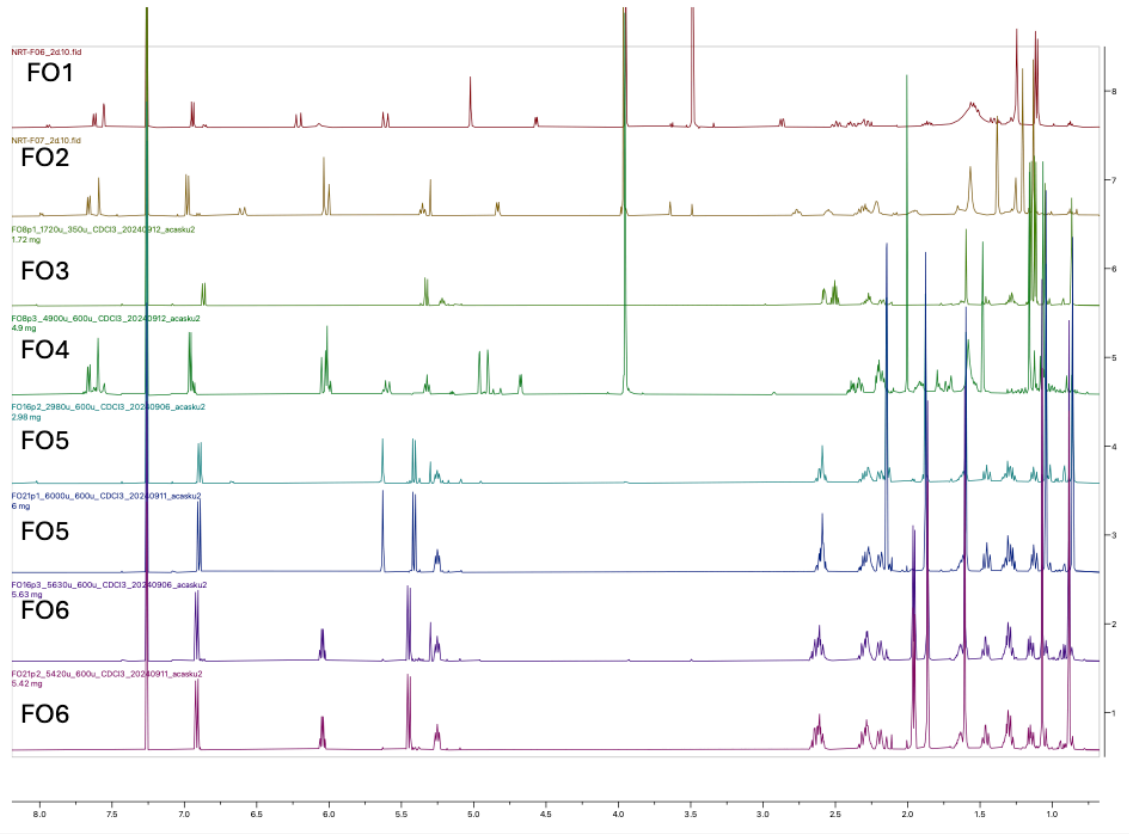
9	1.46, 2.19 (<i>d</i> , $J = 13.6$ Hz)	35.95
10	-	137.06
11	-	37.64
12	1.07 (<i>s</i>)	24.47
13	0.88 (<i>s</i>)	22.86
14	1.60 (<i>brs</i>)	19.44
15	-	172.26
1'	-	165.79
2'	-	128
3'	6.04 (<i>qq</i> , $J = 7.2, 1.5$ Hz)	138.25
4'	1.96 (<i>dq</i> , $J = 7.3, 1.6$ Hz)	15.95
5'	1.86 (<i>p</i> , $J = 1.5$ Hz)	20.77



Şekil 4-152: FO-6 ¹H NMR spektrumu



Şekil 4-153: FO-6 ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 4-154: *F. orientalis* izolatlarının toplu halde verilmiş ¹H NMR spektrumları

4.3. Biyolojik Aktivite Bulguları

4.3.1. Antitüberküloz Aktivite

Antitüberküloz aktivite için, elde edilen maddelerden miktarı yeterli olanlardan stok konsantrasyonda hazırlanmış ve aktivite testleri yapılmıştır. MİK değerleri, 7 gün boyunca 37 °C’de inkübasyon sonrasında belirlenmiş ve %90 inhibisyonun gözlemlendiği konsantrasyon olarak tanımlanmıştır. A, B, C, D, E, F, H, I kodlu bileşikler için maksimum konsantrasyon 50 µg/mL, G ve J kodlu bileşikler için 25 µg/mL, FB ekstresi için ise 100 µg/mL olarak belirlenmiştir. Sonuçlar µM cinsinden Tablo 4-13’de sunulmuştur.

Tablo 4-13: *F. brevipedicellata* DCM ekstresinden izole edilen bileşiklerin H37Rv *Mycobacterium tuberculosis*’ e karşı antitüberküloz testi sonuçları*.

Kod	Bileşik Kodu	H37Rv MİK (µM)	% İnhibisyon
C	FBR-1	> 154.1	%82

D	FBR-1**	> 154.1	%71
G	FBR-2	> 130.03	%6
A	FBR-3	> 145.99	%83
H	FBR-4	> 149.49	%22
B	FBR-5	> 146.86	%49
F	FBR-6	> 134.96	%47
E	FBR-7	> 156.02	%26
J	FBR-8	> 143.48	%12
I	FBR-9	> 153.17	%58
K	<i>Ferula brevipedicellata</i> DCM extract	> 100 (µg/mL)	%66
RMP	Rifampin	0.06 µM	
IND	Isoniazid	0.22 µM	
LIZ	Linezolid	2.39 µM	
MOX	Moxifloxacin	0.25 µM	
PTD	Pretomanid	0.23 µM	
BDQ	Bedaquiline	0.06 µM	

*Tüm testler üç tekrarlı olarak yapılmıştır.

**Farklı fraksiyondan elde edilen FBR-1 molekülü

Test edilen tüm bileşiklerin MİK değerleri, pozitif kontrollerle karşılaştırıldığında (Rifampin 0.06 µg/mL, Isoniazid 0.22 µg/mL), oldukça yüksek bulunmuştur. Bu durum,

F. brevipedicellata DCM ekstresinden izole edilen bileşiklerin antitüberküloz etkinliğinin zayıf olduğunu göstermektedir. G (FBR-2) ve J (FBR-8) kodlu bileşikler, diğer bileşiklere kıyasla daha düşük MİK değerleri sergilemiş, ancak etkinlik açısından halen sınırın üstünde kalmıştır. Bu sonuçlar, test edilen bileşiklerin belirgin bir antitüberküloz etkinliğinin bulunmadığına işaret etmektedir.

F. brevipedicellata DCM ekstresinin ise MİK değeri $>100 \mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiş ve pozitif kontrol ile karşılaştırıldığında etkisiz bulunmuştur.

Antitüberküloz aktivite çalışmaları için *F. orientalis* DCM ekstrelerinden izole edilen bileşikler ayrıca kodlanmıştır. Tüm saf bileşikler için maksimum konsantrasyon $50 \mu\text{g/mL}$ olarak çalışılmıştır. *F. orientalis* DCM ekstresi için ise başlangıç konsantrasyonu $100 \mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiştir. Sonuçlar μM cinsinden 4-14'de sunulmuştur.

Tablo 4-14: *F. orientalis* DCM ekstresinden izole edilen bileşiklerin H37Rv *Mycobacterium tuberculosis*' e karşı antitüberküloz testi sonuçları*.

Kod	Bileşik Kodu	H37Rv MİK (μM)	% İnhibisyon
AG1	FO-1	>129.46	%80
AG2	FO-2	>134.32	%68
AG3	FO-3	>155.13	-
AG4	FO-4	>135.07	%37
AG5	FO-5	>149.63	-
AG6	FO-6	>149.63	-
AG7	<i>Ferula orientalis</i> DCM ekstresi	$96.54 (\mu\text{g/mL})$	-
RMP	Rifampin	$0.02 \mu\text{M}$	
INH	Isoniazid	$0.19 \mu\text{M}$	

LIZ	Linezolid	1.75 μ M
MOX	Moxifloxacin	0.32 μ M
PA	Pretomanid	0.39 μ M
BDQ	Bedaquiline	0.06 μ M

*Tüm testler üç tekrarlı olarak yapılmıştır.

F. orientalis'den izole edilen bileşikler için MİK değerleri ($>50 \mu\text{g/mL}$), pozitif kontrol ile kıyaslandığında etkisiz kalmıştır. FO-3 ve FO-5 bileşiklerinde herhangi bir aktivite belirtilmemiştir (%0 inhibisyon). FO-4 (37% inhibisyon) ve FO-2 (68% inhibisyon) kısmi inhibisyon göstererek diğerlerinden ayrılmıştır. *F. orientalis* DCM ekstresi için MİK değeri $96.54 \mu\text{g/mL}$ olarak bulunmuş ve bu değer, düşük bir aktivite göstermekle birlikte antitüberküloz etkinlik açısından zayıf kabul edilmektedir.

4.3.2. Sitotoksik Aktivite

Sitotoksik aktivite çalışmaları için *F. brevipedicellata* DCM ekstrelerinden izole edilen bileşikler ayrıca kodlanmıştır. A, B, C, D, E, F, H, I kodlu bileşikler için maksimum konsantrasyon $50 \mu\text{g/mL}$, G ve J kodlu bileşikler için $25 \mu\text{g/mL}$, FB (K) ekstresi için ise $100 \mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiştir. Sonuçlar μM cinsinden Tablo 4-15'de sunulmuştur.

Tablo 4-15: *F. brevipedicellata* DCM ekstresinden izole edilen bileşiklerin Vero, J774A.1 ve HepG2 hücre hatlarına karşı sitotoksikite testi sonuçları*.

Kod	Bileşik Kodu	IC ₅₀ Vero (μM)	IC ₅₀ HepG2 (μM)	IC ₅₀ J774A.1 (μM)
C	FBR-1	64.80	90.64	52.86
D	FBR-1**	88.05	95.61	52.59
G	FBR-2	>65.02	>65.02	23.28
A	FBR-3	126.82	135.45	67.11

H	FBR-4	141.82	>149.54	52.13
B	FBR-5	70.55	116.51	59.04
F	FBR-6	95.09	112.02	41.52
E	FBR-7	76.32	121.84	40.30
J	FBR-8	>71.74	>71.74	47.44
I	FBR-9	59.17	61.75	14.48
K	<i>Ferula brevipedicellata</i> DCM ekstresi	76.070 µg/mL	73.150 µg/mL	45.720 µg/mL
BDQ	Bedaquiline	40.28	40.16	29.80
CAC	Carbonyl cyanide-3- chlorophenylhydrazine	5.82	5.84	4.58
MOX	Moxifloxacin	> 100	> 100	49.76
RMP	Rifampicin	64.48	66.57	30.75
TAC	Tacrine	59.73	71.44	37.34
TOM	Tamoxifen	6.10	9.41	4.17

*Tüm testler üç tekrarlı olarak yapılmıştır.

**Farklı fraksiyondan elde edilen FBR-1 molekülü

F. brevipedicellata'dan izole edilen bileşiklerin sitotoksik aktivite sonuçları incelendiğinde, FBR-2, Vero hücrelerinde toksisite göstermemiş ancak J774A.1 hücre hattında 23.28 µM IC₅₀ ile etkili olmuştur. Bu durum, selektif toksisite potansiyelini işaret etmektedir. Benzer bir şekilde, FBR-9 (59.17 µM Vero, 14.48 µM J774A.1), J774A.1 hücre hattında daha düşük IC₅₀ değeri ile seçici aktivite sergilemiştir. *F. brevipedicellata* DCM ekstresinin IC₅₀ değerleri (76.07 µg/mL Vero, 45.72 µg/mL J774A.1), genel olarak düşük sitotoksik aktivite göstermektedir.

Sitotoksik aktivite çalışmaları için *F. orientalis* DCM ekstrelerinden izole edilen bileşikler ayrıca kodlanmıştır. Tüm saf bileşikler için maksimum konsantrasyon 50 µg/mL olarak çalışılmıştır. *F. orientalis* DCM ekstresi için ise başlangıç konsantrasyonu 100 µg/mL olarak belirlenmiştir. Sonuçlar µM cinsinden 4-16'de sunulmuştur.

Tablo 4-16: *F. orientalis* DCM ekstresinden izole edilen bileşiklerin Vero, J774A.1 ve HepG2 hücre hatlarına karşı sitotoksikite testi sonuçları*.

Kod	Bileşik Kodu	IC ₅₀ Vero (µM)	IC ₅₀ HepG2 (µM)	IC ₅₀ J774A.1 (µM)
AG1	FO-1	54.50	27.24	36.48
AG2	FO-2	46.71	17.39	31.64
AG3	FO-3	> 155.18 (2.5%)	122.49	> 155.15 (25%)
AG4	FO-4	53.39	26.13	37.17
AG5	FO-5	> 149.65 (18%)	129.84	> 149.63 (35%)
AG6	FO-6	147.04	73.96	117.18
<i>Ferula orientalis</i> DCM				
AG7	ekstresi	70.350 µg/mL	64.590 µg/mL	31.220 µg/mL
BDQ	Bedaquiline	34.95	38.59	18.76
MOX	Moxifloxacin	> 100 (26%)	64.53	> 100 (14%)
TAC	Tacrine	88.62	52.53	89.10
TOM	Tamoxifen	11.57	9.07	9.70
RMP	Rifampicin	85.87	50.13	95.55

*Tüm testler üç tekrarlı olarak yapılmıştır.

F. orientalis DCM ekstresinde izole edilen bileşiklerin sitotoksik aktivitesi incelendiğinde, FO-2 (46.71 μ M Vero, 17.39 μ M HepG2, 31.64 μ M J774A.1), özellikle HepG2 hücre hattında daha düşük IC₅₀ değeri ile seçici toksisite potansiyeli sergilemiştir. FO-4 (53.39 μ M Vero, 26.09 μ M HepG2, 37.18 μ M J774A.1) benzer şekilde seçici aktivite göstermiştir. *F. orientalis* DCM ekstresi, Vero hücrelerinde (70.35 μ g/mL IC₅₀) düşük toksisite, J774A.1 hücrelerinde (31.22 μ g/mL IC₅₀) ise daha belirgin toksisite sergilemiştir.



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Türkiye florasının önemli bir parçasını oluşturan *Ferula brevipedicellata* ve *Ferula orientalis* türleri incelenmiş, bu türlerin kimyasal profillerinin aydınlatılması ve izole edilen bileşiklerin biyoaktivitelerinin detaylı bir şekilde değerlendirilmesi hedeflenmiştir. *Ferula* cinsi, geniş coğrafi yayılımı ve tür çeşitliliği ile bilinen bir bitki grubudur ve literatürde bu cinse ait kimyasal ve biyolojik aktiviteler üzerine çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu türlerden izole edilen sekonder metabolitlerin, özellikle kumarin, seskiterpen lakton ve aromatik lakton türevlerinin, çeşitli biyolojik aktiviteleri olduğu ortaya konmuştur^{18,20-25,78}. *Ferula* türlerinin uçucu yağlarından elde edilen bileşenlerin, özellikle α -pinen, β -pinen ve naftalen gibi moleküllerin antioksidan, antimikrobiyal ve sitotoksik aktiviteleri geniş bir şekilde incelenmiştir^{13,52}.

Yapılan çalışmalarda *Ferula* türlerinin antimikrobiyal, antifungal, antioksidan, antienflamatuvar, antikanser etkileri, özellikle sekonder metabolitlere bağlı olarak güçlü sonuçlar vermiştir¹⁸⁻²⁰. Örneğin, germakren ve humulen tipi seskiterpen türevlerinin, merkezi sinir sistemi tümörleri, melanoma ve mide kanseri gibi birçok kanser türüne karşı inhibe edici etkiler gösterdiği rapor edilmiştir^{19,20}. Bununla birlikte, *Ferula* türlerinden izole edilen seskiterpen türevleri, antimikrobiyal ve antikanser aktivite dahil olmak üzere birçok biyolojik aktiviteden sorumlu bulunmuştur²³. Ayrıca, ferulik asit ve türevlerinin güçlü antioksidan etkileri, serbest radikallerin neden olduğu hasarı azaltmadaki rolleri ile literatürde sıkça vurgulanmıştır^{19,75}.

Ferula orientalis, geçmiş çalışmalarında antimikrobiyal, antioksidan ve antitümör etkilerle öne çıkmıştır²⁷. Özellikle bu türden hazırlanan ekstre ve uçucu yağların hem geleneksel tıpta hem de modern farmakolojik araştırmalarda önemli bir biyolojik aktivite potansiyeli gösterilmiştir^{22,56,57,109}.

Ferula brevipedicellata türüne ilişkin ise literatürde sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu türden izole edilen uçucu yağların antioksidan ve antimikrobiyal aktiviteleri daha önce araştırılmış, ancak saf bileşiklerin yapısal aydınlatması ve biyolojik aktivitelerinin kapsamlı değerlendirilmesi bugüne kadar yapılmamıştır^{13,26}. Bu çalışmada elde edilen bulgular, literatürde sınırlı yer bulan bu türlerin biyolojik ve kimyasal çeşitliliğini aydınlatmak açısından büyük katkı sağlamaktadır. *Ferula* türlerinin biyoaktivite

açısından zengin bileşiklere sahip olduğu pek çok çalışmayla ortaya konulmuş, bu türlerin antitüberküloz ve sitotoksik aktiviteleri gibi geniş bir farmakolojik yelpazede incelenmeye değer olduğu vurgulanmıştır.

Bu çalışmada, *F. brevipedicellata* türünden izole edilen bileşikler arasında, FBR-2 ve FBR-9 seçici sitotoksik aktivite sergilemiştir. Özellikle FBR-2, Vero hücrelerinde toksisite göstermemiştir ($IC_{50} > 65.02 \mu M$), ancak J774A.1 hücre hattında $23.28 \mu M$ IC_{50} değeri ile daha etkili olmuştur. Benzer şekilde, FBR-9, J774A.1 hücre hattında oldukça düşük bir IC_{50} değeri ($14.48 \mu M$) sergilerken, Vero hücrelerinde ($59.17 \mu M$) daha düşük toksisite göstermiştir. Bu durum, bu iki bileşiğin belirli hücre hatlarında selektif toksisite potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

F. orientalis türünde ise FO-2 ve FO-4 öne çıkmaktadır. FO-2, Vero hücrelerinde $46.71 \mu M$, HepG2 hücrelerinde $17.39 \mu M$ ve J774A.1 hücre hattında $31.64 \mu M$ IC_{50} değeri ile seçici toksisite göstermiştir. Benzer şekilde, FO-4, Vero hücrelerinde $53.39 \mu M$, HepG2 hücrelerinde $26.13 \mu M$ ve J774A.1 hücre hattında $37.17 \mu M$ IC_{50} değeri ile dikkat çekmiştir.

Antitüberküloz aktivite sonuçlarında, *F. brevipedicellata* bileşikleri arasında G ve J kodlu bileşikler, diğerlerine kıyasla daha düşük MİK değerleri göstermiştir. Ancak bu değerler, pozitif kontroller ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek olduğu ve bu nedenle anlamlı bir etkinlik göstermediği tespit edilmiştir. *F. orientalis* türünde ise FO-4 (%37 inhibisyon) ve FO-2 (%68 inhibisyon), diğer bileşiklerden daha yüksek inhibisyon oranlarıyla öne çıkmıştır.

Biyolojik aktivite sonuçlarına bakıldığında *F. brevipedicellata* ve *F. orientalis* türlerinden elde edilen bileşiklerin antitüberküloz etkinliği sınırlı olarak bulunmuştur. Ancak FBR-2, FBR-9, FO-2 ve FO-4 kodlu bileşikler farklı hücre hatlarında selektif sitotoksik aktivite potansiyeli göstererek, ilerleyen çalışmalarda detaylı araştırılmaya değer adaylar olarak öne çıkmaktadırlar.

Yapı-etki ilişkisi analizleri, bileşiklerin kimyasal yapılarına bağlı olarak gösterdikleri biyolojik aktiviteleri anlamada kritik bir rol oynamaktadır. Yapılan tez çalışmasında, sitotoksik aktivite sonuçları incelendiğinde, *F. brevipedicellata* türünden izole edilen bileşikler arasında en belirgin selektif toksisite FBR-2 bileşiğinde gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra FBR-1, FBR-7 ve FBR-9 bileşikleri de sitotoksik

aktivite göstermiştir. Yapısal analizler, bu bileşiklerde humulen ana halkasında 4. karbonda aldehit veya asit grubunun bulunmadığını ortaya koymuştur. FBR-2 ve FBR-9 bileşiklerinde 4. konumda metil grubu yer alırken, FBR-1 ve FBR-9 bileşiklerinde ise 4. konumda metilen ve keton yapısı gözlenmiştir. Benzer şekilde, *F. orientalis* türünden izole edilen bileşikler arasında FO-1, FO-2 ve FO-4 sitotoksik aktivite sergilemiştir. FO-1 bileşiğinin ana iskeletinde 4. konumda metilen ve 1,10 konumunda epoksi yapısı bulunurken, FO-2 bileşiğinde 4. konumda keton yapısı ve 7. konumda vanilat esteri, FO-4 bileşiğinde ise 4. konumda metilen ve 7. konumda valinat esteri yer almaktadır. Yapısal analizler doğrultusunda, humulen ana iskeletindeki 4. konuma bağlı süstituentlerin sitotoksik aktivitenin belirlenmesinde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu bilgiler, humulen iskeletine sahip bileşiklerin farmakoforik özelliklerinin anlaşılmasına ve bu bileşiklerin daha etkili türevlerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır.

Bunlara ek olarak, bu tez çalışmasında izole edilen yeni bileşiklerin kimyasal yapılarını doğrulamak ve ilave bir kalite kontrol aşaması olarak yapısal analizleri güçlendirmek amacıyla HifSA (¹H iterative full spin analysis) analizi kullanılmıştır. Literatürde, *Ferula* cinsi bileşiklerinin yapısal karakterizasyonu genellikle klasik NMR teknikleri ve kütle spektrometrisi (MS) ile gerçekleştirilmektedir. Ancak HifSA analizi, özellikle proton kimyasal kaymalarının hassas atanmasını, spin-spin etkileşimlerinin tam olarak belirlenmesini sağlayarak, daha kesin sonuçlar elde edilmesine katkıda bulunmuştur. Özellikle, seskiterpen ve kumarin türevleri bileşiklerde sıklıkla karşılaşılan rezonans (CH₂ protonlarında sıklıkla rastlanmakta) sinyallerinin üst üste binmesi, geleneksel NMR analizlerinde bazı yapıların doğru atanmasını zorlaştırabilmektedir. HifSA yöntemi, bu tür problemlerin önüne geçerek izole edilen bileşiklerin yapısal doğrulamasını güçlendirmiş ve daha güvenilir spektroskopik veriler elde edilmesine olanak sağlamıştır. Bu yöntem ile doğrulanan bileşikler, ileri kimyasal çalışmalar için daha güvenilir referans bileşikler olarak değerlendirilebilir.

Bu tez çalışmasının sonucunda, daha önce fitokimyasal çalışmaları rapor edilmemiş olan *F. brevipedicellata* türünün kimyasal yapısının detaylı bir şekilde incelenmesi, bu türün zengin kimyasal çeşitliliğini ve kimyasal profiline bağlı olarak biyolojik aktivitelerini ortaya koymuştur. *F. brevipedicellata* köklerinden elde edilen diklorometan ekstresinden, literatürde daha önce tanımlanmamış 4 yeni doğal bileşik izole edilmiş ve literatüre kazandırılmıştır. Ayrıca, daha önce çalışma grubumuz

tarafından incelenmiş olan *F. orientalis* türünden 2'si doğadan ilk kez izole edilen toplamda 6 bileşik elde edilmiştir. İzole edilen bu bileşiklerin ve her iki türden elde edilen ekstrelerin sitotoksik ve antitüberküloz aktiviteleri *in vitro* ortamda değerlendirilmiş ve bu türlerin antikanser ve antitüberküloz ajan olma potansiyelleri incelenmiştir. Bu çalışma, *Ferula* cinsi üzerine yapılan araştırmalara önemli katkılar sunmuştur ve HifSA analizinin kullanımı yeni bileşiklerin yapısal doğrulamasını ve kalite kontrol süreçlerini güçlendirerek, gelecekteki farmakolojik çalışmalara daha sağlam bir temel oluşturmuştur.



KAYNAKLAR

1. Fabricant DS, Farnsworth NR. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. *Environ Health Perspect.* 2001; **109**: 69-75. <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/epdf/10.1289/ehp.01109s169>
2. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev.* 2012; **6**(11): 1-5.3 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3358962/>
3. Süntar I. Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal plants. *Phytochem Rev* 2020; **19**(5):1199-1209. <https://link.springer.com/article/10.1007/S11101-019-09629-9>
4. Verpoorte R. Exploration of nature's chemodiversity: the role of secondary metabolites as leads in drug development. *Drug Discov Today.* 1998; **3**(5): 232-238. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(97\)01167-7](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(97)01167-7)
5. Şenkul Ç, Kaya S. Türkiye endemik bitkilerinin coğrafi dağılışı. *Turkish Geogr Rev.* 2017; (69): 109-120. https://dergipark.org.tr/en/pub/tcd/issue/31131/322515#article_cite
6. Tuncay HO. *Türkiye'nin Angelica L. (Apiaceae) Cinsinin Revizyonu*. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, 2023.
7. Özhatay N, Kültür Ş. Check-List of Additional Taxa to the Supplement Flora of Turkey III. *Turk J Botany.* 2024, **30**:1-1. Erişim 21.10.2024, <https://journals.tubitak.gov.tr/botany/vol30/iss4/5>
8. Akalın E, Tuncay HO, Olcay B, Miski M. A New *Ferula* (Apiaceae) Species from Southwest Anatolia: *Ferula pisidica* Akalın & Miski. *Plants* 2020; **9**(6): 740. <https://doi.org/10.3390/plants9060740>
9. Tuncay HO, Akalın E, Doğru-Koca A, Eruçar FM, Miski M. Two New *Ferula* (Apiaceae) Species from Central Anatolia: *Ferula turcica* and *Ferula latialata*. *Horticulturae*. 2023; **9**(2):144. <https://doi.org/10.3390/horticulturae9020144>
10. Eruçar FM, Senadeera SPD, Wilson JA, Goncharova E, Beutler JA, Miski M. Novel Cytotoxic Sesquiterpene Coumarin Ethers and Sulfur-Containing Compounds from the Roots of *Ferula turcica*. *Molecules.* 2023; **28**(15): 5733 <https://doi.org/10.3390/molecules28155733>
11. Karavuş ŞN. *Ferula Pisidica Akalın & Miski ve Ferula Divaricata & Kljuykov Türleri Üzerinde Fitokimyasal Araştırmalar*. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, 2024.

12. Duman H, Sağiroğlu M. A new species of *Ferula* (Apiaceae) from South Anatolia, Turkey. *Bot J Lin Soc.* 2005; **147**(3): 357-361. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2005.00360.x>
13. Baysal M. Bazı *Ferula* Uçucu Yağlarının Kimyasal Bileşimi, Biyolojik Aktivite, *In Vitro* Sitotoksikite ve Genotoksikite Yönünden İncelenmesi. Published online 2018. Erişim 5.11.2021 <https://www.proquest.com/docview/2572342217?pq-origsite=gscholar&fromopenview=true&sourcetype=Dissertations%20&%20Theses>
14. Iranshahi M, Sahebkar A, Hosseini ST, Takasaki M, Konoshima T, Tokuda H. Cancer chemopreventive activity of diversin from *Ferula diversivittata* *in vitro* and *in vivo*. *Phytomedicine.* 2010; **17**(3-4): 269-273. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.05.020>
15. Tiwari KC, Majumder R, Bhattacharjee S. Folklore Information from Assam for Family Planning and Birth Control. *Int J Crude Drug Res* 2008; **20**(3): 133-137. <http://dx.doi.org/103109/13880208209055187>
16. Miski M, Mabry TJ, Bohlmann F. Fercoperol, an Unusual Cyclic-Endoperoxynerylol Derivative from *Ferula communis* subsp. *communis*. *J Nat Prod.* 2004; **49**(5): 916-918. <https://doi.org/10.1021/np50047a026>
17. Tuzlacı E. *Türkiye Bitkileri Geleneksel İlaç Rehberi*. İstanbul Tıp Kitabevleri; 2016.
18. Znati M, Zardi-Bergaoui A, Daami-Remadi M, Ben Jannet H. Semi-Synthesis, Antibacterial, Anticholinesterase Activities, and Drug Likeness Properties of New Analogues of Coumarins Isolated from *Ferula lutea* (Poir.) Maire. *Chem Afr.* 2020; **3**: 635-645. <https://doi.org/10.1007/s42250-020-00145-4>
19. Zhou Y, Xin F, Zhang G, Qu H, Yang D, Han X. Recent Advances on Bioactive Constituents in *Ferula*. *Drug Dev Res.* 2017; **78**(7): 321-331. <https://doi.org/10.1002/ddr.21402>
20. Salehi M, Naghavi M, Bahmankar M. A review of *Ferula* species: Biochemical characteristics, pharmaceutical and industrial applications, and suggestions for biotechnologists. *Ind Crops Prod* 2019; **139**: 111511. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111511>
21. Altundag E, Ozturk M. Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia Soc Behav Sci* 2011; **19**: 756-777. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2011.05.195>

22. Razavi SM, Nahar L, Talischi H, Sarker D. Ferulone A and ferulone B: two new coumarin esters from *Ferula orientalis* L. roots. *Nat Prod Res* 2016; **30**(19): 2183-2189. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1155574>
23. Modzelewska A, Sur S, Kumar SK, Khan SR. Sesquiterpenes: Natural Products That Decrease Cancer Growth. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2005; **5**(5): 477-499. <https://doi.org/10.2174/1568011054866973>
24. Aysu T, Küçük MM. Liquefaction of giant fennel (*Ferula orientalis* L.) in supercritical organic solvents: Effects of liquefaction parameters on product yields and character. *J Supercrit Fluids* 2013; **83**, 104-123. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.09.001>
25. Miski M, Mabry TJ, Saya Ö. New Daucane and Germacrane Esters from *Ferula orientalis* var. *orientalis*. *J Nat Prod.* 2004; **50**(5): 829-834. <https://doi.org/10.1021/np50053a009>
26. Sağiroğlu M, Duman H. *Ferula brevipedicellata* and *F. duranii* (Apiaceae), Two New Species from Anatolia, Turkey. 2010; **47**(4): 293-300. <https://doi.org/105735/0850470405>
27. Nurdan Yazıcı Bektaş. *Ferula mervynii* M. Sağiroğlu & H. Duman ve *Ferula orientalis* L. türleri üzerinde fitokimyasal araştırmalar. Doktora tezi, İstanbul Üniversitesi, 2020.
28. Wang XJ, Luo Q, Li T, et al. Origin, evolution, breeding, and omics of Apiaceae: a family of vegetables and medicinal plants. *Hortic Res* 2022; **9**. <https://doi.org/10.1093/hr/uhac076>
29. Zengin G, Sinan KI, Ak G, et al. Chemical profile, antioxidant, antimicrobial, enzyme inhibitory, and cytotoxicity of seven Apiaceae species from Turkey: A comparative study. *Ind Crops Prod* 2020; **153**: 112572. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112572>
30. POWO. Plants of the World Online Kew Science. Plants of the World Online. Facilitated by the Royal Botanic Gardens, Kew. Published on the Internet, Apiaceae. (İnternette) Eylül 2, 2024. Erişim 10.10.2024. <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:30000180-2#synonyms>
31. Önder A, Çınar AS, Yılmaz Sariatlin S, İzgi MN, Çoban T. Evaluation of the Antioxidant Potency of *Seseli* L. Species (Apiaceae). *Turk J Pharm Sci.* 2020; **17**(2): 197. <https://turkjps.org/articles/doi/tjps.galenos.2019.80488>
32. Sağiroğlu M. Türkiye *Ferula* L. (Umbelliferae) Cinsinin Revizyonu., Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, 2005.

33. Mohammadhosseini M, Venditti A, Sarker SD, Nahar L, Akbarzadeh A. The genus *Ferula*: Ethnobotany, phytochemistry and bioactivities – A review. *Ind Crops Prod*. 2019; **129**:350-394. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.12.012>
34. Maslo S. Giant Fennel *Ferula communis* L. (Apiaceae) a New Species in the Flora of Bosnia and Herzegovina. Accessed May 31, 2024. <https://www.researchgate.net/publication/346080470>
35. Yaqoob U, Nawchoo IA. Distribution and Taxonomy of *Ferula* L.: A Review Reproductivity biology, chemical profiling and Biodiversity of MAP of Kashmir Himalaya. *Res Rev J Bot* 2016; **5**(3): 15-23. <https://www.researchgate.net/publication/312590226>
36. Ahmed AA. Sesquiterpene coumarins and sesquiterpenes from *Ferula sinaica*. *Phytochem*. 1999; **50**(1): 109-112. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(98\)00489-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00489-0)
37. Zhou P, Takaishi Y, Duan H, Chen B, Honda G, Itah M ve ark. Coumarins and bicoumarin from *Ferula sumbul*: anti-HIV activity and inhibition of cytokine release. *Phytochem*. 2000; **53**(6): 689-697. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(99\)00554-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(99)00554-3)
38. Li G, Li X, Cao L, Zhang L, Shen L, Zhu J ve ark. Sesquiterpene coumarins from seeds of *Ferula sinkiangensis*. *Fitoterapia*. 2015; **103**: 222-226. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.03.022>
39. Li G, Wang J, Li X, Cao L, Lv N, Chen G et al. Two new sesquiterpene coumarins from the seeds of *Ferula sinkiangensis*. *Phytochem Lett*. 2015; **13**: 123-126. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2015.06.002>
40. Isaka K, Nagatsu A, Ondognii P, Zevgeegin O, Gombosurengyin P, Davgiin K ve ark. Sesquiterpenoid Derivatives from *Ferula ferulioides*. V. *Chem Pharm Bull* 2001; **49**(9): 1072-1076. <https://doi.org/10.1248/cpb.49.1072>
41. Zhang L, Tong X, Zhang J, Huang J, Wang J. DAW22, a natural sesquiterpene coumarin isolated from *Ferula ferulaeoides* (Steud.) Korov. that induces C6 glioma cell apoptosis and endoplasmic reticulum (ER) stress. *Fitoterapia*. 2015; **103**: 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.03.010>
42. Salem SB, Jabrane A, Harzallah-Skhiri F, Jannet HB. New bioactive dihydrofuranocoumarins from the roots of the Tunisian *Ferula lutea* (Poir.) Maire. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; **23**(14): 4248-4252. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.04.081>

43. Ryu SY, Lee CO, Choi SU, Park SH, Kim YS, Kim SK. Anticancer composition comprising sesquiterpenes isolated from *Resina ferulae*. *Google Patents*. Erişim 9.12.2021. <https://patents.google.com/patent/US20040043083A1/en>
44. Abdel-Kader MS, Alqarni MH, Baykan S, Öztürk B, Salkini MAA, Yusufoglu SH ve ark. Ecofriendly Validated RP-HPTLC Method for Simultaneous Determination of the Bioactive Sesquiterpene Coumarins Feselol and Samarcandin in Five *Ferula* Species Using Green Solvents. 2022; **9**(8): 206. <https://doi.org/10.3390/separations9080206>
45. Aldaghi L, Rad A, Arab A, Kasaian J, Iranshahi M, Sadr AS ve ark. *In silico* and *in vitro* evaluation of cytotoxic activities of farnesiferol C and microlobin on MCF-7, HeLa and KYSE cell lines. *Drug Res* 2016; **66** (10): 532-538. <https://doi:10.1055/S-0042-111200/ID/R2016-04-1169-0028/BIB>
46. Iranshahi M, Arfa P, Ramezani M, Jaafari MR, Sadeghian H, Bassarello C ve ark. Sesquiterpene coumarins from *Ferula szowitsiana* and *in vitro* antileishmanial activity of 7-prenyloxy coumarins against promastigotes. *Phytochem.* 2007; **68**(4): 554-561. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.11.002>
47. Dastan D, Salehi P, Ghanati F, Gohari AR, Maroofi H, Alnajjar N. Phytotoxicity and cytotoxicity of disesquiterpene and sesquiterpene coumarins from *Ferula pseudalliacea*. *Ind Crops Prod* 2014; **55**: 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.01.051>
48. Khasanova KI, Eshbakova KA, Turgunov KK, Tashkhodzhaev B, Aisa HA. Ferovinolal, a New Humulane from *Ferula ovina*. *Chem Nat Compd* 2020; **56**(2): 249-253. <https://doi.org/10.1007/s10600-020-02999-z>
49. Khasanova KI, Eshbakova KA, Turgunov KK, Tashkhodzhaev B, Aisa HA. α - and γ -Apienes, Ferovinal, and Ferocin from *Ferula ovina*. *Chem Nat Compd* 2020; **56**(3): 395-399. <https://doi.org/10.1007/s10600-020-03045-8>
50. Iranshahi M, Famili A, Bassarello C, Piacente S, Pizza C. Purification and Structure Elucidation of Compounds from the Roots of *Ferula ovina* Boiss. *J Med Plants*. 2010; **9**(36): 72-80. <http://jmp.ir/article-1-248-en.html>
51. Matin MM, Nakhaeizadeh H, Bahrami AR, Iranshahi M, Arghiani N, Rassouli FB. Ferutinin, an Apoptosis Inducing Terpenoid from *Ferula ovina*. *APJCP* 2014; **15**(5): 2123-2128. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.5.2123>
52. Tosun F, Göger F, Işcan G, Kürkçüoğlu M, Kuran FK, Miski M. Biological Activities of the Fruit Essential Oil, Fruit, and Root Extracts of *Ferula drudeana* Korovin, the Putative

- Anatolian Ecotype of the Silphion Plant. *Plants* 2023; **12**(4): 830. <https://doi.org/10.3390/plants12040830>
53. Alqarni M, Soliman G, A. Salkini M, Alam P, Yusufoglu HS, Baykan S ve ark. The potential aphrodisiac effect of *Ferula drudeana* Korovin extracts and isolated sesquiterpene coumarins in male rats. *Pharmacogn Mag* 2020; **16**(70): 404-409. https://doi.org/10.4103/pm.pm_551_19
 54. Yusufoglu HS, Soliman GA, Abdel-Rahman RF, Abdel-Kader MS, Genaie MA, Bedir E. Antioxidant and antihyperglycemic effects of *Ferula durdeana* and *Ferula huber-morathii* in experimental diabetic rats. *Int J Pharm* 2015; **11**(7): 738-748. <http://scialert.net/qredirect.php?doi=ijp.2015.738.748&linkid=pdf>
 55. Eruçar FM, Kuran FK, Altıparmak Ülbegi G, Özbey S, Karavuş ŞN, Arcan GG ve ark. Sesquiterpene Coumarin Ethers with Selective Cytotoxic Activities from the Roots of *Ferula huber-morathii* Peşmen (Apiaceae) and Unequivocal Determination of the Absolute Stereochemistry of Samarcandin. *Pharmaceuticals* 2023; **16**(6): 792. <https://doi.org/10.3390/ph16060792>
 56. Topdas EF, Sengul M, Taghizadehghalehjoughi A, Hacimuftuoglu A. Neuroprotective Potential and Antioxidant Activity of Various Solvent Extracts and Essential Oil of *Ferula orientalis* L. *JEOPB*. 2020; **23**(1): 121-138. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2020.1729247>
 57. Kartal N, Sokmen M, Tepe B, Daferera D, Polissiou M, Sokmen A. Investigation of the antioxidant properties of *Ferula orientalis* L. using a suitable extraction procedure. *Food Chem* 2007; **100**(2): 584-589. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2005.09.084>
 58. Kızıldaş H, Gören CA, Bingöl Z, Alwasel SH, Gülçin İ. Anticholinergic, Antidiabetic and Antioxidant Activities of *Ferula orientalis* L. Determination of Its Polyphenol Contents by LC-HRMS. *Rec Nat Prod*. 2021; **15**(6): 513-528. <http://doi.org/10.25135/rnp.236.21.02.1983>
 59. Al-Yahya MA, Muhammad I, Mirza HH, El-Feraly FS. Antibacterial constituents from the rhizomes of *Ferula communis*. *Phytother Res* 1998; **12**(5): 335-339. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199808\)12:5%3C335::AID-PTR306%3E3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199808)12:5%3C335::AID-PTR306%3E3.0.CO;2-H)
 60. Poli F, Appendino G, Sacchetti G, Ballero M, Maggiano N, Ranelletti FO. Antiproliferative effects of daucane esters from *Ferula communis* and *F. arrigonii* on

- human colon cancer cell lines. *Phytother Res* 2005; **19**(2): 152-157. <https://doi.org/10.1002/ptr.1443>
61. Macrì R, Maiuolo J, Scarano F, Musolino V, Fregola A, Gliozzi M ve ark. Evaluation of the Potential Beneficial Effects of *Ferula communis* L. Extract Supplementation in Postmenopausal Discomfort. *Nutrients* 2024; **16**(16): 2651. <https://doi.org/10.3390/nu16162651>
 62. Appendino G, Tagliapietra S, Gariboldi P, Mario Nano G, Picci V. ω-Oxygenated prenylated coumarins from *Ferula communis*. *Phytochemistry*. 1988; **27**(11): 3619-3624. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(88\)80778-7](https://doi.org/10.1016/0031-9422(88)80778-7)
 63. Appendino G, Tagliapietra S, Nano GM, Picci V. Ferprenin, a prenylated coumarin from *Ferula communis*. *Phytochem*. 1988; **27**(3): 944-946. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(88\)84130-X](https://doi.org/10.1016/0031-9422(88)84130-X)
 64. Nouioura G, El fadili M, El Barnossi A, Loukili EH, Laaroussi H, Bouhrim M ve ark. 1- Comprehensive analysis of different solvent extracts of *Ferula communis* L. fruit reveals phenolic compounds and their biological properties via in vitro and in silico assays. *Sci Rep* 2024; **14**(1): 1-19. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59087-3>
 65. Kavaz D, Faraj R El. Investigation of composition, antioxidant, antimicrobial and cytotoxic characteristics from *Juniperus sabina* and *Ferula communis* extracts. *Sci Rep* 2023; **13**(1): 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34281-x>
 66. Appendino G, Tagliapietra S, Paglino L, Nano GM, Monti D, Ppicci V. Sesquiterpenoid esters from the fruits of *Ferula communis*. *Phytochem* 1990; **29**(5): 1481-1484. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(90\)80105-P](https://doi.org/10.1016/0031-9422(90)80105-P)
 67. Miski M, Mabry TJ. Daucane esters from *Ferula communis* subsp. *communis*. *Phytochem* 1985; **24**(8): 1735-1741. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)82543-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)82543-1)
 68. Miski M, Mabry TJ. New daucane esters from *Ferula tingitana*. *J Nat Prod*. 1986; **49**(4): 657-660. <https://doi.org/10.1021/np50046a016>
 69. Miski M, Ulubelen A, Lee E, Mabry TJ. Sesquiterpene-coumarin ethers of *Ferula tingitana*. *J Nat Prod*. 1985; **48**(2): 326-327. <https://doi.org/10.1021/np50038a024>
 70. Miski M, Ulubelen A, Mabry TJ, Watson WH, Vickovic I, Holub M. A New sesquiterpene ester from *Ferula tingitana*. *Tetrahedron* 1984; **40**(24): 5197-5201. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91270-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91270-0)

71. Iranshahi M, Kalategi F, Rezaee R, et al. Cancer chemopreventive activity of terpenoid coumarins from *Ferula* species. *Planta Med* 2008; **74**(2): 147-150. <https://doi.org/10.1055/S-2008-1034293/BIB>
72. Jabrane A, Jannet H Ben, Mighri Z, Mirjolet JF, Duchamp O, Harzallah-Skhiri F ve ark. Two New Sesquiterpene Derivatives from the Tunisian Endemic *Ferula tunetana* Pom. *Chem Biodivers* 2010; **7**(2): 392-399. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200900025>
73. Miski M, Jakupovic J. Daucane esters from *Ferula rigidula*. *Phytochem* 1990; **29**(1): 173-178. [https://doi.org/10.1016/0031-9422\(90\)89032-5](https://doi.org/10.1016/0031-9422(90)89032-5)
74. İduğ Tuğba. *Ferula rigidula* DC. ve *Ferula Parva* Freyn&Bornm. Türleri Üzerinde Fitokimyasal Araştırmalar. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, 2016.
75. Zengin G, Uysal A, Diuzheva A, Gunes E, Jekő J, Cziáky Z ve ark. Characterization of phytochemical components of *Ferula halophila* extracts using HPLC-MS/MS and their pharmacological potentials: a multi-functional insight. *J Pharm Biomed Anal.* 2018; **160**: 374-382. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.08.020>
76. Kuran FK, Altıparmak Ülbegi G, Arcan GG, Eruçar FM, Karavuş ŞN, Aksoy Sağırlı P ve ark. Sesquiterpene Coumarins, Chromones, and Acetophenone Derivatives with Selective Cytotoxicities from the Roots of *Ferula caspica* M. Bieb. (Apiaceae). *Pharmaceuticals* 2024; **17**(10): 1254. <https://doi.org/10.3390/ph17101254>
77. Arjmand Z, Hamburger M, Dastan D. Isolation and purification of terpenoid compounds from *Ferula haussknechtii* and evaluation of their antibacterial effects. *Nat Prod Res.* 2023; **37**(10): 1617-1624. <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2103558>
78. Miski M, Mabry TJ, Saya O. Apiene Esters from *Ferula Haussknechtii*. *Phytochem* 1987, **26**(6): 1733-1737. https://www.academia.edu/download/48005133/s0031-9422_2800_2982278-520160812-18262-lq9q35.pdf
79. Alkhatib R, Hennebelle T, Joha S, Idziorek, T, Preudhomme C, Quesnel B ve ark. Activity of elaeochytrin A from *Ferula elaeochytris* on leukemia cell lines. *Phytochem* 2008; **69**(17): 2979-2983. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.09.019>
80. Eser N, Yoldas A. Identification of heat-resistant chemical components of *Ferula elaeochytris* root extracts by gas chromatographymass spectrometry. *Trop J Pharm. Res* 2019; **18**(1): 55-60. <https://doi:10.4314/TJPR.V18I1.9>
81. Miski M, Ulubelen A, Mabry TJ. Six sesquiterpene alcohol esters from *Ferula elaeochytris*. *Phytochem* 1983; **22**(10): 2231-2233. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)80153-3](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)80153-3)

82. Alkhatib R, Hennebelle T, Joha S, Roumy V, Güzel Y, Biabiany M ve ark. Humulane and germacrane sesquiterpenes from *Ferula lycia*. *J Nat Prod*. 2010; **73**(4): 780-783. <https://doi.org/10.1021/np900827a>
83. Al-Ja'Fari AH, Vila R, Freixa B, Tomi F, Casanova J, Costa J ve ark. Composition and antifungal activity of the essential oil from the rhizome and roots of *Ferula hermonis*. *Phytochem* 2011; **72**(11-12): 1406-1413. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.04.013>
84. Zanolì P, Rivasi M, Zavatti M, Brusiani F, Vezzalini F, Baraldi M. Activity of single components of *Ferula hermonis* on male rat sexual behavior. *Int J Impot Res* 2005; **17**(6): 513-518. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3901346>
85. Maiuolo J, Miceli N, Davì F, Bava I, Tucci L, Ragusa S ve ark. *Ferula communis* Root Extract: *In Vitro* Evaluation of the Potential Additive Effect with Chemotherapy Tamoxifen in Breast Cancer (MCF-7) Cells Part II. *Plants* 2023; **12**(5): 1194. <https://doi.org/10.3390/plants12051194>
86. Gholami O, Jeddi-Tehrani M, Iranshahi M, Zarnani AH, Ziai SA. Umbelliprenin from *Ferula szowitsiana* Activates both Intrinsic and Extrinsic Pathways of Apoptosis in Jurkat T-CLL cell line. *Iran J Pharm Res*. 2013;**12** (3): 371. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2013.1341>
87. Baykan S, Aydoğan F, Oztürk MB, Debelec-Butuner B, Yengin C, Oztürk B. Ferutinin content and cytotoxic effects of various *Ferula* L. species on prostate cancer (PC-3) cell line. *J Res Pharm* 2020; **1**(24): 142-149. <https://doi.org/10.35333/jrp.2020.120>
88. Deveci E, Çayan GT, Karakurt S, Duru ME. Anti-Colorectal Cancer Effects of Medicinal Plants: *Euphorbia helioscopia*, *Ferula elaeochytris*, and *Sideritis albiflora*. *Commagene J Biol*. 2021; **5**(1): 73-77. <https://doi.org/10.31594/commagene.907949>
89. Zucca P, Sanjust E, Loi M, Sollai F, Ballero M, Pintus M ve ark. Isolation and characterization of polyphenol oxidase from Sardinian poisonous and non-poisonous chemotypes of *Ferula communis* (L.). *Phytochem* 2013; **90**: 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.02.019>
90. Louvet MS, Gault G, Lefebvre S, et al. Comparative inhibitory effect of prenylated coumarins, ferulenol and ferprenin, contained in the 'poisonous chemotype' of *Ferula communis* on mammal liver microsomal VKORC1 activity. *Phytochem* 2015; **118**: 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.08.012>

91. Mamoci E, Cavoski I, Simeone V, Mondelli D, Al-Bitar L, Caboni P. Chemical Composition and In Vitro Activity of Plant Extracts from *Ferula communis* and *Dittrichia viscosa* against Postharvest Fungi. *Molecules* 2011; **16**(3): 2609-2625. <https://doi.org/10.3390/molecules16032609>
92. Appendino G, Mercalli E, Fuzzati N, Arnoldi L, Stavri M, Gibbons S ve ark. Antimycobacterial coumarins from the Sardinian giant fennel (*Ferula communis*). *J Nat Prod* 2004; **67**(12): 2108-2110. <https://doi.org/10.1021/np049706n>
93. Karakaya S, Yuca H, Yılmaz G, et al. Phytochemical screening, biological evaluation, anatomical, and morphological investigation of *Ferula tingitana* L. (Apiaceae). *Protoplasma*. 2023; **260**(6): 1581-1601. <https://doi.org/10.1007/s00709-023-01874-2>
94. Baldemir A, Cofikun M, Yıldız S. Antimicrobial Activity of *Ferula halophila* Pesmen. *FABAD J Pharm Sci* 2006; **31**(2): 57.
95. Doğan HH, Duman R. The Anti-HRSV Activity of *Ferula halophila* Peşmen Aqueous and Methanol Extract by MTT Assay. *Trak Univ J Nat Sci* 2021; **22**(1): 43-48. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1328792>
96. Tüfekci EF, Alkateeb A, Akar S, Çorum O, Altunoğlu YÇ, Baloğlu MC ve ark. Antimicrobial and anti-quorum sensing activities of giant fennel (*Ferula elaeochytris* Korovin) from the Hatay region. *Eurasian J Vet Sci* 2020; **36**(3): 214-220. <https://hdl.handle.net/20.500.12395/46213>
97. Odabaş Köse E, Aktaş Ö, Deniz G, Sarıkürkçü C. Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activity of essential oil of endemic *Ferula lycia* Boiss. *J Med Plants Res* 2010; **4**(17): 1698-1703.
98. Tayeboon GS, Tavakoli F, Hassani S, Khanavi M, Sabzevari O, Ostad SN. Effects of *Cymbopogon citratus* and *Ferula assa-foetida* extracts on glutamate-induced neurotoxicity. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2013; **49**(9): 706-715. <https://doi.org/10.1007/s11626-013-9656-7>
99. Yoshino Y, Tanaka N, Tsuji D, Itoh K, Kashiwada Y. Communiferulins, farnesylated coumarins from the roots of *Ferula communis* and their anti-neuroinflammatory activity. *J Nat Med* 2023; **77**(1): 173-179. <https://doi.org/10.1007/s11418-022-01657-8>
100. Kahraman Ç, Baysal İ, Çankaya İ, Göger F, Kirimer N, Akdemir Z. Acetylcholinesterase inhibitory activities and LC-MS analysis of the antioxidant *Ferula caspica* M. Bieb. and *F. halophila* Pesmen extracts. *J Res Pharm* 2019; **23**(3): 543-551. <http://doi.org/10.12991/jrp.2019.161>

101. Babaei F, Ebadi A, Dastan D. *Ferula haussknechtii* Inhibits Acetylcholinesterase: *In-Vitro* and *In-Silico* Studies. *ChemistrySelect*. 2023; **8**(44). <https://doi.org/10.1002/slct.202302900>
102. Feyzi N, Ebadi A, Dastan D. Chingim from *Ferula haussknechtii* as AChE inhibitor and confirmation of the absolute configuration. *J Biomol Struct Dyn* 2023, 1-10. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2294176>
103. Deveci E, Tel-çayan G, Duru ME. Phenolic profile, antioxidant, anticholinesterase, and anti-tyrosinase activities of the various extracts of *Ferula elaeochytris* and *Sideritis stricta*. *Int J Food Prop* 2018; **21**(1): 771-783. <https://doi.org/10.1080/10942912.2018.1431660>
104. Karakaya S, Koca M, Sytar O, Duman H. Determination of natural phenolic compounds of *Ferula longipedunculata* Peşmen and assessment their antioxidant and anticholinesterase potentials. *Nat Prod Res* 2021; **35**(10): 1654-1656. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1619728>
105. Deniz GY, Laloglu E, Koc K, Geyikoglu F. Hepatoprotective potential of *Ferula communis* extract for carbon tetrachloride induced hepatotoxicity and oxidative damage in rats. *Biotec & Histochem* 2019; **94**(5): 334-340. <https://doi.org/10.1080/10520295.2019.1566831>
106. Yıldız F, Güngör M, Sezginer P, Aksak T. A histological examination of the effects of *Ferula elaeochytris* extract on kidney and liver tissues in myoglobinuric acute renal failure. *Biotec & Histochem* 2024; **99**(3): 103-112. <https://doi.org/10.1080/10520295.2024.2323973>
107. Macri R, Bava I, Scarano F, Mollace R, Musolino V, Gliozzi M ve ark. In Vitro Evaluation of Ferutinin Rich-*Ferula communis* L., ssp. *glauc*a, Root Extract on Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: Antioxidant Properties and Cell Cycle Modulation. *Int J Mol Sci*. 2023; **24**(16): 12735. <https://doi.org/10.3390/ijms241612735>
108. Rahali FZ, Kefi S, Bettaieb Rebey I, Hamdaoui G, Tabart J, Kevers C ve ark. Phytochemical composition and antioxidant activities of different aerial parts extracts of *Ferula communis* L. *Plant Biosystems – Int J Deal Asp Plant Bio* 2019; **153**(2): 213-221. <https://doi.org/10.1080/11263504.2018.1461696>
109. Erman F, Turkoglu S. Chemical Composition of Essential Oils, Biological and Antioxidant Activities of *Ferula orientalis* Growing in Erzurum. *FEB* 2021; **30**(02): 1424-1433.

110. Uyar A, Yaman T, Keles OF, Alkan, E. E., Demir, A., Celik, I ve ark. Reduction of hepatorenal and pancreatic damage by *Ferula elaeochytris* extract in STZ induced diabetic rats. *Biotech & Histochem* 2021; **96**(1): 28-40. <https://doi.org/10.1080/10520295.2020.1753239>
111. Göçeri A, Demirtaş İ, Alma MH, Adem Ş, Kasra ZA, Gül F ve ark. Investigation on chemical composition, antioxidant activity and SARS-CoV-2 nucleocapsid protein of endemic *Ferula longipedunculata* Peşmen. *Grasas y Aceites*. 2022; **73**(1): 450-463. <https://doi.org/10.3989/gya.0107211>
112. Soltani F, Mosaffa F, Iranshahi M, Karimi G, Malekaneh M, Haghighi F ve ark. Auraptene from *Ferula szowitsiana* protects human peripheral lymphocytes against oxidative stress. *Phyto Res* 2010; **24**(1): 85-89. <https://doi.org/10.1002/ptr.2874>
113. Belhan S, Çibuk S, Kömüroğlu AU, Altındağ F, Değer Y. Evaluation of the Effect of *Ferula rigidula* Extract on Sperm Parameters, Antioxidant Parameters and Testicular Structure in Male Rats in Experimental Diabetic Condition. *Van Veterinary Journal*. 2023; **34**(2): 119-125. <https://doi.org/10.36483/vanvetj.1255832>
114. Raafat K, El-Lakany A. Acute and subchronic in-vivo effects of *Ferula hermonis* L. and *Sambucus nigra* L. and their potential active isolates in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *BMC Comp Alt Med.*, 2015; **15**(1): 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0780-7>
115. Eser N, Buyuknacar HS, Cimentepe OO, Gocmen C, Ucar Y, Erdogan S ve ark. The effect of *Ferula elaeochytris* root extract on erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rat. *Int J Imp* 2019; **32**(2): 186-194. <https://doi.org/10.1038/s41443-019-0137-8>
116. Eser N, Yoldaş A, Yigin A, Yumusak N, Bozkurt AS, Kokbas U ve ark. The protective effect of *Ferula elaeochytris* on age-related erectile dysfunction. *J Ethnopharm.* 2020; **258**: 112921. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112921>
117. Sattar Z, Iranshahi M. Phytochemistry and Pharmacology of *Ferula hermonis* Boiss- A Review. *Drug Res* 2017; **67**(8): 437-446. <https://doi.org/10.1055/s-0043-109100>
118. Maiuolo J, Musolino V, Guarnieri L, Macrì R, Coppoletta AR, Cardamone A ve ark. *Ferula communis* L. (Apiaceae) Root Acetone-Water Extract: Phytochemical Analysis, Cytotoxicity and In Vitro Evaluation of Estrogenic Properties. *Plants* 2022; **11**(15): 1905. <https://doi.org/10.3390/plants11151905>

119. El Sayed AM, Ghwaji W El, M.youseif Z, El-Deeb KS, Elsayed AM. Fertility control impact of the aerial parts *Ferula tingitana* L. via alteration of hypothalamic-pituitary-gonadal axis responses of female Wistar rats. *JJPS* 2022; **15**(1): 14-24. <https://doi.org/10.35516/jjps.v15i1.285>
120. Boghrati Z, Iranshahi M. *Ferula* species: A rich source of antimicrobial compounds. *J Herb Med.* 2019; **16**: 100244. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2018.10.009>
121. Salim M, Necattin T. A survey on wild plants with ethnobotanical use in the Bahçe and Hasanbeyli districts of Osmaniye, Turkey. *GSCBPS.* 2018; 05(03): 28-35. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2018.5.3.0133>
122. Kürkçüoğlu M, Işcan G, Tosun F, Miski M. Biological activity and chemical composition of the essential oil from the fruits of *Ferula halophila* Peşmen. *Acta Pharm Sci* 2023; **61**(1): 81-90. <http://doi.org/10.23893/1307-2080.aps6106>
123. Iqbal SMS. Efficacy of *Ferula caspica* Dried Sap by Extracting its Essential Oil Against the Clinical Yeast Isolates of *Candida Albicans*. *AJP* 2020; **14**(03). <https://doi.org/10.22377/ajp.v14i03.3690>
124. Işcan G, Kürkçüoğlu M, Tosun F, Miski M. Biological activity and chemical composition of the essential oil from the fruits of *Ferula rigidula* Fisch. ex DC. *Acta Pharm Sci* 2023; **61**(3): 257-268. <https://doi.org/10.23893/1307-2080.APS6117>
125. Danton O, Uslu N, Figueredo G, Doğu S, Özcan MM. Chemical composition of essential oil of endemic *Ferula parva* Freyn & Bornm. *J Agroaliment Processes Technol* 2019; **25**(1): 21-23. <http://journal-of-agroalimentary.ro>
126. Ghafoor K, Doğu S, Mohamed Ahmed IA, Fadimu GJ, Geçgel Ü, Al Juhaimi F ve ark. Effect of some plant species on fatty acid composition and mineral contents of *Ferulago*, *Prangos*, *Ferula*, and *Marrubium* seed and oils. *J Food Process Preserv* 2019; **43**(5):e13939. <https://doi.org/10.1111/jfpp.13939>
127. Akhzari D, Saadatfar A. Growth, Phytoremediation Potency and Essential Oil Component of *Ferula haussknechtii* H.Wolff ex Rech.f. Grown Under Lead Stress Condition. *J of Rang Sci* 2019; **9**(4): 392-400. <http://www.rangeland.ir/>
128. Arjmand Z, Dastan D. Chemical characterization and biological activity of essential oils from the aerial part and root of *Ferula haussknechtii*. *Flavour Fragr J.* 2020; **35**(1): 114-123. <https://doi.org/10.1002/ffj.3544>
129. Başer KHC, Özek T, Demirci B, Kürkçüoğlu M, Aytaç Z., Duman H. Composition of the essential oils of *Zosima absinthifolia* (Vent.) Link and *Ferula elaeochytris* Korovin from

- Turkey. *Flavour Fragr J.* 2000; **15**: 371-372. [https://doi.org/10.1002/1099-1026\(200011/12\)15:6%3C371::AID-FFJ919%3E3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1099-1026(200011/12)15:6%3C371::AID-FFJ919%3E3.0.CO;2-Z)
130. Deveci E, Tel-Çayan G, Duru ME. Essential Oil Composition, Antioxidant, Anticholinesterase and Anti-tyrosinase Activities of Two Turkish Plant Species: *Ferula elaeochytris* and *Sideritis stricta*. *Nat Prod Commun* 2018; **13**(1): 101-114. <https://doi.org/10.1177/1934578X1801300130>
 131. Kazemi M, Mousavi E, Kharestani H. Chemical compositions and antimicrobial activities of essential oils of *Varthemia persica*, *Foeniculum vulgare* and *Ferula lycia*. Erişim: 06.12.2024, <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20133152321>
 132. İnanan BE, Acar Ü, İnanan T. Effects of dietary *Ferula elaeochytris* root powder concentrations on haematology, serum biochemical parameters, spermatozoa parameters, and oxidative status in tissues of males goldfish (*Carassius auratus*). *Aquaculture* 2021; **544**: 737087. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.737087>
 133. WHO. Global Tuberculosis Report. Global Tuberculosis Report 2021. Published online 2021. <http://Apps.Who.Int/Bookorders>.
 134. WHO. Global Tuberculosis Report. Global Tuberculosis Report 2018. Published online 2018. Erişim 01.03.2022. <http://apps.who.int/bookorders>.
 135. Grzelak EM, Choules MP, Gao W, Cai G, Wan B, Wang Y ve ark. Strategies in anti-*Mycobacterium tuberculosis* drug discovery based on phenotypic screening. *J Antibiot* 2019; **72**(10): 719-728. <https://doi.org/10.1038/s41429-019-0205-9>
 136. Elnaas AR, Grice D, Han J, Feng Y, Capua AD, Mak T ve ark. Discovery of a Natural Product That Binds to the *Mycobacterium tuberculosis* Protein Rv1466 Using Native Mass Spectrometry. *Molecules* 2020; **25**(10): 2384. <https://doi.org/10.3390/molecules25102384>
 137. Huang M, Lu JJ, Huang MQ, Bao JL, Chen XP, Wang YT. Terpenoids: natural products for cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; **21**(12): 1801-1818. <http://dx.doi.org/10.1517/135437842012727395>
 138. Huang MY, Zhang L Le, Ding J, Lu JJ. Anticancer drug discovery from Chinese medicinal herbs. *Chin Med (UK)*. 2018; **13**(1): 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0192-y>
 139. Sansinenea E, Ortiz A. Antitubercular Natural Terpenoids: Recent Developments and Syntheses. *Curr Org Synth* 2014; **11**(4): 545-591. <https://doi.org/10.2174/1570179411666140321180629>

140. Friesen JB, Pauli GF. G.U.E.S.S.—A Generally Useful Estimate of Solvent Systems for CCC. *J Liq Chromatogr Relat Technol* 2005; **28**(17): 2777-2806. <https://doi.org/10.1080/10826070500225234>
141. Choules MP, Bisson J, Gao W, et al. Quality Control of Therapeutic Peptides by ¹H NMR HiFSA Sequencing. *JOC* 2019; **84**(6): 3055-3073. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02704>
142. Napolitano JG, Lankin DC, Graf TN, Friesen JB, Chen SN, McAlpine JB ve ark. HiFSA fingerprinting applied to isomers with near-identical NMR Spectra: The silybin/isosilybin case. *JOC* 2013; **78**(7): 2827-2839. <https://doi.org/10.1021/jo302720h>
143. Golovina LA, Nikonoc GK. Esters of *Ferula ceratophylla*. *Chem Nat Compd* 1977; (5): 591-592. <https://doi.org/10.1007/BF00569608>
144. 112-80-1 Substance Detail | CAS SciFinder. Accessed February 14, 2025. <https://3abc683ede62313a450b02ba8ce76409f65dc8b6.vetisonline.com/searchDetail/substance/67af8b87c034190eced3685e/substanceDetails>

HAM VERİLER

Tezde bahsi geçen maddelere ait ham veriler ‘Bulgular’ başlığı altında detaylı olarak verilmiştir.



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

FERULA BREVIPEDICELLATA VE FERULA ORIENTALIS TÜRLERİ ÜZERİNDE FİTOKİMYASAL ARAŞTIRMALAR

ORJİNALLİK RAPORU

% 16	% 12	% 12	% 5
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.researchgate.net	%2
	İnternet Kaynağı	
2	acikbilim.yok.gov.tr	%2
	İnternet Kaynağı	
3	www.dfa.uem.br	%1
	İnternet Kaynağı	
4	www.ncbi.nlm.nih.gov	%1
	İnternet Kaynağı	
5	dergipark.org.tr	<%1
	İnternet Kaynağı	
6	Submitted to Yakın Doğu Üniversitesi	<%1
	Öğrenci Ödevi	
7	avesis.istanbul.edu.tr	<%1
	İnternet Kaynağı	
8	hdl.handle.net	<%1
	İnternet Kaynağı	
9	Submitted to Istanbul University	<%1
	Öğrenci Ödevi	
10	acikerisim.sakarya.edu.tr	<%1
	İnternet Kaynağı	
11	www.mdpi.com	<%1
	İnternet Kaynağı	