



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

**DOKTORA
TEZİ**

**HALK ARASINDA HEMOROİDE KARŞI KULLANILAN
SOLANUM MELONGENA L. BİTKİSİ ÜZERİNDE
FARMAKOĞNOZİK ARAŞTIRMALAR**

CEYLAN DÖNMEZ

FARMAKOĞNOZİ ANABİLİM DALI

HAZİRAN 2019



**HALK ARASINDA HEMOROİDE KARŞI KULLANILAN *SOLANUM
MELONGENA* L. BİTKİSİ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK
ARAŞTIRMALAR**

Ceylan DÖNMEZ

**DOKTORA TEZİ
FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

HAZİRAN 2019

Ceylan DÖNMEZ tarafından hazırlanan "HALK ARASINDA HEMOROİDE KARŞI KULLANILAN *SOLANUM MELONGENA* L. BİTKİSİ ÜZERİNDE FARMAKOGNOZİK ARAŞTIRMALAR" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Gazi Üniversitesi Farmakognozi Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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



İkinci Danışman : Doç. Dr. Hatice Yasemin BALABAN

Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

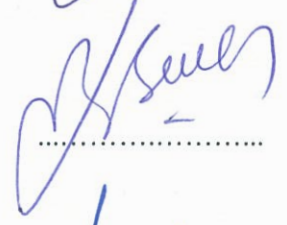
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~



Başkan : Prof. Dr. Bilge ŞENER

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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



Üye : Prof. Dr. Funda Nuray YALÇIN

Farmakognozi Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi

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



Üye : Prof. Dr. Esra AKKOL

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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



Üye : Prof. Dr. Didem DELİORMAN ORHAN

Farmakognozi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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



Üye : Prof. Dr. Nazım ŞEKEROĞLU

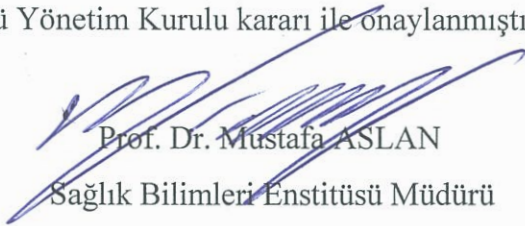
Gıda Teknolojileri Anabilim Dalı, Kilis 7 Aralık Üniversitesi

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



Tez Savunma Tarihi: 27/06/2019

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


Prof. Dr. Mustafa ASLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

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

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

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


Ceylan DÖNMEZ
27/06/2019

HALK ARASINDA HEMOROİDE KARŞI KULLANILAN *SOLANUM MELONGENA* L. BİTKİSİ ÜZERİNDE FARMAKOĞNOZİK ARAŞTIRMALAR

(Doktora Tezi)

Ceylan DÖNMEZ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Haziran 2019

ÖZET

Özellikle Güneydoğu, Doğu ve İç Anadolu bölgeleri başta olmak üzere Türkiye’de konstipasyon, diyare, spazm, ülser, karın ağrısı ve hemoroit gibi gastrointestinal problemler yaygın şekilde görülmektedir. Türkiye’de basur olarak bilinen hemoroit bir anal kanal hastalığıdır. Uygun olmayan beslenme alışkanlığı ve sedanter yaşam gastrointestinal rahatsızlıkların en önemli sebeplerindendir. Yaşam tarzını değiştirmekte zorlanan ve ameliyat olmaktan kaçınan kişiler doğal yollara özellikle de bitkilerle tedaviye başvurmaktadır. İnsanlar eskiden beri hemoroidi iyileştirmede birçok bitki kullanmıştır. Bu çalışmada geleneksel kullanıma sahip hemoroidi önleyici amaçla halk ilacı olarak kullanılan bitkilerden *Solanum melongena* L.’nın bilimsel açıdan incelenmesi amaçlanmıştır. *In vivo* hemoroit modeli oluşturulmuş ve ilk kez hem dahilen hem de haricen uygulama ile bitkinin aktivitesi değerlendirilmiştir ayrıca etki mekanizmasına ışık tutabilmek açısından *in vivo* antienflamatuvar çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Hem oral hem de topikal tedavi kontrolle kıyaslandığında, istatistiksel olarak önemli sonuçlar elde edilmiştir. Kapiller permeabilite sonuçlarında, 500 mg/kg dozda verilen bitki ekstresi % 29,9 inhibisyon göstermiştir. Serum VEGF ve TNF- α düzeyleri topikal uygulama yapılan grupta $269,56 \pm 2,60$ ng/L ve $176,93 \pm 1,00$ ng/L, oral 250 mg/kg ekstre uygulanan grupta $289,17 \pm 3,99$ ng/L ve $164,48 \pm 0,81$ ng/L olarak belirlenmiştir. 500 mg/kg’lık bir dozda, $272,51 \pm 4,17$ ng/L ve $149,47 \pm 3,20$ ng/L olarak belirlenmiştir. Histolojik sonuçlarda, topikal tedavide ödem ve vaskülarizasyonda azalma ve epitel doku hasarında düzelme daha fazla görülmüş ve histopatolojik olarak krem formülasyonu hemoroit tedavisinde daha etkili bulunmuştur. Etki mekanizmasını açıklamak için tüm parametreler birlikte değerlendirilmiştir. Hem kapiller permeabilitenin hem de antienflamatuvar yolların belirli bir düzeyde etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bileşik/ler belirlenmiştir. Ayrıca, ülkemizin yerel bitkisel antihemoroidal formülasyonunun oluşturulmasında adımlar atılması amaçlanmıştır.

Bilim Kodu : 1017
Anahtar Kelimeler : Hemoroit, *Solanum melongena* L., Solanaceae, *in vivo*, antienflamatuvar
Sayfa Adedi : 162
Danışman : Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN
İkinci Danışman : Doç. Dr. H. Yasemin BALABAN

PHARMACOGNOSIC RESEARCHES ON *SOLANUM MELONGENA* L. USED AGAINST HEMORRHOID AS FOLK REMEDY

(Ph. D. Thesis)

Ceylan DÖNMEZ

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

June 2019

ABSTRACT

Gastrointestinal problems such as constipation, diarrhea, spasm, ulcer, stomach pain and hemorrhoid are seen widely especially in Southeast, Eastern and Central Anatolia regions, in Turkey. Hemorrhoid is an anal canal disease, known as "basur" in Turkey. Poor eating habits and sedentary lifestyle are the most important causes of diseases. People who do not prefer neither to change life style nor to be operated, apply herbal remedies. Humans have used more plants as a folk medicine to treatment hemorrhoid anciently. In this study, our aim is to investigate the clinical use of *Solanum melongena* L. from plants as folk medicine used for the purpose of preventing hemorrhoids in traditional medicine. The *in vivo* hemorrhoid model has been established in our country, and the activity of a plant was evaluated by both internal and external application for the first time. In addition, *in vivo* anti-inflammatory studies were carried out in order to shed light on the activity mechanism. When compared with control groups in both oral and topical treatment, statistically significant results were obtained. In capillary permeability results, the plant extract given at 500 mg/kg dose showed 29,9 % inhibition. Serum VEGF and TNF- α levels were $269,56 \pm 2,60$ ng/L and $176,93 \pm 1,00$ ng/L in the topical group and $289,17 \pm 3,99$ ng/L and $164,48 \pm 0,81$ ng/L at the dose of 250 mg/kg in the oral group. At a dose of 500 mg/kg, it was determined as $272,51 \pm 4,17$ ng/L and $149,47 \pm 3,20$ ng/L. In histological results, reduction in edema and vascularization and improvement in epithelial tissue damage were found more in topical treatment and histopathologically, cream formulation was more effective in treatment of hemorrhoid. All parameters were evaluated together to elucidate the mechanism of action. It concluded that both capillary permeability and anti-inflammatory pathways were both effective at a certain level. The compounds/s were determined. In addition, it is aimed to take steps in the formation of the local herbal antihemoroidal formulation of our country.

Science Code	: 1017
Key Words	: Hemorrhoid, <i>Solanum melongena</i> L., Solanaceae, <i>in vivo</i> , antiinflammatory
Page Number	: 162
Supervisor	: Assoc. Prof. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN
Co-Supervisor	: Assoc. Prof. Dr. H. Yasemin BALABAN

TEŞEKKÜR

Hem çalışma hem de sosyal hayatımda her daim yanımda hissettiğim, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve bilgi birikimi ile rehberlik eden ve ömür boyu iletişimimi sürdüreceğim saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Ufuk KOCA ÇALIŞKAN'a,

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanlığı'na ve her konuda desteğini esirgemeyen anabilim dalı öğretim üyelerine,

Tez çalışmalarım sırasında her zaman yardımcı olan, sabırla her soruma cevap veren hocalarım Prof. Dr. Esra AKKOL ve Prof. Dr. Funda Nuray YALÇIN'a, ikinci danışmanım Doç. Dr. H. Yasemin BALABAN'a,

Laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı iyi ki tanıdım dediğim çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Hasya Nazlı EKİN'e, Arş. Gör. Dr. Mert İLHAN'a ve Arş. Gör. Sıla GÜLBAĞ PINAR'a,

Maddi imkânlarından faydalandığım Gazi Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) ve Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) Birimi (Proje kodu: BAP–02/2016–03)'ne,

Hayatım boyunca fedakarlığın ne demek olduğunu her hareketiyle bana gösteren ve öğreten canım annem ve babama, her zaman yanımda olan canım aileme ve benim en güzel yanımda hayat arkadaşım H. Yasin Dönmez'e teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xiii
HARİTALARIN LİSTESİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hemoroit Nedir?	3
2.1.1. Hemoroidin epidemiyolojisi	3
2.1.2. Hemoroidin oluşumu	5
2.1.3. Hemoroidin klinik belirtileri.....	8
2.1.4. Hemoroit tedavisinde kullanılan yöntemler	9
2.2. Botanik Bölüm.....	18
2.2.1. Solanaceae familyası	18
2.2.2. <i>Solanum</i> cinsi	18
2.2.3. <i>Solanum melongena</i> L.	20
2.3. Kimyasal Bölüm	26
2.3.1. <i>Solanum</i> türleri üzerinde yapılmış fitokimyasal çalışmalar	26
2.4. Kullanılış ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları	56
2.4.1. <i>Solanum</i> türlerinin etnobotanik kullanımları	56
2.4.2. <i>S. melongena</i> üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları	57

Sayfa

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	67
3.1. Gereç.....	67
3.1.1. Bitki materyali.....	67
3.1.2. Kimyasal ve sarf malzemeler	68
3.1.3. Cihazlar	68
3.1.4. Deney hayvanları	68
3.2. Yöntem.....	69
3.2.1. Kimyasal çalışmalar.....	69
3.2.2. <i>In vivo</i> biyolojik aktivite çalışmaları	79
4. BULGULAR	89
4.1. Kimyasal Çalışma Bulguları	89
4.1.1. Ekstraksiyon verim hesabı.....	89
4.1.2. Fitokimyasal analiz ve yapı tayini çalışma bulguları	89
4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları Bulguları.....	117
4.2.1. Dahilen antihemoroidal aktivite bulguları.....	117
4.2.2. Haricen antihemoroidal aktivite bulguları.....	119
4.2.3. Histopatolojik bulgular	121
4.2.4. Antienflamatuvar aktivite bulguları	125
5. TARTIŞMA	127
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	131
KAYNAKLAR	133
EKLER.....	153
EK-1. Etik kurul onay formu	154
EK-2. Etik kurul onay formu düzeltme dilekçesi	155
ÖZGEÇMİŞ	156

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. 2013, 2016 ve 2017 yılı dünyadaki ilk 6 ülkeye ait patlıcan üretimi	25
Çizelge 2.2. 2015 yılı Türkiye’de bölgesel patlıcan üretimi	25
Çizelge 2.3. <i>Solanum</i> türlerinde bulunan alkaloit türevleri	27
Çizelge 2.4. <i>Solanum</i> türlerinde bulunan antosiyanin türevleri.....	30
Çizelge 2.5. <i>Solanum</i> türlerinde bulunan antosiyanin türevleri.....	31
Çizelge 2.6. <i>Solanum</i> türlerinde bulunan antosiyanin türevleri.....	32
Çizelge 2.7. <i>Solanum</i> türlerinde bulunan antosiyanin türevleri.....	33
Çizelge 2.8. <i>S. melongena</i> 'da bulunan başlıca antosiyanin türevleri	34
Çizelge 2.9. Taksonomik belirteçlerden flavonoit türevleri	34
Çizelge 2.10. <i>Solanum</i> türlerinde bulunan flavon türevleri	35
Çizelge 2.11. <i>Solanum</i> türlerinde bulunan flavonol türevleri.....	38
Çizelge 2.12. <i>Solanum</i> türlerinde bulunan diğer flavon glikozitleri.....	47
Çizelge 2.13. <i>Solanum</i> türlerinde bulunan saponozit türevleri.....	49
Çizelge 2.14. <i>Solanum</i> türlerinin içerdiği sterol glikozit ve steroidal saponozit türevleri.....	51
Çizelge 2.15. <i>Solanum</i> türlerinde bulunan terpen türevleri	52
Çizelge 2.16. <i>Solanum</i> türlerinde bulunan diğer bileşik grupları	53
Çizelge 3.1. LC-QTOF-MS analizler için gradient elüsyon programı	72
Çizelge 3.2. LC-QTOF-MS cihaz parametreleri	72
Çizelge 3.3. Dahilen tedavi uygulanan hemoroidli deney grupları	80
Çizelge 3.4. Haricen tedavi uygulanan hemoroidli deney grupları	81
Çizelge 3.5. Histomorfometrik ölçüm parametreleri	83
Çizelge 4.1. <i>S. melongena</i> bitkisinin metanollü ekstresinin poliamit kolona ait ana fraksiyonları.....	89
Çizelge 4.2. Metanollü ekstreden elde edilen ana fraksiyonlardan Fr. 4-5 fraksiyonunun RP kolon fraksiyonları.....	89

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.3. "Frk. 4-5 ve Frk. 6-7 fraksiyonları"nın silikajel kolon alt fraksiyonları...	90
Çizelge 4.4. CD1 bileşiğine ait spektral analiz sonuçları	92
Çizelge 4.5. CD2 bileşiğine ait spektral analiz sonuçları	100
Çizelge 4.6. CD3 bileşiğine ait spektral analiz sonuçları	108
Çizelge 4.7. Dahilen uygulama yapılan grupların serumlarındaki TNF- α , VEGF ve SOD düzeyleri	117
Çizelge 4.8. Dahilen uygulama yapılan grupların anorektal dokulara ait anorektal etkinlik katsayılarına ait bulgular	118
Çizelge 4.9. Haricen uygulama yapılan grupların serumlardaki TNF- α , VEGF ve SOD düzeyleri	119
Çizelge 4.10. Haricen uygulama yapılan grupların anorektal dokulara ait anorektal etkinlik katsayılarına ait bulgular	120
Çizelge 4.11. <i>S. melongena</i> kalıkslerinden hazırlanan metanollü ekstresinin asetik asit-nedenli kapiller permeabilite artışının inhibisyonu üzerindeki etkisi.	125

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. İç hemoroitler; A) 1. derece iç hemoroit B) 2. derece iç hemoroit C) 3. derece iç hemoroit D) 4. derece iç hemoroit	7
Şekil 4.1. <i>S. melongena</i> metanollü ekstresi fraksiyonları ve elde edilen miktarları	78
Şekil 4.2. CD1-Triptofan ($C_{11}H_{12}N_2O_2$)	91
Şekil 4.3. CD1 bileşiğine ait ^1H -NMR Spektrumu (CD_3OD , 500 MHz)	93
Şekil 4.4. CD1 bileşiğine ait ^{13}C -NMR Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz)	94
Şekil 4.5. CD1 bileşiğine ait DEPT-135 Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz)	95
Şekil 4.6. CD1 bileşiğine ait COSY Spektrumu	96
Şekil 4.7. CD1 bileşiğine ait HSQC Spektrumu	97
Şekil 4.8. CD1 bileşiğine ait HMBC Spektrumu	98
Şekil 4.9. CD2-Üridin ($C_9H_{12}N_2O_6$)	99
Şekil 4.10. CD2 bileşiğine ait ^1H -NMR Spektrumu (CD_3OD , 500 MHz)	101
Şekil 4.11. CD2 bileşiğine ait ^{13}C -NMR Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz)	102
Şekil 4.12. CD2 bileşiğine ait DEPT-135 Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz)	103
Şekil 4.13. CD2 bileşiğine ait COSY Spektrumu	104
Şekil 4.14. CD2 bileşiğine ait HSQC Spektrumu	105
Şekil 4.15. CD2 bileşiğine ait HMBC Spektrumu	106
Şekil 4.16. CD3-Metilkinat ($C_8H_{14}O_6$)	107
Şekil 4.17. CD3 bileşiğine ait ^1H -NMR Spektrumu (CD_3OD , 500 MHz)	109
Şekil 4.18. CD3 bileşiğine ait ^{13}C -NMR Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz)	110
Şekil 4.19. CD3 bileşiğine ait DEPT-135 Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz)	111
Şekil 4.20. CD3 bileşiğine ait COSY Spektrumu	112
Şekil 4.21. CD3 bileşiğine ait HSQC Spektrumu	113
Şekil 4.22. CD3 bileşiğine ait HMBC Spektrumu	114
Şekil 4.23. Gallik asit ile ekstrelerin LC-QTOF-MS yöntemi ile karşılaştırılması	115

Şekil	Sayfa
Şekil 4.24. Kafeik asit ile ekstrelerin LC-QTOF-MS yöntemi ile karşılaştırılması	115
Şekil 4.25. Kemferol ile ekstrelerin LC-QTOF-MS yöntemi ile karşılaştırılması	116
Şekil 4.26. Kersetin ile ekstrelerin LC-QTOF-MS yöntemi ile karşılaştırılması	116
Şekil 4.27. Klorojenik asit ile ekstrelerin LC-QTOF-MS yöntemi ile karşılaştırılması.	116
Şekil 4.28. Naringin ile ekstrelerin LC-QTOF-MS yöntemi ile karşılaştırılması	117
Şekil 4.29. Histomorfometrik ölçüm parametrelerin minimum, maksimum ve medyan değerleri olarak toplam skor grafiği.....	125



RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>S. melongena</i> L. bitkisinin genel görünüşü	20
Resim 2.2. <i>S. melongena</i> L. bitkisinin kısımları siyah-beyaz	22
Resim 2.3. <i>S. melongena</i> L. bitkisinin kısımları renkli	23
Resim 3.1. <i>S. melongena</i> bitkisinden hazırlanan metanollü ekstresinin sırasıyla (a) Kloroform: Metanol: Su (61:32:7) ve (b) Etilasetat: Metanol: Su (100:12,5:13,5) solvan sistemlerinde Vanilin-H ₂ SO ₄ (t°) reaktifi püskürtülmesi sonucu görülen İTK profilleri.....	73
Resim 3.2. a) Frk. 12-14 fraksiyonunun UV 366 nm'de preparatif İTK görüntüsü ve b) izole edilen bileşiğin (CD1) Vanilin-H ₂ SO ₄ (t°) reaktifi püskürtülmesi sonucu görülen İTK profili	75
Resim 3.3. İzole edilen bileşiğin (CD2) Vanilin-H ₂ SO ₄ (t°) reaktifi püskürtülmesi sonucu görülen İTK profili	76
Resim 3.4. İzole edilen bileşiğin (CD3) Vanilin-H ₂ SO ₄ (t°) reaktifi püskürtülmesi sonucu görülen İTK profili	77
Resim 3.5. Hemoroit modeli oluşturulması ve test örneklerinin gavajla ve rektal yoldan uygulanması	80
Resim 3.6. Intrakardiyak kan alımı cerrahi olarak anorektal bölgenin çıkarılması	82
Resim 4.1. a) Kontrol grubuna, b) % 1 Tween uygulanan gruba, c) Pilex® tablet verilen gruba, d) 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarda <i>S.melongena</i> ekstresi verilen gruplara ait anorektal doku örnekleri (sırasıyla).....	118
Resim 4.2. a) Kontrol grubuna, b) Baz krem uygulanan gruba, c) Pilex® krem uygulanan gruba, d) % 50 oranda <i>S. melongena</i> içeren krem uygulanan gruba ait anorektal doku örnekleri	120
Resim 4.3. Hematoksilen-Eozin yöntemi ile elde edilen histolojik bulgular.....	122
Resim 4.4. Miyeloperoksidaz yöntemi ile elde edilen immunohistokimyasal bulgular	123

HARİTALARIN LİSTESİ

Harita	Sayfa
Harita 2.1. Dünyada 2016 yılı ülkeler bazında patlıcan üretimi	25
Harita 3.1. <i>S. melongena</i> bitkisinin toplandığı lokalitenin Grid kareleme sistemi ve uydudan görüntüsü	67



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar açıklamaları ile birlikte aşağıda belirtilmiştir.

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

μL	Mikrolitre
a/h	Ağırlık/hacim
cm	Santimetre
g	Gram
kg	Kilogram
L	Litre
mg	Miligram
mol	Molarite
t°C	Sıcaklık
U	Ünite

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

^{13}C-NMR	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans (Carbon Nuclear Magnetic Resonance)
^1H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans (Proton Nuclear Magnetic Resonance)
ACE	Anjiyotensin-I Dönüştürücü Enzim (Angiotensin-Converting Enzyme)
COSY	Correlated Spectroscopy
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMS	Diklorometan: Metanol: Su
DNP	Dinitrofenil

Kısaltmalar	Açıklamalar
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
EC₅₀	Maksimum Etkinin % 50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonu
Gal	Galaktoz
Glu	Glukoz
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GUE	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu
H₂SO₄	Sülfürik Asit
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
ID₅₀	Orta Etkili Doz
IgE	Immunoglobulin E
IC₅₀	% 50 İnhibisyon Konsantrasyonu
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
LBL	Lastik Bant Ligasyonu
LC-MS	Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (Liquid Chromatography–Mass Spectrometry)
LPS	Lipopolisakkarit
M.Ö.	Milattan Önce
M3mA_{hR}	Muskarinik Asetilkolin Reseptörü
MTT	3-4,5-dimetil-tiazolil-2,5-difeniltetrazolyum bromit
O. S. H.	Ortalama Standart Hata
PAR	Proteinaz Aktive Edici Reseptör
QTOF-MS	Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry (Dört Kutuplu Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometrisi)
Ram	Ramnoz
RAW	Lipopolisakkarit ile Uyarılan Makrofaj Hücresi

Kısaltmalar	Açıklamalar
RP	Ters Taz (Reverse Phase)
Rut	Rutinoz
SD	Standart Sapma Değeri
SMART	Somatik Mutasyon ve Rekombinasyon Test (Somatic Mutation and Recombination Test)
SOD	Superoksit Dismutaz (Superoxide Dismutase)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAS	Total Antioksidan Kapasite (Total Antioxidant Status)
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör-alfa (Tumor Necrosis Factor-alpha)
Trp-P-2	Triptofan-P-2
USE	Ulusal Sağlık Enstitüsü
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)
WST	Suda Çözünebilir Tetrazolyum Tuzu (Water-Soluble Tetrazolium Salt)

1. GİRİŞ

Yunanca “hema” (kan) ve “rhoos” (akıntı) kelimelerinden türetilmiş olan “hemoroit” terimini ilk defa Hipokrat M.Ö. 460 yıllarında kullanmıştır. Hemoroidal hastalık, tanımlanmış ve üzerinde çalışmalar yapılmış en eski ve en yaygın proktolojik hastalıklardan biridir. Öyle ki efsanevi olarak, 204 yıl önce (18 Haziran 1815) Napolyon Bonapart'ın, Prusyalılar dışında, görünmez düşman olarak nitelendirdiği hemoroit yüzünden çok zorluklar yaşadığı ve bu nedenle Wellington Dükü'ne Waterloo'da yenildiği aktarılmıştır (Wellington, Wolff ve Dozois, 1988). Günlük hayatı oldukça olumsuz bir şekilde etkileyen hemoroidin genel popülasyondaki mevcut insidansı ve prevalansı hakkındaki veriler zayıf olmakla birlikte kabaca bir istatistiksel veri olarak, insanların en az % 50'sinin bu hastalıktan muzdarip olduğu söylenmektedir. Bunun sebebi ise çoğu insanın hiçbir semptomunun olmaması ve çoğu zaman bu hastalığı bir utanç duygusu olarak gördüklerinden saklama eğiliminde olmalarıdır (Everhart, 2008). Bu tarz eğilimler de hasta kişilerin kendi kendilerini tedavi etmeye çalışması ve bu bağlamda duyduğu, okuduğu bilimsel dayanağının olup olmayan yöntemleri uygulamalarına yol açmıştır. Özellikle doğal yöntemler hastalar tarafından sıklıkla denenmektedir. Doğalların temelini bitkiler oluşturmakla beraber hayvansal kaynaklar da yüzyıllar boyunca insanlık tarafından kullanılmıştır. Saponozit, flavonoit, alkaloit ve tanen içeren başlıca bitkilerin kullanıldığı etnobotanik birçok çalışmaya rastlanmıştır (Fujita ve diğerleri, 1995). Bunun yanı sıra mahremiyet kavramı bilgi kirliliğini de beraberinde getirmiş, çare olur denilen her yolun denendiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada dünya üzerinde preparatı mevcut olan *Aesculus hippocastanum* L., *Ruscus aculeatus* L. ve *Hamamelis virginiana* L. bitkilerine alternatif olarak ve yerli üretimi gerçekleştirilememiş zengin çeşitliliğe sahip ülkemizde yetişen ve halk ilacı olarak kullanılan bitkilerin değerlendirilmesi gerektiği düşünülmüştür. Hemoroit, Türkiye'de "mayasıl" veya "basur" olarak bilinmektedir. Öyle ki bu amaçla kullanılan bitkilere de hastalığın isminden hareketle adlandırmalar yapılmıştır. *Ajuga chamaepitys* L.'in Türkçe ismi mayasıl otu olarak isimlendirilmiştir (Sevgi ve Kızılarıslan, 2013). *Ranunculus ficaria* L. de basur otu olarak bilinmektedir (Baytop, 1999). Halk arasında hemoroide karşı kullanılan bitkiler tarafımızca hazırlanan bir derlemede tablo olarak verilmiştir (Caliskan, Aka ve Oz, 2017). Etnobotanik kullanımı olduğu sözlü aktarım yoluyla elde edilen *Solanum melongena* L.'yı kullanarak *in vivo* çalışmalarla bilimsel platformda denenmesi ve etkisinin belirlenmesi çalışmamızın temel konusunu oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemoroit Nedir?

"Hemoroit" terimi ilk defa Hipokrat tarafından anüsteeki damarsal kanamaları tanımlarken kullanılmıştır (Leff, 1987). Eski Ahit ve Budist kaynaklarında da hemoroit tanımına dair bilgilere rastlanmıştır (Burkitt ve Graham Stewart, 1975; Hyam ve Philpot, 1970). Günümüzde hemoroit denildiği zaman akla ilk olarak patolojik bir durumun varlığı gelmektedir. Anal bölgede zaten bu isimde dokular mevcut olup, insan anatomisinin normal bileşenleridir (Thomson, 1975).

2.1.1. Hemoroidin epidemiyolojisi

Hemoroit prevalansını incelemeye modern çağın ilkleri arasında olan Hyam ve Burkitt, hastaları yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, ırk, din, bağırsak alışkanlıkları ve gebeliklerine göre sınıflandırmışlardır. En önemli bulgu olarak, 30 yaşın üzerindeki dört kişiden birinin belirli bir derecedeki hemoroidal hastalığa sahip olduğu sonucunu ortaya koymuşlardır (Burkitt, 1975; Hyam ve Philpot, 1970). Batı ülkelerinde bu oran % 13-36'ya ulaşmaktadır (Varut, 2012). Cinsiyete bakılmaksızın, hemoroit hastalığının 45 ile 65 yaş arasında en fazla görüldüğü ve 65 yaşından sonra bir düşüşle % 4,4'lük bir oran gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, hemoroidin varlığına 20 yaşın altındaki bireylerde rastlandığına dair istatistiksel bulgu yoktur. İngiltere ve Galler'de, daha yüksek sosyal sınıflarda, düşük sosyal sınıflara kıyasla hemoroit yaygınlığının 1,8 kat daha fazla bulunduğu görülmüştür (Chong ve Bartolo, 2008).

1983-1987 yılları arasında Türkiye'nin de dahil edildiği bir istatistiksel değerlendirme sonucunda, hemoroidin ülkemizde % 3,8 oranında görüldüğü rapor edilmiştir (Everhart, 2008). Ancak sonraki yıllarda hemoroit prevalansına dair açık verileri içeren ve büyük çaplı herkese açık veritabanlarına rastlanmamıştır.

Bir grup bilim adamı, kliniklerinde 835 hastanın kayıtlarını gözden geçirmiş, anal bölge, dijital muayene, anoskopi ve sigmoidoskopi incelemelerinden oluşan rutin rektal muayeneler yapmıştır. İncelemeler, seçim yanlılığını önlemek için, çalışmanın amacı belirtilmeksizin beş cerrah tarafından gerçekleştirilmiştir. Hemoroidal hastalık, 720 hastada

(% 86); asemptomatik grupta 198'inde (198/241; % 82), semptomatik grupta ise 522'sinde (522/594; % 88) bulunmuştur. Chong ve Bartolo'nun 2008'deki sonuçlarına karşın Haas ve ekibi, sosyoekonomik faktörlerin hemoroit insidansını etkilemediği ve ayrıca erkekler ve kadınlar arasında yaygınlık açısından anlamlı bir fark bulunmadığı ortaya konulmuştur (Haas, Haas, Schmaltz ve Fox, 1983).

3,3 milyon ayakta tedavi gören bakılan hastanın 2 milyonunda ilk tanı olarak hemoroit konulmuş, gastroözofagal reflü hastalığı, kronik kabızlık ve abdominal duvar fıtığından sonra dördüncü önde gelen sindirim sistemi tanısı olarak sınıflandırılmıştır (Everhart ve Ruhl, 2009).

Yirmi birinci yüzyılda, hemoroit hastalığı prevalansı konusunda epidemiyolojik çalışmalarda azalma olmuştur. 2008 ve 2009 yılları arasında Avusturya'da ardışık olarak dört sağlık kurumunda kolorektal kanser taraması yapılan tüm hastaların dahil edildiği bir çalışmada, mevcut erişkin popülasyonda genel olarak % 39'luk (380/976) bir yaygınlık olduğu, % 17'sinde hemoroit ile ilgili semptomlardan şikayetçi olduğu, geriye kalan % 22'sinde ise herhangi bir sorun olmadığı bildirilmiştir (Riss ve diğerleri, 2012).

Fransa'da yürütülen prospektif, gözlemsel bir çalışmada, genel uygulamada anal semptomların tedavisi incelenmiştir. 57 pratisyen hekim tarafından tedavi edilen 1061 hastadan 166'sında anal semptomlar bulunmuş (% 15,6) ve en sık tanının hemoroit olduğu ortaya konulmuştur (42 skor; % 25,8) (Tournu ve diğerleri, 2017).

Tuvalet kullanımı ile hemoroit veya ürogenital enfeksiyon insidansı arasındaki ilişkiyi araştıran 1 yıl süreli prospektif bir takip çalışması gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonucunda, bakteriyel vajinit dışında pozitif korelasyon bulunmuştur (Kiuchi, Asakura, Nakano ve Omae, 2017).

Hamileler, hemoroit hastalığının gelişmesi için yüksek riskli bir kategori içerisinde değerlendirilmektedir (Altomare ve Giannini, 2013; Johanson ve Sonnenberg, 1990). Nitekim hamile kadınlarda son üç ayda tromboze hemoroit oranı % 7,9, ikinci ve üçüncü trimesterde ise % 85 oranında bulunmuştur (Abramowitz ve diğerleri, 2002). Kabızlık ve geç doğum gebeliğin üçüncü trimesterinde (gebeliğin 39. haftasından sonra) ve lohusalık döneminde hemoroit için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlamıştır. Bir prospektif

gözlemsel kohort çalışmasında hamilelik ve lohusalık dönemi esnasında hemoroit, fissür ve diğer perianal hastalıkların insidansını tanımlamaya çalışılmıştır. Toplam 280 gebe, doğumdan 1 ay sonra fizik muayene ve anoskopi ile takip edilmiştir. Toplamda 123 (% 43,9) perianal semptom gelişmiş, bu 123 kadından 114'üne (% 92,7) hemoroit, 7'sine (% 5,7) hemoroit ve anal fissür tanısı konulmuştur. Ayrıca 64 (% 52,9) kadına da tromboze hemoroit tanısı konulmuştur (Poskus ve diğerleri, 2014).

2.1.2. Hemoroidin oluşumu

Anal kanal yaklaşık 2,5-4 cm uzunluğundadır ve anal sfinkter kompleksi ile çevrelenmiştir. Anal kanalın subepitelyal alanı düzenli/pürüzsüz değildir. Gevşek bağ dokusu, düz kas, arteriol, venül ve anorektal vasküler pleksus (hemoroidal pleksus) tarafından oluşturulan “anal yastıklar” olarak bilinen anal mukozaların çıkıntıları vardır (Morgado, Suarez, Gomez ve Morgado, 1988). Anal yastık, fibroelastik doku ve anal subepitelyal düz kasın bir düzeniyle desteklenir. Mukoza salgı bağı ya da Treitz kasları olarak bilinen bu subepitelyal düz kas, rektumun dış longitudinal kas liflerinin içsel olarak ve iç anal sfinkterden geçen submukoza atardamar boşluklarının destekleyici bir iskeletini oluşturmaktadır (Loder, Kamm, Nicholls ve Philips, 1994). Anal sfinkter kompleksi, anal kanalın lümenini tamamen kapatamadığından, sfinkter halkası içindeki boşluğu doldurmak için anal yastıkların varlığı şarttır ve bu da tam dışkı kontinansı ile sonuçlanır. Fizyolojik olarak, anal yastıklar, anal basıncın azalmasına yaklaşık % 15 oranında katkıda bulunur (Lestar, Penninckx ve Kerremans, 1989). Her anal yastık içinde üst, orta ya da alt rektal arter uç dalları ve bunlara karşılık gelen damarlar arasında doğrudan arteriovenöz iletişim tarafından oluşturulan bir anorektal vasküler pleksus vardır. Anorektal vasküler pleksus içinde, venöz drenajını kolaylaştırmak için düz kas hücrelerinin 5-15 katmanını içeren venöz damar kalınlaştırılmış tunika ortamı ile oluşturulan birçok sfinkter benzeri yapılar bulunmaktadır (Aigner ve diğerleri, 2009). Tipik olarak, sağ ön, sağ arka ve anal kanal sol yan yönünde bulunan üç ana yastık vardır. Bununla birlikte, aralarında yer alan çok sayıda küçük anal yastıklar olabilir. Genel olarak, hemoroit anormal derecede sıkışık anal yastıklar ve/veya anal yastıkların aşağı doğru yer değiştirmesi olarak ifade edilmektedir. Hemoroidli hastaların anal yastıklarında, belirgin olarak geniş olan vasküler kanallar, venöz tromboz ve parçalanmış subepitelyal düz kaslar gibi belirgin patolojik değişiklikler görülmektedir (Lohsiriwat, 2012). Hemoroidin tam patofizyolojisi bilinmemekle birlikte, öncelikle anormal derecede sıkışık ve inen anal yastıklardan kaynaklandığı

düşünülmektedir. Hemoroidin çeşitli anorektal varisler olduğu varsayılmaktadır. Bununla birlikte, hemoroit ve anorektal varislerin farklı yapılar olduğuna dair net kanıtlar vardır. Aslında, portal hipertansiyonu ve varisleri olan hastalar normal bireylerden daha yüksek hemoroit insidansına sahip değildir. Uzun yıllar boyunca anal kanaldaki varisli damarların hemoroide neden olduğu düşünülürken, bu görüş son yıllarda yerini anal kanal kayma teorisine bırakmıştır (Goenka, Kocchar, Nagi ve Mehat, 1991; Loder ve diğerleri, 1994).

Mesaneinin, hemoroit etyopatogenezindeki rolü hakkında yapılan bir çalışmada, hemoroitli hastaların çoğunun (% 66) uzun süreli oturma gerektiren mesleklerde geliştiği belirtilmiş, kabızlığın da hemoroidin en yaygın nedenlerinden biri olduğu gösterilmiştir (Prasad, Prakash, Tandon ve Deshpande, 1976).

Hemoroitler ya anatomik kökeni, prolapsus (sarkma) derecesi ya da semptomların şiddetine göre sınıflandırılmaktadır.

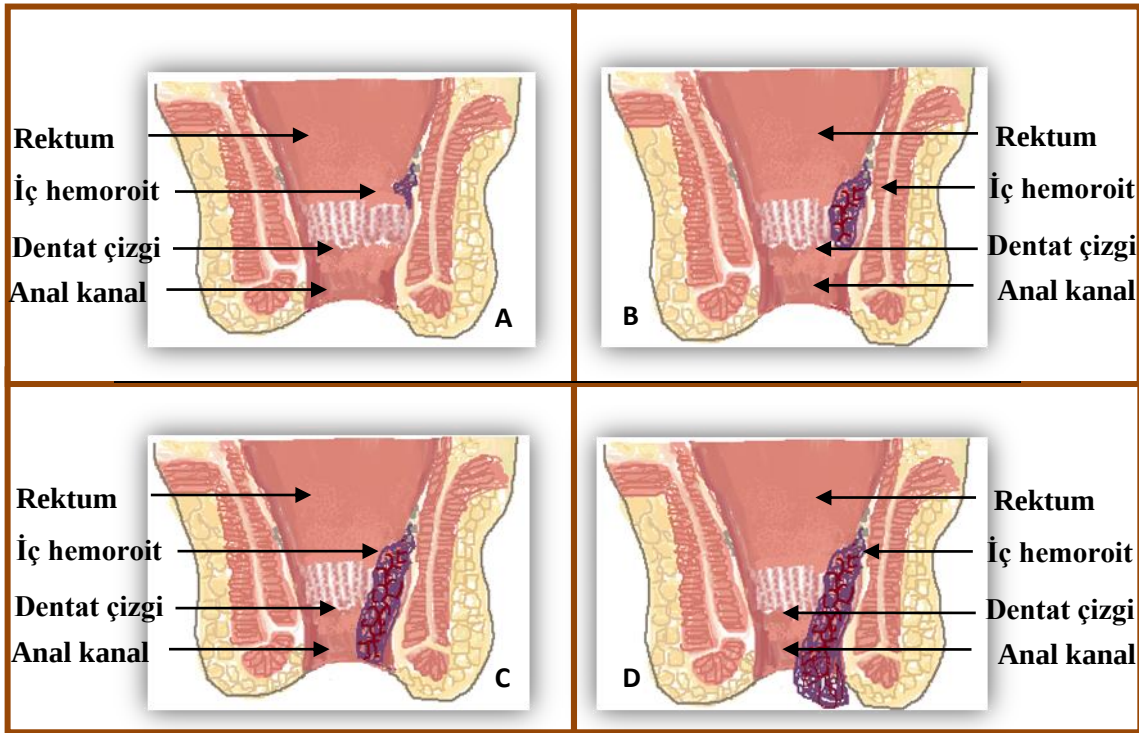
Anatomik kökene göre sınıflandırma

Dentat çizgi ile ilişkilerine göre iç, dış veya karma hemoroitler olarak sınıflandırılmaktadırlar. Dentat çizgisi, anal eşiğten 2 cm uzadığı ve üst anal kanal (kolumnar epitel ile kaplı) ile alt anal kanalın (duyu skuamöz epitelyumu ile kaplı) arasındaki sınırlama alanı olarak tanımlanmaktadır (Nisar ve Scholefield, 2003). İç hemoroitler, dentat çizgisinin üzerinde hemoroidal pleksus astarından kaynaklanmaktadır ve dentat çizgisinin altında bu astar tarafından dış hemoroit oluşmaktadır. Dış hemoroit, anoderm ve perianal deri ile kaplı olduğu için, somatik olarak innerve edilir ve ağrı uyarısına duyarlıdır (Lohsiriwat, 2012; Lohsiriwat, 2017). En yaygın olarak görülen iç hemoroitler, büyüklüğü, prolapsus (sarkma) eğilimi, indirgenebilirlik derecesine göre (kanamadan bağımsız olarak) Goligher tarafından sınıflandırılmış, dörde ayrılmıştır (Banov, Knoepp, Erdman ve Alia, 1985; Goligher, 1980; Thomson, Leicester ve Smith, 1992).

1. Derece Hemoroit (anal yastıkçıklarda kanama mevcuttur ancak sarkma görülmez)
2. Derece Hemoroit (anal yastıkçıklarda ıkınma esnasında sarkma görülür fakat kendiliğinden azalır/geriye döner)

3. Derece Hemoroit (anal yastıkçıklar ıkınma veya zorlama sonucu anal kanala doğru sarkar ve azalması/geriye dönmesi için elle müdahale gerekir)
4. Derece Hemoroit (anal yastıkçıklardaki sarkma her zaman dışarıda kalır ve indirgenemez)

Ek olarak, akut tromboz, sınırlı iç hemoroitler ve çevresel rektal mukozal sarkmayı da içeren trombozlu hemoroit de 4. derece hemoroit olarak kabul edilmektedir.



Şekil 2.1. İç hemoroitler; A) 1. derece iç hemoroit B) 2. derece iç hemoroit C) 3. derece iç hemoroit D) 4. derece iç hemoroit (Çizim: Ceylan DÖNMEZ).

Semptomların şiddetine göre sınıflandırma

Hemoroit semptomları yaşam kalitesini oldukça sınırlandıran boyutlara ulaşabilmektedir. Bir semptom grubunun bir hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi belirlenerek, hasta beklentileri de değerlendirilmektedir (O'Boyle, 1992). Semptomatik hemoroit, anal kanalın sol lateral, sağ ön ve sağ arka alanlarında kalan yastıklarla ilişkilerine göre primer (söz konusu anal yastıkların yerlerinde), sekonder (anal yastıklar arasında) veya çevresel olarak tanımlanabilir (Lunniss ve Mann, 2004). Ağrı, kaşıntı, kanama ve boşaltım sonrası bitkinlik belirtileri göz önünde bulundurularak 1-10 arası skorlama sonucunda, bu değer

proktolojik hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Fakat semptomların şiddet derecesini ayırt etmediği veya daha geniş çalışmalarda doğrulanmadığı bir sınıflandırma yöntemidir (Kraemer, Kara, Rzepisko ve Sayfan, 2015).

Önerilen bir başka şiddet skoru Sodergren hemoroit semptom şiddeti skora sistemidir. Çapraz kontrolle valide edilmiş bu yöntemde, kaşıntı, ağrı ve sarkma semptomlarının sıklığı veya şiddeti göz önünde bulundurularak 0-14 arası bir skora yapılmaktadır. 5 veya daha yüksek bir puan söz konusu ise operasyon düşünülmesi gerekebileceği ortaya konulmuştur (Pucher ve diğerleri, 2015).

Belirtilen skora sistemlerinin geliştirilmesi ve daha sağlam bir değerlendirme ortaya konulabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ölçeklerde hastanın düzenli olarak değerlendirilmesi de daha fazla önem arz etmektedir.

2.1.3. Hemoroidin klinik belirtileri

Hemoroidal hastalığın değerlendirilmesi ve sınıflandırılması tipik olarak ayaktan veya ayakta tedavi edilen bir ortamda ve koloproktojide uzman bir klinisyen (örneğin kolorektal cerrah) veya akredite bir uzman tarafından gerçekleştirilmelidir. Her bir hastalıkta olduğu gibi, ayrıntılı bir hikaye ve fizik muayene, hastalığın değerlendirilmesi ve doğru tedavi seçeneklerini belirlemede odak noktasını oluşturacaktır. Hemoroitli hastalar tarafından tanımlanan en yaygın semptomlar şunlardır;

- Rektal kanama
- Perianal ağrı / rahatsızlık
- Kaşıntı
- Sarkma

Semptomatik hemoroit ile ilişkili olabilecek diğer semptomlar arasında perianal şişlik, silaj, mukus deşarjı veya tenesmus (rektum veya mesanenin iltihaplı durumlarında görülen, ağrılı işeme veya defekasyon duygusu) bulunmaktadır. Hemoroidin derecesine göre, iç hemoroitler, genellikle sarkma olmadıkça ve tromboz oluşmadıkça ağrısız kanamaya neden olurlar. Tromboz meydana gelirse dış hemoroit tekrar ağrıya neden olabilir ve basınç nekrozu sonucu kanama meydana gelebilir (Sanchez ve Chinn, 2011). Bununla birlikte,

doğru bir tanı için, hasta tarafından deneyimlenmiş belirtilerin tam ve ayrıntılı bir tanımını elde etmek son derece önemlidir. Hemoroit genellikle primer semptom olarak kanamaya neden olur. Kan normalde parlak kırmızı renktedir (genellikle “taze” olarak tanımlanır) ve silme sırasında kağıda bulaşmış veya damlama şeklinde görülebilir. Normalde ağrısızdır. Daha doğru teşhis koyabilmek adına koyu kan, pıhtıları veya dışkıyla karışmış kanama gibi kanamanın ayrıntılarını sormak önemlidir. Aile öyküsü, diyet, konstipasyon veya ishal öyküsü, uzamış oturma ya da ağır kaldırma, kilo kaybı, karın ağrısı ve belirtilen semptomların başlangıcını ve süresini sorgulamak da doğru tanı koyabilmek için oldukça önemlidir.

Genel fizik muayenenin yanı sıra ayakta rektal muayenenin yapılması önemlidir. Bu rektal muayene, rektum/anüs, dijital rektal muayene ve anoskopi veya proktoskopi dış muayenesini içermelidir. En iyi şekilde sol lateral dekübit pozisyonunda hasta ile yapılır, dizleri göğsüne kadar çekilir. Kalçaları nazikçe yayarak, perianal alanın tam muayenesi tamamlanabilir (Lord, Shaw ve Pucher, 2018). Hemoroit teşhisinde anoskopi veya proktoskopi, ambulator muayeneyi tamamlamalıdır (Kelly, Sanowski, Foutch, Bellapralu ve Haynes, 1986). Hemoroidin tanımlanmasında esnek sigmoidoskopi veya kolonoskopi doğru değildir. Kolonoskopi sırasında rektumun retrofleksiyondaki distansiyonu, iç hemoroitlerin düzleşmesine ve buna bağlı internal hemoroidal hastalığın derecesinin küçülmesine yol açar. Aşırı şişirme durumunda, dentat çizgisinin altında ortaya çıkan görünür olan tek hemoroit, dış kaynaklı olabilir. Bu nedenle, kısmi deflasyon alanın daha uygun değerlendirilmesine izin verdiği için önerilmektedir (Ganz, 2013). Hemoroidin kolonoskopi üzerinde değerlendirilmesinde diğer kısıtlayıcı faktörler hemoroit yastıklarının zorlanması problemine ve bulguların tanımlanmasında tutarsızlıklara yol açabilir. Şüphe edildiğinde, endoskopi sonrası tekrarlayan anoskopi fayda sağlayacaktır.

2.1.4. Hemoroit tedavisinde kullanılan yöntemler

Johanson ve Sonnenberg'in (Johanson ve Sonnenberg, 1991) yayınladıkları makalede, Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasına (UHS) dayanan istatistikleri kullanarak ABD'deki hemoroidin hekim ziyaretleri, hastane taburcuları ve cerrahi prosedürlerinin son 25-30 yılda önemli ölçüde azaldığını iddia etmiş, bu da hastaların kendi kendine teşhis koymalarına dayandırılmıştır. Bu düşüş konservatif tedavinin artan kullanımına bağlanmış, reçetesiz satılan ilaçların, dışkı yumuşatıcıların ve lif takviyelerinin kullanımının artışı gibi

pek çok nedeni olabileceği düşünülmüştür (Gallo, Sacco ve Sammarco, 2018). Bunların yanı sıra, günümüzde internetin ve diğer sosyal medya kuruluşlarının gelişen ağı ile kanıta dayalı yüksek bir kalitenin bilgisini değerlendirmek veya tavsiye etmek zordur. Bundan hareketle, internette hastalara sunulan hemoroit ile alakalı bilgi kalitesini analiz etmek amacıyla yapılan bir çalışma sonucunda, bilginin kalitesinin değişkenlik ve geçerlilik kontrolünden yoksun olduğu ve birçok web sitesinde bilgilerin değişiklik ve tutarsızlık gösterdiği bulunmuştur (Yeung ve D'Souza, 2013).

Hayat tarzı ve beslenme alışkanlıklarında değişiklik

Tedavide öncelikli hedef hayat tarzı ve beslenme alışkanlıklarında değişiklik yapmaktır. Primer tedavi seçeneği olarak düşünülen bu uygulamada, kronik konstipasyon veya diyarenin engellenmesi, lif bakımından zengin besin tüketimi oldukça önemlidir. Lif diyeti evrensel bir öneri olarak karşımıza çıkmaktadır. Tromboze olmayan dış hemoroit ve 1. derece iç hemoroitlerde çoğunlukla diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile etkin bir şekilde tedavi edilebilen koruyucu tedavi uygulanmaktadır. İlk yaklaşım, hastayı rahatlatmak, yeterli sıvı alımını ve egzersizi teşvik etmek ve yeterli lif alımını sağlamaktır (Scaldaferri, Ingravalle, Zinicola, Holleran ve Gasbarrini, 2018). Su tutma özelliği ve kolon geçişinin uyarılması suretiyle dışkı çıkışını arttırmak ve kolon geçiş süresinin hızlanmasını sağlayan liflerin günde 20-30 g alınması tavsiye edilmektedir (Lembo ve Camilleri, 2003). Ayrıca lif ve lif takviyeleri prebiyotik etki gösterdiğinden, kolonda bulunan laktobasil ve bifidobakteriler gibi organizma florasının büyümesini uyarıcı etkiye sahip prebiyotiklerden inülin tipi fruktanların buğday, soğan, sarımsak, pırasa, enginar, hindiba ve muz gibi birçok meyve ve sebzede bulunduğu bilinmektedir. Probiyotiklerle ilgili veriler eksik olmakla beraber, en fazla laktik asit bakterileri ve patojenik olmayan mayaların kullanımına rastlanmıştır (Scaldaferri ve diğerleri, 2018).

Medikal tedavi

Dünya üzerinde hemoroit ile ilgili birçok ürün/preparat bulunmaktadır. Piyasada krem, merhem ve supozituar formunda çok sayıda topikal ürün mevcut olsa da, bunların etkinliğine dair ikna edici bir kanıt yoktur. Bunlar, lokal anestezikler, kortikosteroidler, vazokonstriktörler ve antiseptiklerin çeşitli kombinasyonlarını içermektedirler. Kısa süreli semptomatik rahatlama sağlayabilirler, ancak özellikle kortikosteroid içeren preparatlarda,

derinin incelenmesi ve ülserasyon ihtimali sebebiyle uzun süre kullanılmaları önerilmemektedir (Lord ve diğerleri, 2018). Türkiye'de hemoroit ile ilgili piyasada 26 farklı farmasötik preparat bulunmakta olup 71 farklı bileşiğe sahip bu preparatların sadece 7 tanesi doğal kökenlidir. Bunların beşi bitkisel kökenli bileşikler olan essin, ruskogenin, hesperidin, mentol ve monokarvakrol; ikisi ise *Aesculus hippocastanum* and *Hamamelis virginiana* ekstreleridir (Üstünes, 2016). Bunların yanında hemoroidin iyileşmesine yardımcı olmak amacıyla venöz damarların güçlenmesi ve kan dolaşımını iyileştirilmesi görevini gerçekleştiren flebotonik veya venotonikler kullanılmaktadır. Oral flavonoidler de bu grupta değerlendirilmektedir. Bu ürünlerin cerrahi sonrası da semptomların azaltılmasında yararlı olabileceği savunulmaktadır (Perera ve diğerleri, 2012). Laksatifler, lokal anestezikler, antispazmodikler, antienflamatuvarlar hemoroide karşı kullanılan ilaçların başında gelmektedir. Herbir ilaç grubuna bölümün devamında ayrıntılı bahsedilmiştir.

Laksatifler: Randomize çalışmalar, uyarıcı laksatiflerin, ozmotik ajanların ve fekal yumuşatıcıların kabızlık tedavisinde etkili olduklarını göstermiştir (Petticrew, Rodgers ve Booth, 2001; Tramonte ve diğerleri, 1997). Feçesin kitlesini arttırarak etki gösteren yarı sentetik selüloz türevi metil selüloz/sodyum karboksimetil selüloz, su tutucu etkili kalsiyum polikarbofil en çok bilinen laksatif etkili bileşiklerdendir. Mannitol, sorbitol, sodyum ve magnezyum tuzları ve polietilen glikol bağırsaktan osmotik basınç artışıyla motiliteyi artırmaktadır. Sıvı vazelin, gliserin ve dokusat tuzları (sodyum, potasyum, kalsiyum) nemlendirici ve lubrikant özellikleri sayesinde bağırsaklardan su emilimini azaltarak bağırsaklarda su miktarını artırmaktadırlar (Kara, 2015). Bu da hemoroit oluşumunu azaltmakta veya engellemektedir.

Lokal anestezikler: Ağrıyı hafifletmek veya engellemek, yanma ve kaşıntıyı önlemek amacıyla hemoroide karşı en çok kullanılan ilaç gruplarından (Türk Dermatoloji Derneği, 2017). Tedavide en çok tercih edilen lokal anestezik adrenalin içeren lidokaindir. Nöronların sinyal iletimindeki değişiklik ve sonrasında post sinaptik nöron zarının depolarize olmaması ve buna bağlı aksiyon potansiyelini iletilmemesi sayesinde anestezik etki meydana gelmektedir (Johanson, 2002; Zimmermann, Schlegelmilch, Mazur, Seiler ve Vens-Cappell, 2007).

Antispazmodikler: Anal sfinkter spazmı ve anal kanaldaki dinlenme basıncı ile ilişkili semptomların giderilmesinde etkilidirler. Gliseril trinitrat, nifedipin ve fenilefrin en çok kullanılan antispazmodik ajanlardır. Tek başına veya çoğunlukla kombine halde preparatlarda yer almaktadırlar (Scaldaferri ve diğerleri, 2018). % 0,2 gliseril trinitrat içeren merhemin iki haftalık kullanımı sonrası, anal bölgedeki ağrı, kaşıntı ve kanamayı iyileştirdiği rapor edilmiştir (Tjandra ve diğerleri, 2007). Nitrat ve kalsiyum kanallarının tıkanmasına bağlı olarak akut tromboze dış hemoroidin ve kronik anal fissürlerin tedavisinde etkili oldukları düşünülmektedir (Perrotti, Antropoli, Molino, De Stefano ve Antropoli, 2001). Fenilefrin, arteriyel alan üzerinde seçici vazopresör etkisi sayesinde, kanama ve ağrılı dışkılama gibi hemoroidin akut semptomlarının geçici olarak rahatlatılmasını sağlamaktadır (Sneider ve Maykel, 2010).

Antienflamatuvarlar: İç hemoroidlerin tedavisinde, krem veya merhemden daha etkili formülasyon olan fitillerde sıklıkla etkin madde olarak % 1 oranında yer alan hidrokortizon asetat karşımıza çıkmaktadır. Farmakolojik etkisi, sitoplazmik glukokortikoid reseptörü ile etkileşimine dayanmaktadır. Prostaglandin ve lökotrienlerin sentezini inhibe ederek tedavi edici etki göstermektedirler (Johanson, 2002; Sanchez ve Chinn, 2011). Nonsteroidal antienflamatuvar bileşiklerden 5-amino salisilik asitin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamakla beraber, siklooksijenazı bloke ederek kolon ve rektumda prostaglandin üretiminin inhibisyonu ile enflamasyonu azalttığı hipotezi ortaya atılmıştır (Punchard, Greenfield ve Thompson, 1992). Randomize klinik bir çalışmada antienflamatuvar tedavinin ağrı, kanama, hemoroidal venöz plexus'un tıkanıklığını ve tenesmusun yoğunluğunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Gionchetti ve diğerleri, 1992).

Diğer preparatlar: Son yıllarda hemoroidin tedavisinde konstipasyonun giderilmesi konusunun dışında daha yeni tedavide yaklaşımları ortaya atılmıştır. Bu gelişmede en önemli etken fizyoloji ve patofizyoloji konusunun daha iyi anlaşılmış olmasıdır. Standart tedaviye cevap vermeyen hastalarda irritabl barsak sendromunda kullanılan yeni olan ilaçlar linaklotid, plekanatid (guanilat siklaz C agonisti), lubiproston (klor kanal aktivatörü) ve prukaloprid (yüksek afiniteli serotonin reseptör agonisti) gibi farklı etki mekanizmalarına sahip çoklu ilaçların kronik kabızlık ve hemoroid hastalarının yararına olacağına dair çalışmalar bulunmaktadır (Koliani-Pace ve Lacy, 2017; Lang, 2008).

Tedavide kullanılan doğal kaynaklar

Dünya’da en çok tercih edilen doğal kaynakların başında bitkiler gelmekte olup hayvansal ürünlere de birkaç tane örnek literatürde mevcuttur (Fujita ve diğerleri, 1995). Dünya’da en çok kullanılan bitkilerin başında *Aesculus hippocastanum*, *Aloe vera* (L.) Burm. f., *Centella asiatica* (L.) Urb., *Ginkgo biloba* L., *Hamamelis virginiana*, *Psyllium* sp. ve *Ruscus aculeatus* gelmektedir (MacKay, 2001).

A. hippocastanum (at kestanesi) tohum ekstreleri, hemoroidal semptomların giderilmesi ve kronik venöz yetmezliğin belirtilerinin azaltılması amacıyla klinik olarak kullanılmaktadır. Ekstrenin aktivitesinin triterpenik bir saponin olan eskinden ileri geldiği düşünülmektedir (Diehm, Trampisch, Lange ve Schmidt, 1996; Ernst, 1999; MacKay, 2001). Bileşiminde bulunan essin bileşiğinin, venotonik, antienflamatuvar ve enzim (elastaz ve hyaluronidaz) inhibe edici aktiviteye sahip olduğu ortaya konulmuştur (Guillaume ve Padioleau, 1994). Anormal derecede artmış kılcal geçirgenliği ve ilişkili ödemi azaltıcı etkisi sayesinde hem varislerin hem de hemoroidin tedavisinde oldukça önemlidir. % 0,7-1,5 ekstre içeren merhem ve jel formülasyonları başka preparatlarla kombine olarak kullanılmaktadır (Facino, Carini, Stefani, Aldini ve Saibene, 1995; MacKay, 2001).

Flavonoit ve saponin bakımından zengin *Allium ampeloprasum* subsp. *iranicum* Wendelbo (pırasa) bitkisi üzerinde yapılan bir pilot çalışmada, hemoroitli hastalardaki kanama şiddeti ve ağırlı dışkılama derecesinde antihemoroidal kremle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (Herold, Dietrich ve Aitchison, 2012).

Akut ve kronik yaraların tedavisinde en sık kullanılan ekstrelerden *A. vera*, topikal uygulandığında hemoroit semptomlarından olan ağrıları ve cilt tahrişlerini azaltmaktadır (Dat, Poon, Pham ve Doust, 2012).

C. asiatica (gotu kola), uzun yıllardan beri varisli damarlar ve hemoroit için kullanılan tıbbi bir bitkidir. Pentasiklik triterpen türevleri olan asiyatik asit, madekasik asit ve asiyatikozit bitkinin farmakolojik olarak aktif bileşenleridir (Brinkhaus, Lindner, Schuppan ve Hahn, 2000). Bu üç bileşiğin biri veya birkaçı üzerinden standardize edilmiş bitki ekstresi kullanılan klinik çalışmalarda bağ dokusu bütünlüğünde ve kılcal geçirgenlikte artış, yara iyileşmesinde antioksidan seviyelerde yükselme olduğu sonucuna ulaşılmıştır

(Belcaro, Grimaldi ve Guidi, 1990; Shukla, Rasik ve Dhawan, 1999; Tenni ve diğ erleri, 1988). Farmasötik form olarak oral kullanılan preparatlar dışında merhem, fitil ve sprey formülasyonları da bulunmaktadır (Gohil, Patel ve Gajjar, 2010).

H. virginiana (cadı fındığı) uzun yıllardır hem oral hem de topikal formülasyonlarda büzücü, iltihap önleyici ve lokal hemostatik etkilerinden dolayı kullanılmaktadır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, bağ dokusunun ve vask lat r n bozulmasına katkıda bulunan enzimler olan alfa-glukozidaz ve insan lökosit elastazın inhibisyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Hemoroit tedavisinde çoğunlukla topikal kullanımı (merhem, krem vs.) söz konusudur (MacKay, 2001).

Malva sylvestris L. (ebegümeci), geleneksel olarak gıda amacıyla kullanımının yanı sıra, antiasit ve m şhil etkisinden dolayı halk arasında tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. Çoğunlukla kabızlığa karşı etkili olan ebegümeci, hemoroitte de sıklıkla tercih edilmektedir. Öyle ki, Tunus'lu bilim insanlarının yaptığı klinik bir çalışmada yaprakların sulu ekstresinin loperamit nedeni kabızlığa karşı koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Etki mekanizmasının, gastrointestinal motilitede artış, bağırsağın uyarılması ve antioksidan özelliklerin birleşiminden kaynaklandığı düşünülmüştür (Joksimovic ve diğ erleri, 2012). *M. sylvestris* yaprakları müsilaj, çözünebilir lifler ve polisakkaritler içermektedir. M silajlar, su ile temas ettiğinde şişen ve kalınlaşma, yapışkan ve yumuşatma özelliklerine sahip olan son derece etkili bileşiklerdir (Jabri ve diğ erleri, 2017). Müsilaj bakımından zengin olduğu için laksatif etki gösterdiği başka bir çalışmada ortaya konulmuştur (Karawya, Balbaa ve Afifi, 1971; Tomoda, Gonda, Shimizu ve Yamada, 1989). Ayrıca tarafımızdan yapılan bir *in vivo*  alışmada hemoroide karşı etkili olduğu ortaya konulmuştur (Aka-Dönmez, Boyacıoğlu, Korkusuz ve Koca-Caliskan, 2019).

Melilotus officinalis (L.) Lam (kokulu yonca, sarı yonca) bitkisinin majör bileşiklerinden olan kumarinlerin farmakolojik aktivitesinin altında yatan mekanizmalar bilinmemekle birlikte, dokularda ödem ve iltihaplanmayı azalttığı ve kılcal geçirgenlikte bir iyileşmeye yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca ödem giderici etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur (Scaldaferri ve diğ erleri, 2018).  demi azaltıcı ve damarlarda iyileştirici etkisi sayesinde hemoroidin iyileşmesini desteklemektedir

R. aculeatus (tavşan memesi), antienflamatuvar ve büzücü özellikleri nedeniyle venöz tonusun artmasında etkili bulunmuştur (Bouskela, Cyrino ve Marcelon, 1994). Bu etkiden sorumlu bileşik olarak saponozitlerden ruskogenin görülmüş, klinikte kullanımı önerilmiştir (Facino ve diğerleri, 1995). *In vivo* çalışmalar, bradikinin, lökotrien B4 ve histaminin endotelyum üzerindeki artan etkilerine bağlı olarak makromolekül geçirgenliğinde bir azalma meydana geldiğini düşündürmüştür. Klinik plasebo kontrollü başka bir çalışmada, oral *R. aculeatus* ekstresi verilen kronik venöz yetmezliği olan hastalarda, hem kronik venöz yetmezlik hem de hemoroid problemlerinde venöz tonusun korunması ve venöz boşalmanın daha iyiye gittiği ortaya konulmuştur (Bouskela, Cyrino ve Marcelon, 1993; Lozes ve Boccalon, 1984). *R. aculeatus* ekstresi içeren fitiller hemoroidal hastalık için kullanılan preparatlardandır (MacKay, 2001).

Laksatif etkili müsilaj yapıdaki hemiselüloz içeriği bakımından zengin olan *Psyllum* sp. (karnıyarık otu) tohumları, feçesteki safra asitleri ve kolesterol atılımını artırarak hemoroidin kötüye gitmesini önleyici etki göstermektedirler (Trottier, Erebara ve Bozzo, 2012).

Flavonoidler, en geniş sekonder metabolitlerden olup kapiller ve venöz sistem üzerindeki etkilerinden dolayı flebotonik olarak da adlandırılmaktadırlar. Bu venotonik bileşikler önceleri kronik venöz yetmezlik ve ödem tedavisinde kullanılmıştır. Vasküler tonusu artırma, venöz kapasiteyi azaltma, kılcal geçirgenliği azaltma, lenfatik drenajı kolaylaştırma ve antienflamatuvar gibi birçok etkiye sahiptirler. Hemoroidal semptomların önlenmesinde ve kontrolünde rol oynamaktadırlar. Klinik bir çalışmada diosmin ve hesperidin flavonoidlerinin kombine halde olduğu preparat verilen grupta, kanama riskinin % 67, kalıcı ağrının % 65 ve kaşıntının % 35 ve aynı zamanda nüks oranının da % 47 azaldığı bildirilmiştir (Giannini ve diğerleri, 2015; Perera ve diğerleri, 2012). Ayrıca başka bir çalışmada, cerrahi tedavi gerekmeyen 1. veya 2. derece hemoroidli hastalarda mikronize saflaştırılmış flavonoid fraksiyonu içeren ilaçların kanama insidansını azaltabildiği gösterilmiştir (Lyseng-Williamson ve Perry, 2003). Proantosiyanidin bakımından zengin bitkiler *Commiphora molmol* Engl., *Mesua ferrea* L., *Gardenia* sp., *Tagetes erecta* L. ve sakız reçinesi içeren kapsül formundaki bir preparatın en az flavonoid kombinasyonu kadar hemoroide karşı etkili olduğu savunulmuştur. Bu bitki karışımının anal bölgede enfeksiyonun azalması, rektumdan kanamanın önlenmesi, anal bölgede kaşıntının

hafifletilmesi ve kabızlığı gidermesi gibi terapötik etkileri görülmüş, yan etkisinin ise olmadığı bildirilmiştir (Mosavat, Ghahramani, Sobhani, Haghighi ve Heydari, 2015).

Hayvansal kaynaklı en çok kullanılan antihemoroidal bileşiklerden biri de mezoglikandır. Mezoglikan, inek akciğeri veya kan damarından (aort) ya da domuz bağırsağından elde edilmektedir. Bir dizi glikozaminoglikan olan mezoglikanın, fibrinolitik etkisinden dolayı flebit, derin ven trombozu ve kronik venöz yetmezlik gibi venöz vasküler hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceği rapor edilmiştir. Ortalama dozun günde iki defa 50 mg olduğu bildirilmiştir (Andreozzi, 2007; Scondotto, De Fabritiis, Guastarobba, Amato ve Filippini, 1984; Tufano ve diğerleri, 2010).

Ayakta tedavi

Enjeksiyon skleroterapi, lastik bant ligasyonu (LBL), infrared koagülasyon, bipolar diatermi ve kriyoterapi cerrahi olmayan ayakta tedavi yöntemleridir. Enjeksiyon skleroterapi, hemoroidin tabanında (hemoroide değil) submukozaya enjekte edilen ve hemoroit damarlarının skleroz ve lokal trombozuna neden olan çeşitli maddeler (en yaygın olarak % 5 yağlı fenol) kullanılarak gerçekleştirilmektedir. LBL, bir bantın hemoroidal pedikülün tabanının üzerine yerleştirilmesine izin veren bir forseps ligatör veya tek kullanımlık bir emme aplikatörü kullanılarak uygulanmaktadır. Bantın dentat hattına çok yakın konumlandırılmaması önemlidir, çünkü bu bazen şiddetli rahatsızlıklara yol açabilmektedir. Harekete geçirilen yöntem ile bantın neden olduğu enflamatuvar reaksiyon ve nekrozun gevşek mukozayı altta yatan kas tabakasına sabitlemesi ve dolayısıyla sarkmayı azaltması sağlanmaktadır. Kauçuk bant ligasyonunun, bu tedavinin içerisindeki en etkili yöntem olduğu görülmektedir (MacRae ve McLeod, 1997).

Cerrahi uygulama

İç hemoroitlerin 3. ve 4. evresinde cerrahi müdahale gerekmektedir. Cerrahi tedavi; eksizyonel cerrahi, stapler hemoroidopeksi ve hemoroidal arter ligasyonu olarak üzere üç ana kategoride değerlendirilmektedir.

Eksizyonel cerrahi, hemoroidin dış bileşenini vasküler pedikül ile birlikte eksize etmeyi içermektedir. Bu genellikle açık veya kapalı bir teknik kullanılarak yapılmaktadır (Ferguson ve Heaton, 1959; Miligan, Naunton-Morgan ve Jones, 1937). Bu yöntemde, vasküler pedikülün proksimal kısmı dikişle bağlanır ve diseksiyondan sonra ayrılır veya makas veya diatermi ile gerçekleştirilir. Sütürlere gerek duymadan damar pedikülünü kesebilen ve bölen enerji cihazları ile de yapılabilmektedir.

Stapler hemoroidektomi, hemoroidal demetin yukarısındaki gereksiz bir mukoza halkasını yeniden oluşturmak için dairesel bir zımbalama cihazının kullanılmasını içermektedir (Longo, 1988). Bu, sarkma gösteren hemoroitleri kaldırmanın ve onları anal kanalın üzerinde daha yüksek bir pozisyona getirmenin yolu olmakla birlikte aynı zamanda hemoroitlerin kan akışında bir miktar bozulmaya neden olan etkiye sahiptir. Hemoroidal arter ligasyonu, distal hemoroidal arteriyel dalların Doppler rehberliğinde bağlanarak hemoroidal mindirlere kan akışını bozan nispeten yeni bir prosedürdür (Morinaga, Hasuda ve Ikeda, 1995). Modifiye bir proktoskopu bir Doppler probu ile birleştiren özel ekipman kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

Proktoskopta genellikle Doppler kullanılarak tanımlandıktan sonra vasküler pedikülün sütür ligasyonuna izin veren bir pencere vardır. Ayrıca, herhangi bir gereksiz dokunun plikasyonunu kaldırmasına ve sarkma semptomlarının azaltmasına izin veren başka bir pencere de olabilir. Kaç dikiş gerektiğine dair net bir fikir birliği yoktur. Bazı cerrahlar, bir Doppler sinyalinin tespit edildiği her yerde bir sütür yerleştirilmesini savunurken, diğerleri her zaman standart olarak altı ligasyon gerçekleştirmektedir. Doppler probunun gerçekten gerekli olup olmadığı veya sütürlerin körü körüne yerleştirilip yerleştirilemeyeceği konusyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Küçük randomize kontrollü çalışmalarda Doppler kullanımında herhangi bir yarar gösterilmemiştir, ancak uzun süreli takip edilmediğinden çalışmanın da yetersiz kaldığı bildirilmiştir (Gupta, Kalaskar, Taori ve Heda, 2011; Schuurman, Borel Rinkes ve Go, 2012). Bu nedenle daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2. Botanik Bölüm

2.2.1. Solanaceae familyası

Bremer ve Soltis ekibi tarafından Solanaceae familyasının filogenetik açıdan Solanales takımı içerisindeki Montiniaceae ve Convolvulaceae familyaları ile yakın ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (Bremer, 1996; Soltis ve Soltis, 1997). Solanaceae familyasına ait dünya üzerinde 90 cins ve 2200'den fazla tür bulunmaktadır (Evans, 2009). Türkiye'de doğal olarak 9 cins ve 31 türün yetiştiği, bunun yanı sıra kültürü yapılmakta olan ekonomik açıdan önemli bitkilere (*Solanum melongena*, *S. tuberosum* L., *Lycopersicon esculentum* Mill., *Capsicum annuum* L., *Nicotiana tabacum* L.) de sahip geniş bir familyadır (Tanker, Koyuncu ve Coşkun, 2007). Bu familya bitkilerinden alkoloitleri taşıyan *Atropa*, *Datura*, *Hyoscyamus* ve *Mandragora* cinsleri eczacılıkta kullanılan zehirli bitkilerdendir.

Tek veya çok yıllık, otsu, çalimsı veya ağaç formunda iç floem taşıyan bitkilerin oluşturduğu Solanaceae familyasında, yaprakları basit, pennat damarlı, stipulasız, alternan veya üstlerde karşılıklı dizilmiş pozisyonda. Çiçekler tek ve aksillar veya infloresens olup hermafrodit, çiçek simetrisi aktinomorf ya da nadiren zigomorfik yapıda. Zigomorfik çiçek simetrisine sahip yapıya örnek olarak *Hyoscyamus* cinsi verilebilir. Kaliks 3-5 loblu veya dentat, kalıcı ve meyvede sık sık bulunmakta. Korolla rotat, kampanulat veya huni şeklinde. 5 parçalı korollada, loblar kıvrılmış, katlanmış veya imbrikat halde. Stamenler 4-5 tane ve korolla tüpüne bağlı, loblar açısından farklılık göstermekte. Ovaryum üst durumlu, eğik ve 2 karpelli, ikincil bölmeden dolayı da nadiren 4 lokülerli. Septumun bozulmuş olduğu nadir durumlarda ise tek bir loküler mevcut. Meyveler etli perikarpa sahip ya da dairesel hat boyunca açılan veya septsit kapsül şeklinde. Çok sayıda tohum taşımakta (Davis, 1978).

2.2.2. *Solanum* cinsi

Tek veya çok yıllık, otsu veya çalimsı, bazen tırmanıcı özellikte genellikle tüylü ve dikenli. Yapraklar bütün veya imparipennat. Birincil eksenin, ilk çiçek açan tek bir merkezi olup çok çiçekli veya terminal çiçek taşıdığı bir çiçek durumuna sahip olup nadiren tek çiçekli. 5 parçalı kalıs kampanulat, meyvede de çoğunlukla yıldız şeklinde. Korolla rotat ve lobları kıvrımlı. Stamenler korolla boğazına yerleşmiş haldedir. Anterler koni içerisinde

birbirlerine yakın olarak bağlı, 2 terminal gözenek tarafından ayrılmış ve içe dönük. Meyve etli perikarpa sahip (Davis, 1978).

Türkiye'de "*S. alatum*, *S. dulcamara*, *S. luteum*, *S. melongena*, *S. nigrum*, *S. pseudocapsicum*, *S. tuberosum* ve *S. woronowii*" olmak üzere sekiz tür bulunmaktadır. Tayin anahtarı;

1. Yapraklar bileşik, imparipennat; terminal yumrular taşıyan yeraltı stolonlu bitki
6. tuberosum
1. Yapraklar basit veya parçalı; yumru yok
2. Yıldız şekilli tüyler var; meyve uzun, 25 cm
7. melongena
2. Yıldız şekilli tüyler yok; meyve küresel, 6-15 mm
3. Bitki tüysüz; meyve 15 mm
8. pseudocapsicum
3. Bitki tüylü; meyve 6-10 mm
4. Tırmanıcı, çok yıllık, odunsu zemin; korolla mor, 10-15 mm; birincil eksenin, ilk iek açan tek bir merkezli veya terminal iek taşıdığı bir iek durumu birleşik
5. dulcamara
4. Tek yıllık, korolla beyaz veya soluk lila, 4-7.5 mm; birincil eksenin, ilk iek açan tek bir merkezli veya terminal iek taşıdığı bir iek durumu rasemoz
5. Meyve siyah; pedunkul pediselden uzun
1. nigrum
5. Meyve sarı-turuncu; pedunkul pedisele eşit veya pediselden kısa (uzunsa bitki glandüler kılsı çıkıntılı)
6. Kılsı çıkıntı, tüyler glandüler ve aglandüler, açık halde; pürüzsüz sırt
4. luteum
6. Tüysüz veya tüylü; tüyler aglandüler; kökler genellikle dentikulat çıkıntılı
7. Yapraklar sinuat-dentat, çok kıllı
2. alatum
7. Yapraklar bütün veya 1-2 dişli ve tüylü
3. woronowii

2.2.3. *Solanum melongena* L.

Alem: Plantae

Şube: Tracheophyta

Sınıf: Magnoliopsida

Takım: Solanales

Familiya: Solanaceae

Cins: *Solanum*

Tür: *Solanum melongena*

Sinonimleri: *S. melongena* var. *depressum* L.

S. melongena var. *esculentum* (Dunal) Nees

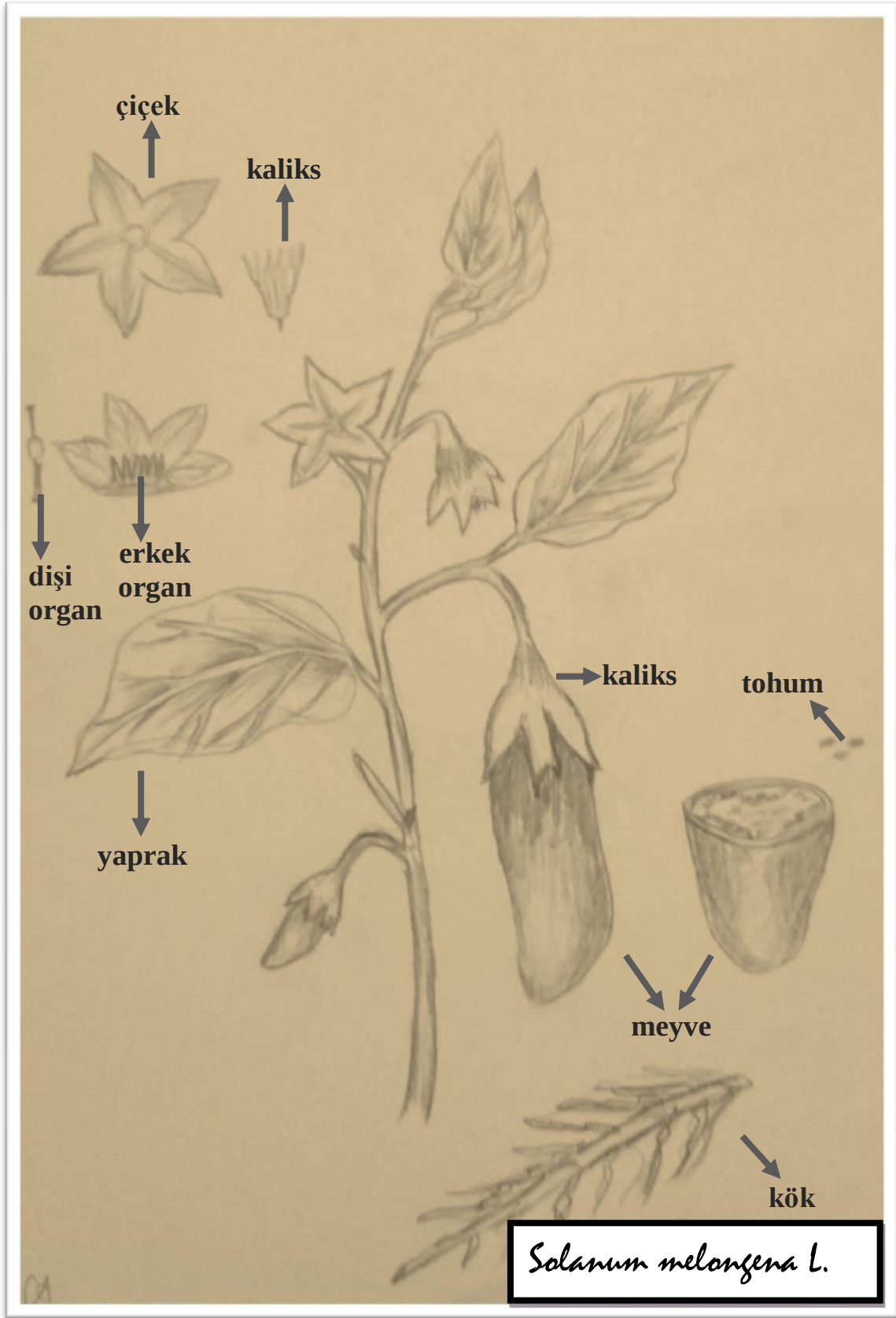
S. melongena var. *inerme* (Dunal) Nees

S. melongena var. *serpentinum* L. (The Plant List, 2013)

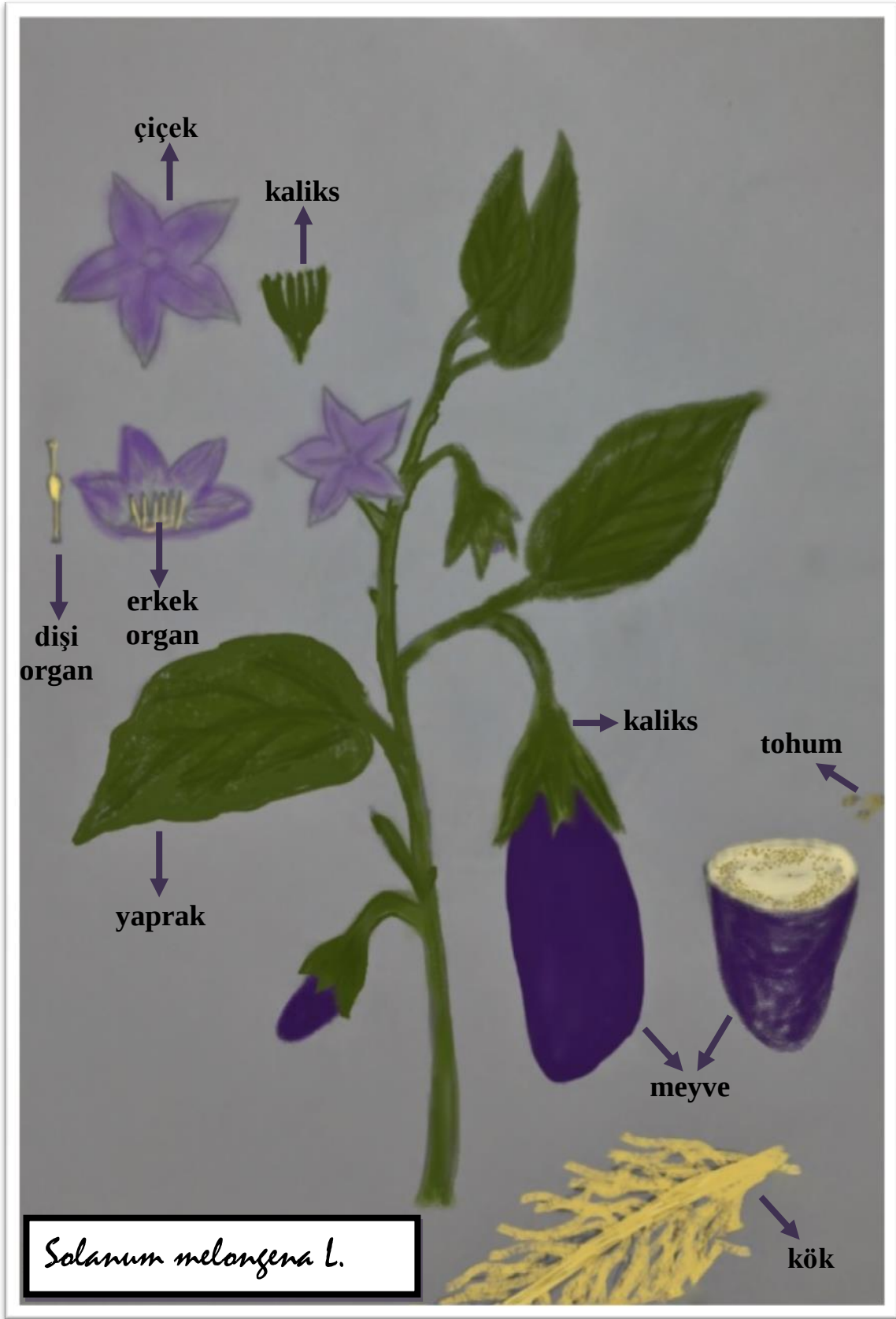


Resim 2.1. *S. melongena* L. bitkisinin genel görünüşü (Bu fotoğraf Ceylan Dönmez tarafından çekilmiştir.).

Tek yıllık, yıldız şeklinde tüylü ve birkaç dikene sahip, kökleri dik halde 30-100 cm uzunluğunda. Yapraklar petiolat, lamina şekli ovat olup 10×15 cm boyutlarında. Lamina kenarları genellikle integer olup nadiren sinuat. Çiçekler tek halde olup pediselleri hafif eğik. Genellikle yaprak koltuğunda çıkan çiçekler, 2-3 boğumda bir tek olarak, ya da her boğumda 2-3 tomurcuk şeklinde. Kaliks 15-20 mm uzunluğunda, çiçeklenme sonrası büyümesi devam eden, dağınık halde dikenleri olan 5-8 tane uzun akuminat loblu. Korolla soluk mor renkli, 3 cm çaplı 5-8 loblu. Stamenler de 5-8 aralığında değişiklik göstermekte ve sarı renkli. Meyveler büyük ve ince uzun olup 25 cm'ye kadar uzayabilmekte. Siyahımsı mor renkli bu meyveler oval, armuta benzer (piriform) şekilde. Bir bitki ortalama 10-30 meyve vermektedir ve meyveler partenokarpik özellikte. Meyve oluşumu döllenme ve tohum oluşumuna bağlı olmaksızın gerçekleşmekte. Kökler kazık kök olup, yanlarda da birkaç çıkıntı köke rastlanmakta, 130 cm'ye kadar toprağın altında uzayan örnekler bulunmakta (Davis, 1978) (Resim 2. 1., Resim 2. 2., Resim 2. 3.).



Resim 2.2. *S. melongena* bitkisinin kısımları siyah-beyaz (Çizim: Ceylan DÖNMEZ).



Resim 2.3. *S. melongena* bitkisinin kısımları renkli (Çizim: Ceylan DÖNMEZ).

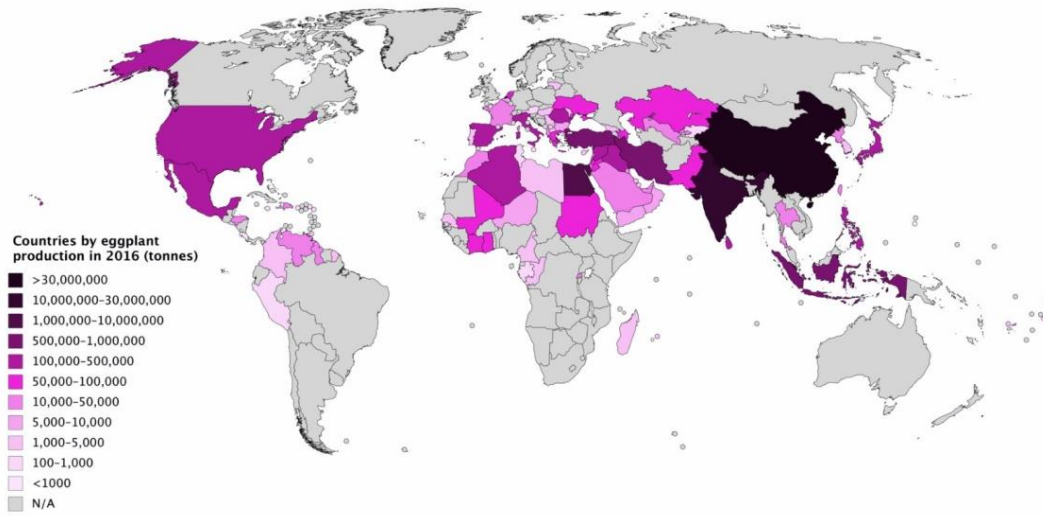
S. melongena bitkisi ülkemizde "patlıcan" olarak bilinmektedir. 25°C'de hava neminin % 55-60, toprak neminin ise % 60-70 olması patlıcanın iyi bir şekilde gelişimi açısından oldukça önemlidir. Bitki, pH 6-6,7 aralığına sahip, organik madde bakımından zengin tınlı-kumlu, geçirgen ve derin toprakları sever. Vejetasyon süresi uzun olduğundan doğrudan tohum ekimi yerine fide yetiştiriciliği tercih edilmektedir. Aralık –Ocak aylarında tohumlar ekilirken, Mart-Nisan aylarında fide dikimi gerçekleştirilmektedir. Düze veya karık sırtının iki kenarına dikim yapılabilir. Çift sıralı yetiştiricilikte sıra arası mesafe geniş olanlarda 90-110 cm, dar olanlarda 50-60 cm'dir. Bir dekar alana yaklaşık 2000-3000 bitki düşmektedir. Bakımı göz önüne alındığında, dikimden bir hafta sonra birinci çapalama, dikimden bir ay sonra da 2. çapalama yapılır. Patlıcan fideleri dallanıp boylandığında çapaya son verilir. Sulamada en ideal yöntem damla sulamadır, meyve görülünceye kadar ilk can suyundan itibaren sulama yapılmaz. Budama, birinci verim döneminde ürün miktarının tam anlamıyla azaldığı aşamada yapılır. Meyveler uygun iriliğini ve rengini alınca hasat işlemi yapılır ve bu işlem esnasında meyve sapı meyvede kalacak şekilde makas veya bıçak kullanılmalıdır. Bir bitkiden ortalama 10-30 arası meyve alınmaktadır. Dekar açısından verim değerlendirildiğinde 2-13 ton arası değişiklik gösterebilmektedir (Aybak, 2001; Günay, 1992).

Sıcak iklimde (25-30°C) yetişen ve gece sıcaklığı en az 16°C olan ortamlarda devamlılık gösteren, tek yıllık ve olgunlaşmamış meyveleri tüketilen *S. melongena*'nın, Hindistan, Pakistan, Çin, Mısır, Bangladeş, Filipinler ve Türkiye'de kültürü yaygındır (Das ve Barua, 2013) (Harita 2. 1.). Afrika'da yabani türlere rastlanmakta olup, Mısır üzerinden Kuzey Afrika'ya, oradan Araplar aracılığıyla İspanya'ya, Türkler tarafından Balkanlar üzerinden Avrupa'ya taşınmıştır (Tüzün, 2015). *S. melongena* dünyada en çok tüketilen ve yüksek ekonomik değere sahip sebzelerin başında gelmektedir (Van Eck ve Snyder, 2006). 2003 yılında Çin ve Hindistan'dan patlıcan üretiminde % 3'lük pay ile 3. ülke konumundaki Türkiye, 2011 yılı verilerine göre iki basamak gerileyerek sırasını İran ve Mısır'a bırakmıştır (Çizelge 2. 1.). 2016 yılında ise 4. sıraya yükselmiş ve 2017 yılında da sıralamasını korumuştur (Harita 2. 1.) (Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2014, 2016; The Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database, 2019).

Çizelge 2.1. 2013, 2016 ve 2017 yılı dünyadaki ilk 6 ülkeye ait patlıcan üretimi

Ülkeler	2017 yılı Üretim (ton)	2016 yılı Üretim (ton)	2013 yılı Üretim (ton)
Çin	32 883 567	31 855 430	28 433 500
Hindistan	12 510 000	12 515 000	13 444 000
Mısır	1 307 793	1 300 265	1 194 115
Türkiye	883 917	854 049	826 941
İran	654 149	671 399	1 354 185
Endonezya	535 436	509 749	509 380

Kaynak: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2014; The Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database, 2019



Harita 2.1. Dünyada 2016 yılı verilerine göre ülkeler bazında patlıcan üretimi (Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2016).

Çizelge 2.2. 2015 yılı Türkiye’de bölgesel patlıcan üretimi

Bölgeler	Üretim (ton)
Akdeniz	365 637
Batı Karadeniz	116 629
Ege	96 359
Güneydoğu Anadolu	95 650
Doğu Marmara	45 086
Batı Marmara	34 817
Batı Anadolu	19 035
Ortadoğu Anadolu	13 921
Orta Anadolu	10 466
Kuzeydoğu Anadolu	3 960
Doğu Karadeniz	2 890

Kaynak: Türkiye İstatistik Kurumu, 2015

Türkiye’de birçok çeşit patlıcan üretilmekte olup, 2015 yılında Akdeniz bölgesi birinci sırada yer almıştır (Çizelge 2. 2.). Ülkemizde en fazla yetiştirilen ve tüketilen patlıcan çeşitlerinin Kemer patlıcanı, Halkapınar patlıcanı, Bostan patlıcanı, Kirmastı patlıcanı, Yalova 49 patlıcanı ve Gönen patlıcanı olduğu bilinmektedir. Patlıcan "long purple, viserba, black beauty" isimleri ile ithal edilmektedir (Tüzün, 2015).

Pala patlıcanı: Meyveleri mor renkte, ortası hafif bombeli silindir şeklinde ve uçları hafif küt bir çeşittir. Kabuğu ince, meyve eti beyaz ve yumuşak dokulu, meyveleri 22 cm ile 30 cm uzunlukta, 7 cm ile 8 cm çapındadır.

Kemer patlıcanı: Meyveleri parlak koyu mor renkte, meyve eti beyaz, yumuşak dokulu ve az çekirdekli, ince, uzun bir çeşittir. Meyveleri 20 cm ile 25 cm uzunluğunda, 5 cm ile 7 cm çapındadır.

Aydın siyahı patlıcanı: Meyveleri parlak koyu mor renkte, meyve eti beyaz renkte ve yumuşak dokulu, lezzetli, küt uçlu bir çeşittir. Ortalama meyve uzunluğu 22 cm’dir.

Halkapınar patlıcanı: Meyveleri koyu mor renkte, 20 cm ile 25 cm uzunluğunda, 6 cm ile 8 cm çapında, uç tarafı sap tarafına nispeten daha dolgun bir çeşittir.

Topan patlıcanı: Meyveleri koyu mor renkte, çekirdeği az, ucu küt olan bir çeşittir (Yazgan ve Aker, 1993).

2.3. Kimyasal Bölüm

2.3.1. *Solanum* türleri üzerinde yapılmış fitokimyasal çalışmalar

Solanum türlerinin içerdiği alkaloidler

Solanaceae familyasında çoğunlukla rastlanan sekonder metabolitlerin başında alkaloidler gelmektedir. *Solanum* türlerinde bulunan alkaloid türevlerine Çizelge 2. 3.’te yer verilmiştir.

Çizelge 2.3. *Solanum* türlerinde bulunan alkaloit türevleri

Bileşik	Bitki	Elde edildiği kısım	Kaynak
Akuleamin	<i>S. aculeatum</i> St.-Lag.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solangustin	<i>S. angustifolium</i> Mill.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Tomatidin	<i>S. arboreum</i> Dunal.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solanandain	<i>S. asperum</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solaparnain	<i>S. asperum</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solasodamin	<i>S. auriculatum</i> Aiton <i>S. sodomaeum</i> Dunal <i>S. marginatum</i> L. f.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solanaviol	<i>S. aviculare</i> G. Forst.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
25-izosolafloridin; Solakallinidin	<i>S. callium</i> R.J.F. Hend.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solanidan (22 β ,23 β -epoksi-solanida-1,4-dien-3-on; 22 α ,23 α -epoksi-10-epi-solanida-1,4,9-trien-3-on; 22 α ,23 α -epoksi-solanida-4-en-3-on; 22 β ,23 β -epoksi-solanida-4-en-3-on; (E)-N-[8'(4-hidroksifenil)etil]-22 α ,23 α -epoksi-solanida-1,4,9-trien-3-imin; (E)-N-[8'(4-hidroksifenil)etil]-22 α ,23 α -epoksi-solanida-1,4-dien-3-imin; (Z)-N-[8'(4-hidroksifenil)etil]-22 α ,23 α -epoksi-solanida-1,4,9-trien-3-imin; (Z)-N-[8'(4-hidroksifenil)etil]-22 α ,23 α -epoksi-solanida-1,4-dien-3-imin); İminosolanidan	<i>S. campaniforme</i> Roem. & Schult.	Yaprak	(Torres ve diğerleri, 2013)
Solamin; Kuskohigrin; Anabazin	<i>S. carolinense</i> L.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Tomatin	<i>S. cathayanum</i> C.Y. Wu & S.C. Huang	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solakonjestidin; Solafloridin; 23-okso-solakonjestidin; 24-okso-solakonjestidin	<i>S. crispum</i> Ruiz & Pav.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)

Çizelge 2.3. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan alkaloit türevleri

Bileşik	Bitki	Elde edildiği kısım	Kaynak
15- α -hidroksi-soladulsidin; 15- α -hidroksi-tomatin	<i>S. dulcamara</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solamarin	<i>S. dulcamara</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Soladunalinidin	<i>S. dunalianum</i> Gaudich.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solamaladin	<i>S. hypomalacophyllum</i> Bitter	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
İnkanumin (O-(3)- [β -D-ksilopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3 glu)- [β -D-ksilopiranozil -(1 $\rightarrow$ 4ram) α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4glu)]- β -D-glukopiranozil] – solasodin); Kasianin	<i>S. incanum</i> L.	Meyve	(Lin, Lu, Cheng, Gan ve Won, 1990)
Solasodin; Solamargin	<i>S. incanum</i> <i>S. nigrum</i> <i>S. xanthocarpum</i> Schrad. & H. Wendl. <i>S. khasianum</i> C. B. Clarke <i>S. linnaeanum</i> Hepper & P.-M. L. Jaeger <i>S. retroflexum</i> Dunal <i>S. sodomaeum</i> <i>S. sycophanta</i> Dunal	Yaprak, meyve	(Al Sinani, Eltayeb, Kamal, Khan ve Ahmad, 2016; Cham, 2012; Daji, Steenkamp, Madala ve Dlamini, 2018; Eltayeb, Al-Ansari ve Roddick, 1997; Gürbüz ve diğerleri, 2015; Lin ve diğerleri, 1990; Maurya, Gupta, Negi ve Srivastava, 2009; Ono ve diğerleri, 2009; Schwarz ve diğerleri, 2007; Usubillaga, Paredes, Martinod ve Hidalgo, 1973; Varshney ve Sharma, 1965; Weissenberg, 2001; Yoshikawa ve diğerleri, 2007)
Solaradiksin; Solasabanin; Solaradinin	<i>S. laciniatum</i> Aiton	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Dihidrosolakonjestidin	<i>S. leucocarpon</i> Dunal	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solasodin	<i>S. leucocarpon</i> <i>S. trilobatum</i> L.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solasonin Solasurin	<i>S. lycocarpum</i> A. St.-Hil. <i>S. asperum</i> <i>S. surattense</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solaliratin A; Solaliratin B	<i>S. lyratum</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solanokardinol	<i>S. neocardenasii</i> Hawkes & Hjert.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)

Çizelge 2.3. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan alkaloit türevleri

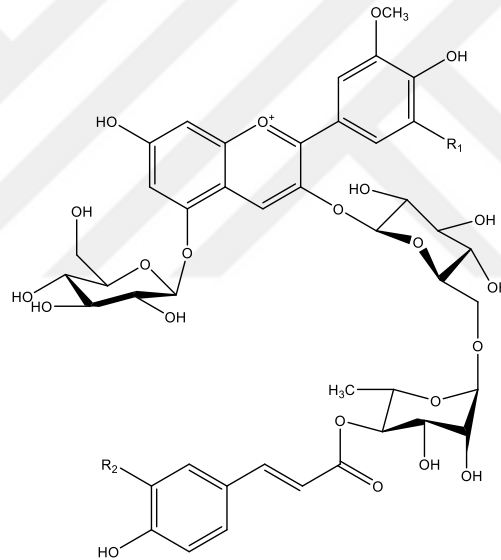
Bileşik	Bitki	Elde edildiği kısım	Kaynak
Solanigrin	<i>S. nigrum</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solanin	<i>S. nigrum</i> <i>S. tuberosum</i>	Meyve	(Gu ve diğerleri, 2018)
Solafillidin; Desasetilsolafillidin	<i>S. oblongifolium</i> Dunal	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solamargin	<i>S. palinacanthum</i> Dunal <i>S. lycocarpum</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solanokapsin; Solakasin; Solateinemin; 2-floro-2', 4, 5 benzen etan amin; heksatriakontan; 3-etoksiamfetamin; 2,2,2-trikloroasetamit; O-metilsolanokapsin; Episolakapin; İzosolakapin	<i>S. pseudocapsicum</i> L.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solakuidin	<i>S. pseudoquina</i> A. St.-Hil.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solanopubamin	<i>S. schimperianum</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
3 β -amino-5 α , 22 α H, 25 β H- solanidan-23 β -ol (Solanopubamin) ve türevleri	<i>S. schimperianum</i>	Topraküstü	(Al-Rehaily ve diğerleri, 2013)
Solanofortin	<i>S. seaforthianum</i> Andrews	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solaspiralidin	<i>S. spirale</i> Roxb.	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solasuaveolin; Dihidrosolasuaveolin; İzosolasuaveolin	<i>S. suaveolens</i> Kunth & C.D. Bouché	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solasonin; Solamargin; sikofantine; 22,25- diepisikofantin; 21- hidroksisikofantin	<i>S. sycophanta</i> Dunal	Meyve	(Usubillaga, Aziz, Tettamanzi, Waibel ve Achenbach, 1997)
Solaverin	<i>S. toxicarium</i> Rich. <i>S. verbascifolium</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solapalmitin; Solapalmitenin	<i>S. tripartitum</i> Dunal	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Kakonin	<i>S. tuberosum</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solanidin	<i>S. tuberosum</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solaverbaskin	<i>S. verbascifolium</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)

Çizelge 2.3. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan alkaloit türevleri

Bileşik	Bitki	Elde edildiği kısım	Kaynak
L-ramnopiranozil-14-D-glukopiranoz solasodin (Kasianin)	<i>S. xanthocarpum</i>	-	(Jayakumar ve Murugan, 2016)
Solanakarpin; Solamargin	<i>S. xanthocarpum</i>	Tohum	(Gupta ve Dutta, 1938)
Kasianin; Solamargin; Solanin	<i>S. xanthocarpum</i>	Topraküstü	(Shanker ve diğerleri, 2011)

Solanum türlerinin içerdiği antosiyanin türevleri

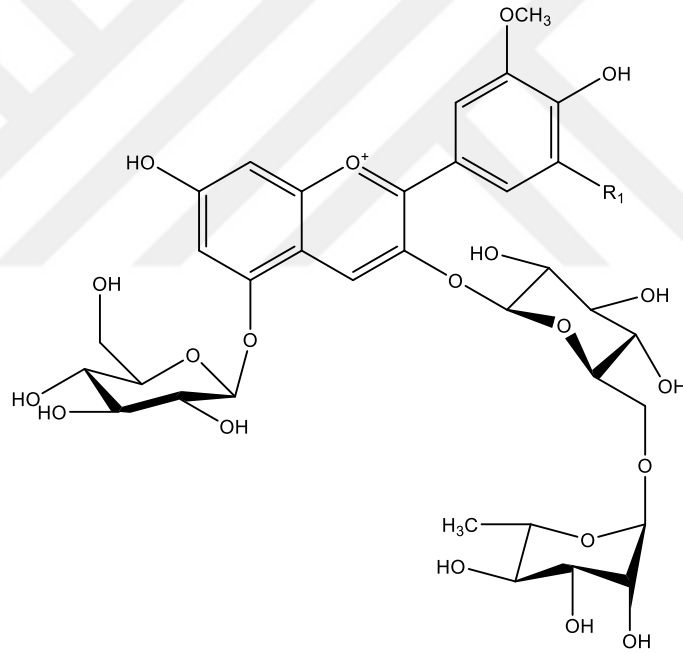
Çizelge 2. 4.-2. 8.'de *Solanum* türlerinin içerdiği antosiyanin türevleri belirtilmiştir.

Çizelge 2.4. *Solanum* türlerinde bulunan antosiyanin türevleri

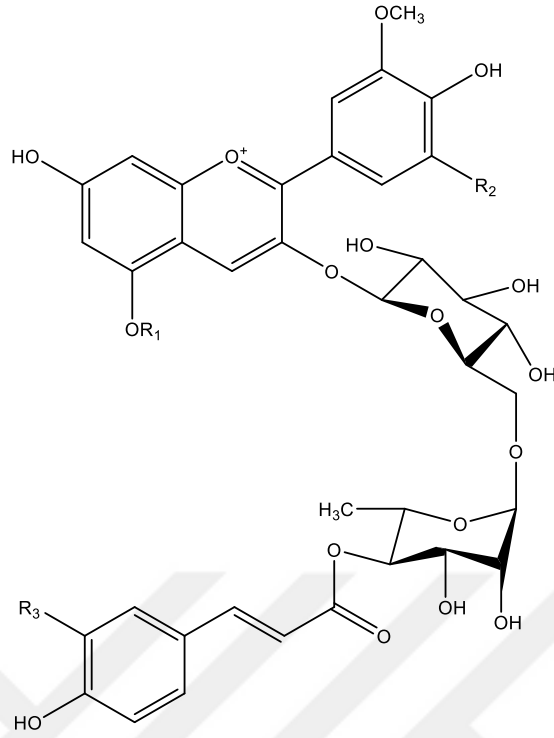
R ₁	R ₂	Bileşik	Bitki	Kaynak
OH	OH	Petunidin-3-O-[6-O-(4-O-trans-kafeoil-O- α -ramnopiranozil)- β -glukopiranozil]-5-O- β -glukopiranozil	<i>S. tuberosum</i> L.	(Fossen, Øvstedal, Slimstad ve Andersen, 2003; Hillebrand, Naumann, Kitzinski, Köhler ve Winterhalter, 2009)

Çizelge 2.4. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan antosiyanin türevleri

R ₁	R ₂	Bileşik	Bitki	Kaynak
OH	H	Petunidin-3-O-[6-O-(4-O- <i>E</i> -p-kumaril-O- α -ramnopiranozil)- β -glukopiranozil]-5-O- β -glukopiranozil	<i>S. tuberosum</i>	(Fossen ve diğerleri, 2003; Hillebrand ve diğerleri, 2009)
H	OH	Peonidin-3-O-[6-O-(4-O- <i>E</i> -kafeoil-O- α -ramnopiranozil)- β -glukopiranozil]-5-O- β -glukopiranozil	<i>S. tuberosum</i>	(Fossen ve diğerleri, 2003)
H	H	Peonidin-3-O-[6-O-(4-O- <i>E</i> -p-kumaril-O- α -ramnopiranozil)- β -glukopiranozil]-5-O- β -glukopiranozil	<i>S. tuberosum</i>	(Fossen ve diğerleri, 2003; Hillebrand ve diğerleri, 2009)

Çizelge 2.5. *Solanum* türlerinde bulunan antosiyanin türevleri

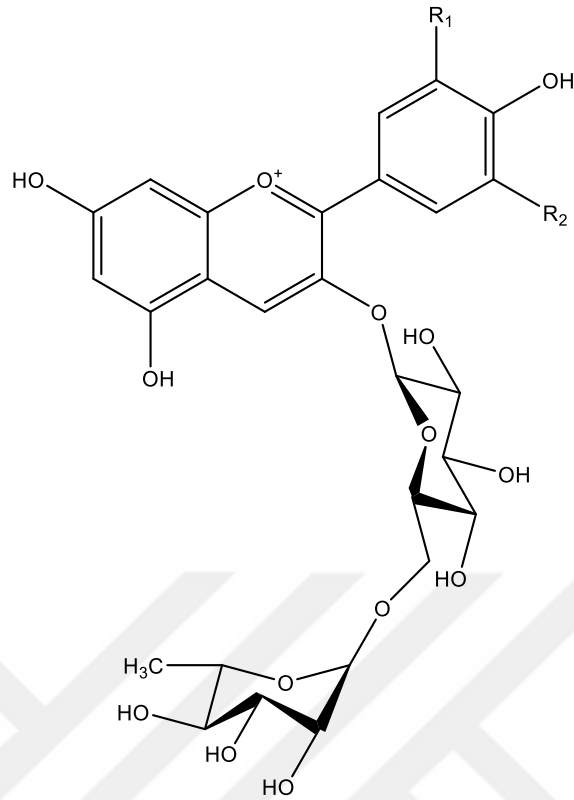
R ₁	Bileşik	Bitki	Kaynak
OH	Petunidin-3-rutinozil-5-glukopiranozil	<i>S. tuberosum</i>	(Hillebrand ve diğerleri, 2009)
OCH ₃	Malvidin-3-rutinozil-5-glukopiranozil	<i>S. tuberosum</i>	(Hillebrand ve diğerleri, 2009)



Çizelge 2.6. *Solanum* türlerinde bulunan antosiyanin türevleri

R ₁	R ₂	R ₃	Bileşik	Bitki	Kaynak
Glu	OH	OCH ₃	Petunidin-3-feruloilrutinozil-5-glikopiranozil	<i>S. tuberosum</i>	(Hillebrand ve diğerleri, 2009)
H	OH	H	Petunidin-3-p-kumarilrutinozil	<i>S. tuberosum</i>	(Hillebrand ve diğerleri, 2009)
Glu	OCH ₃	H	Malvidin-3-p-kumarilrutinozil-5-glikopiranozil	<i>S. tuberosum</i>	(Hillebrand ve diğerleri, 2009)
Glu	OCH ₃	OCH ₃	Malvidin-3-feruloilrutinozil-5-glikopiranozil	<i>S. tuberosum</i>	(Hillebrand ve diğerleri, 2009)

***Glu: Glukoz



Çizelge 2.7. *Solanum* türlerinde bulunan antosiyanin türevleri

R ₁	R ₂	Bileşik	Bitki	Kaynak
O-Glu	OH	Delfinidin-3-O-(6"-O- α -ramnopiranozil)- β -glükopiranozil	<i>S. betaceum</i> Cav.	(Hurtado, Morales, Miret, Gilete ve Heredia, 2009)
OH	OH	Delfinidin-3-O-(6"-O- α -ramnopiranozil)- β -glükopiranozil	<i>S. betaceum</i>	(Hurtado ve diğerleri, 2009)
OH	H	Siyanidin-3-O-(6"-O- α -ramnopiranozil)- β -glükopiranozil	<i>S. betaceum</i>	(Hurtado ve diğerleri, 2009)
H	H	Pelargonidin-3-O-(6"-O- α -ramnopiranozil)- β -glükopiranozil	<i>S. betaceum</i>	(Hurtado ve diğerleri, 2009)

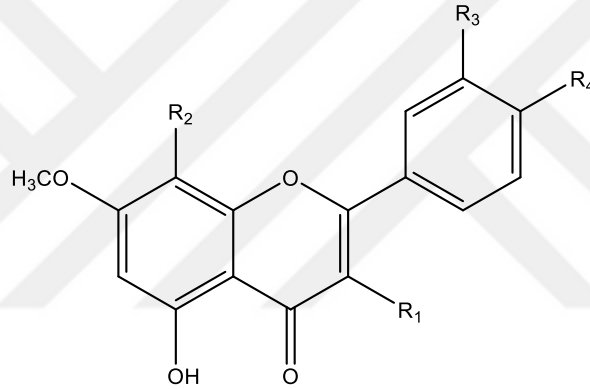
***Glu: Glukoz

Çizelge 2.8. *S. melongena*'da bulunan başlıca antosiyanin türevleri

Bileşik	Kaynak
Delfinidin-3-[4-(<i>cis</i> -p-kumaril)-L-ramnozil (1→6)glikopiranozil]-5- glikopiranozil (<i>cis</i> -nasunin)	(Ichiyanagi ve diğerleri, 2005)
Delfinidin-3-[4-(<i>trans</i> -p-kumaril)-L-ramnozil- (1→6)glikopiranozil]-5-glikopiranozil (<i>trans</i> -nasunin)	(Ichiyanagi ve diğerleri, 2005; Jing ve diğerleri, 2015)
Delfinidin-3-rutinozil-5-glikopiranozil	(Jing ve diğerleri, 2015)

Solanum türlerinin içerdiği flavonoitler

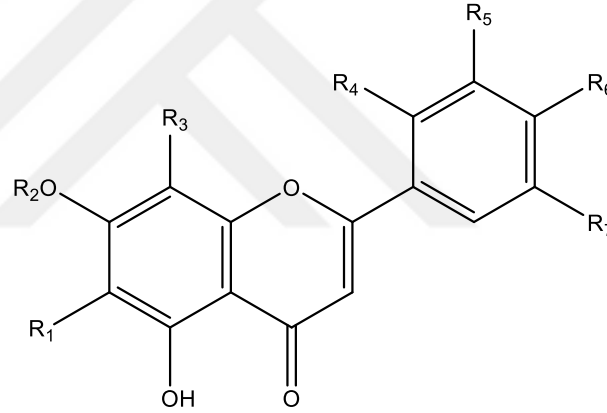
Solanum türlerinin flavonoit türevi taksonomik belirteçleri ombuin, ramnositrin ve metilgosipetin türevleridir (Çizelge 2. 9.).



Çizelge 2.9. Taksonomik belirteçlerden flavonoit türevleri

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Bileşik	Bitki	Kaynak
OH	H	H	OH	7-O-metilkemferol (ramnositrin)	<i>S. jabrense</i> Agra & M. Nee <i>S. paraibanum</i> Agra <i>S. rhytidoandrum</i> Sendtn. <i>S. paludosum</i> Moric.	(Silva, Carvalho ve Braz-Filho, 2003, 2009)
OH	H	OH	OCH ₃	7,4'-di-O-metilkersetin (ombuin)	<i>S. jabrense</i>	(Silva ve diğerleri, 2003)
OCH ₃	OCH ₃	OH	OCH ₃	3,7,8,4'-tetra-O-metilgosipetin	<i>S. paludosum</i>	(Silva, Braz-Filho, Carvalho ve Agra, 2002)
OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,7,8,3',4'-penta-O-metilgosipetin	<i>S. paludosum</i>	(Silva ve diğerleri, 2002)

Solanum türlerinin içerdiği flavon türevleri Çizelge 2. 10.'da verilmiştir.



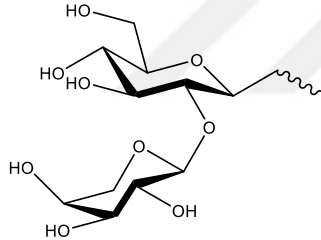
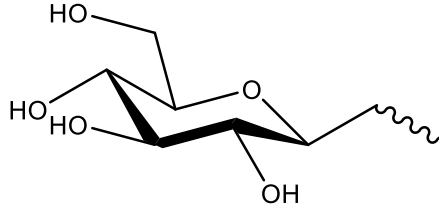
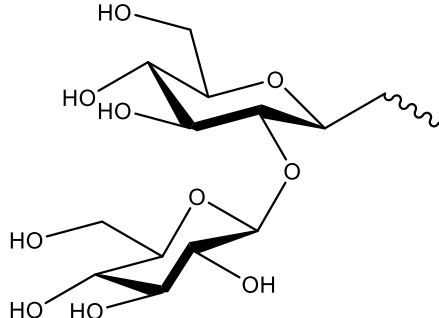
Çizelge 2.10. *Solanum* türlerinde bulunan flavon türevleri

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Bileşik	Bitki	Kaynak
							5-metoksi-(3'',4''-di-hidro-3'',4''-diasetoksi)-2'',2''-dimetilpirano-(7,8:5'',6'')-flavon	<i>S. erianthum</i> D. Don	(Chou, Huang, Lin, Huang ve Chou, 2012)
Glu	H	Glu	H	H	OH	H	Apigenin-6,8-di-C- β -D-glikopiranozil	<i>S. elaeagnifolium</i> Cav.	(Hawas ve diğerleri, 2013)
H	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	5-hidroksi-7,2',3',5'-tetra-O-metilflavon	<i>S. glabratum</i> Dunal	(Abdel-Monem, 2009)

Çizelge 2.10. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan flavon türevleri

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Bileşik	Bitki	Kaynak
H	Rut	H	H	H	OCH ₃	H	Akasetin-7-O-rutinozil	<i>S. lyratum</i> Thunb.	(Yang, Feng ve Gao, 2009)
H	H	H	H	OH	OCH ₃	H	5,7,3'-tri-hidroksi-4'-O-metilflavon (diosmetin)	<i>S. nienkui</i> Merr. & Chun	(Wu, Chen, Han, Liu ve Yang, 2012)
H	CH ₃	H	H	H	OH	H	7-O-metilapigenin (genkwanin)	<i>S. paludosum</i>	(Silva ve diğerleri, 2002; Silva ve diğerleri, 2009)
H	H	Glu	H	H	OH	H	Apigenin 8-C- β -D-glikopiranozil (viteksin)	<i>S. rantonnetii</i> Carrière <i>S. elaeagnifolium</i>	(Hawas ve diğerleri, 2013; Rashed ve diğerleri, 2014)
Glu	H	H	H	H	OH	H	Apigenin 6-C- β -glikopiranozil (izoviteksin)	<i>S. rantonnetii</i>	(Rashed ve diğerleri, 2014)
H	Glu	H	H	H	OH	OH	5,3',4'-tri-hidroksiflavon-7-O- β -D-glikopiranozil	<i>S. surattense</i> Burm. f.	(Ahmed ve diğerleri, 2011)
H	H	H	H	H	OH	OH	5,7,3',4'-tetrahidroksiflavon (luteolin)	<i>S. torvum</i>	(Tang, Liu ve Zeng, 2012)

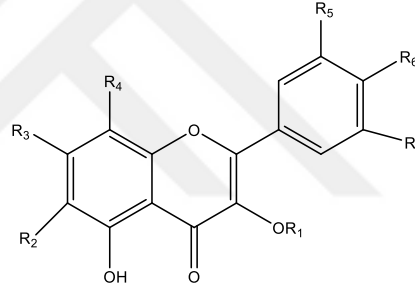
Çizelge 2.10. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan flavon türevleri

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Bileşik	Bitki	Kaynak
H	H	H	H	H	OH	H	5,7,4'-tri-hidroksiflavon (apigenin)	<i>S. torvum</i> <i>S. lyratum</i>	(Tang ve diğerleri, 2012)
	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	7,4'-dimetil-apigenin-6-C- β -glikopiranozil-2''-O- α -L-arabinopiranozil	<i>S. verbascifolium</i> L.	(Ohtsuki, Miyagawa, Koyano, Kowithayak orn ve Ishibashi, 2010)
	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	4'-metil-apigenin-6,7-glikopiranozil (akasetin-6-C-glikopiranozil-7-O-glikopiranozil)	<i>S. verbascifolium</i> L.	(Ohtsuki ve diğerleri, 2010)
	CH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	7,4'-dimetil-apigenin-6-C- β -glikopiranozil-2''-O- α -L-glikopiranozil (embinoidin)	<i>S. verbascifolium</i> L.	(Ohtsuki ve diğerleri, 2010)

***Gal: Galaktoz, Glu: Glukoz; Ram: Ramnoz; Rut: Rutinoz

Solanum türlerinin içerdiği flavonol türevleri Çizelge 2. 11.'de verilmiştir.

38



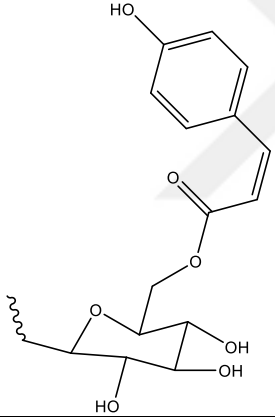
Çizelge 2.11. *Solanum* türlerinde bulunan flavonol türevleri

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Bileşik	Bitki	Kaynak
	H	OH	H	H	OH	H	Kemferol-3- <i>O</i> - β -D-(6"- <i>O</i> -trans-p-kumaril)-glikopiranozil (trans-tilirozit)	<i>S. asperum</i> Rich. <i>S. crinitum</i> Lam. <i>S. erianthum</i> S. <i>S. elaeagnifolium</i>	(Cornelius ve diğerleri, 2004; Cornelius ve diğerleri, 2010; Esteves-Souza ve diğerleri, 2002; Pinto, Uchoa, Silveira, Pessoa ve Braz-Filho, 2011; Radwan ve diğerleri, 2015; Tuan, Than, Thuan, Minh ve Kiem, 2008)
H	H	Ram	H	H	OH	H	Kemferol-7- <i>O</i> - α -L-ramnopiranozil	<i>S. asperum</i>	(Pinto ve diğerleri, 2011)

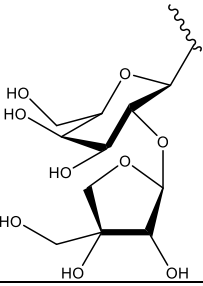
Çizelge 2.11. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan flavonol türevleri

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Bileşik	Bitki	Kaynak
Rut	H	Ram	H	H	OH	H	Kemferol-3-O- $[\beta$ -D-glikopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)- α -L-ramnopiranozil]-7-O- α -L-ramnopiranozil	<i>S. asperum</i>	(Pinto ve diğerleri, 2011)
Ram	H	OH	H	H	OH	OH	Kersetin-3-O- α -L-ramnopiranozil (Kersitrin)	<i>S. cernuum</i> Vell.	(Alves ve diğerleri, 2007)
Ram	H	OH	H	H	OH	H	Kemferol-3-O- α -ramnopiranozil (afzelin)	<i>S. cernuum</i> <i>S. rantonnetii</i>	(Alves ve diğerleri, 2007; Rashed ve diğerleri, 2014)
Glu	H	OH	H	OH	OH	H	Kersetin-3-O- β -D-glikopiranozil (izokersitrin)	<i>S. elaeagnifolium</i> <i>S. rostratum</i> Dunal <i>S. torvum</i> <i>S. elaeagnifolium</i>	(Badawy, Ahmed ve Hassanean, 2013; Hao, Wang, Zhu, Wang ve Wei, 2014; Hawas ve diğerleri, 2013; Y. Y. Lu, J. G. Luo ve L. Y. Kong, 2011)

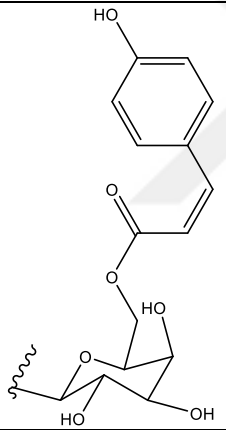
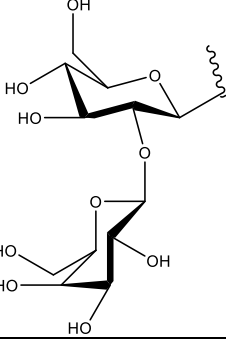
Çizelge 2.11. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan flavonol türevleri

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Bileşik	Bitki	Kaynak
	H	OH	H	H	OH	H	Kemferol-3-O-(6"-O-cis-p-kumaril)-O-β-glikopiranozil (cis-tilirozit)	<i>S. elaeagnifolium</i>	(Hawas ve diğerleri, 2013)
H	H	OH	H	H	OH	H	3,5,7,4'-tetra-hidroksiflavonol (kemferol)	<i>S. elaeagnifolium</i> <i>S. crinitum</i> <i>S. rantonnetii</i> <i>S. nienkui</i> <i>S. torvum</i>	(Badawy ve diğerleri, 2013; Cornelius ve diğerleri, 2004; Cornelius ve diğerleri, 2010; Y. Y. Lu ve diğerleri, 2011; Rashed ve diğerleri, 2014; Shu, Zhou ve Ye, 2011; Tang ve diğerleri, 2012; Wu ve diğerleri, 2012)

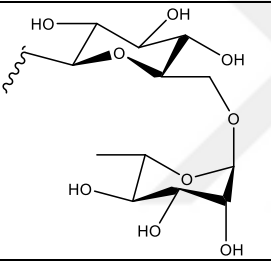
Çizelge 2.11. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan flavonol türevleri

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Bileşik	Bitki	Kaynak
H	H	OH	H	H	OH	OH	3,5,7,3',4' -penta- hidroksiflavon (kersetin)	<i>S.</i> <i>elaeagnifolium</i> <i>S. nienkui</i> <i>S. torvum</i> <i>S. lyratum</i>	(Elabbar, Bozkeha ve El Tuonsia, 2014; Y. Y. Lu ve diğerleri, 2011; Shu ve diğerleri, 2011; Sun ve diğerleri, 2008; Tang ve diğerleri, 2012; Wu ve diğerleri, 2012)
H	H	OH	Gal	H	OH	H	Kemferol-8-C- β - galaktopiranozil	<i>S.</i> <i>elaeagnifolium</i>	(Hawas ve diğerleri, 2013)
H	H	Glu	H	H	OH	H	Kemferol-7-O- β - D-glikopiranozil	<i>S.</i> <i>elaeagnifolium</i>	(Hawas ve diğerleri, 2013)
H	Glu	OH	H	H	H	OH	Kemferol-6-C- glikopiranozil	<i>S.</i> <i>elaeagnifolium</i>	(Hawas ve diğerleri, 2013)
H	Glu	OH	H	H	OH	OH	Kersetin-6-C- β - D-glikopiranozil	<i>S.</i> <i>elaeagnifolium</i>	(Hawas ve diğerleri, 2013)
	H	OH	H	OH	OH	H	Kersetin-3-O- β -D- apiofuranosil- (1 $\rightarrow$ 2)- β -D- galaktopiranozil	<i>S.</i> <i>elaeagnifolium</i>	(Hawas ve diğerleri, 2013)
H	H	OH	Glu	H	OH	H	Kemferol-8-C- glikopiranozil	<i>S.</i> <i>elaeagnifolium</i>	(Hawas ve diğerleri, 2013)

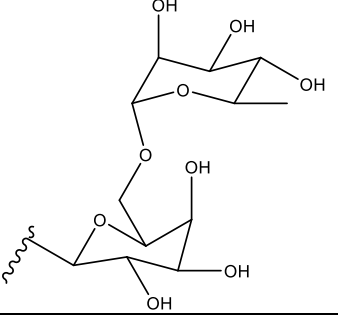
Çizelge 2.11. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan flavonol türevleri

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Bileşik	Bitki	Kaynak
	H	OH	H	H	OH	H	Kemferol-3-O-(6''-O-cis-p-kumaril)-O-β-galaktopiranozil	<i>S. elaeagnifolium</i>	(Hawas ve diğerleri, 2013)
	H	OH	H	H	OH	H	Kemferol-3-O-(2'-β-D-galaktopiranozil)-β-D-glikopiranozil (kameliazit C)	<i>S. erianthum</i>	(S. C. Chou ve diğerleri, 2012)
Ram	CH ₃	OH	CH ₃	H	OH	H	6,8-di-C-metilkemferol 3-O-α-ramnopiranozil	<i>S. erianthum</i>	(Tuan ve diğerleri, 2008)
CH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	3,7,3',4',5'-penta-O-metilmirsetin	<i>S. glabratum</i>	(Abdel-Monem, 2009)

Çizelge 2.11. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan flavonol türevleri

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Bileşik	Bitki	Kaynak
	H	OH	H	OCH ₃	OH	H	İzoramnetin-3-O- α -L- ramnopiranozil (1→6)- β -D- glikopiranozil	<i>S. glabratum</i>	(Abdel-Sattar, Farag ve Mahrous, 2015)
H	H	OCH ₃	H	OH	OCH ₃	H	7,4'-di-O- metilkersetin (ombuin)	<i>S. jabrense</i>	(Silva ve diğerleri, 2009)
H	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OH	7,4'-di-O- metilkersetin	<i>S. jabrense</i>	(Silva ve diğerleri, 2004)
CH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	3,3',4',7-O- tetrametilkersetin (retusin)	<i>S. jabrense</i> <i>S. paludosum</i> <i>S. paludosum</i> <i>S.</i> <i>schimperianum</i> Hochst.	(Al-Oqail, Hassan, Ahmad ve Al-Rehaily, 2012; Silva ve diğerleri, 2002; Silva ve diğerleri, 2009; Silva ve diğerleri, 2004)
H	H	OCH ₃	H	H	OH	H	7-O-metilkemferol (ramnositrin)	<i>S. jabrense</i> <i>S. paludosum</i>	(Silva ve diğerleri, 2002; Silva ve diğerleri, 2009; Silva ve diğerleri, 2004)
CH ₃	H	OCH ₃	H	H	OH	H	3,7-di-O- metilkemferol (kumatakenin)	<i>S. paludosum</i>	(Silva ve diğerleri, 2002; Silva ve diğerleri, 2009)

Çizelge 2.11. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan flavonol türevleri

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Bileşik	Bitki	Kaynak
CH ₃	H	OH	H	OH	OH	H	3-O-metilkersetin	<i>S. paludosum</i> <i>S. rantonnetii</i>	(Rashed ve diğerleri, 2014; Silva ve diğerleri, 2002; Silva ve diğerleri, 2009)
CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OH	OCH ₃	H	3,7,8,4'-tetra-O-metilgosipetin	<i>S. paludosum</i>	(Silva ve diğerleri, 2002; Silva ve diğerleri, 2009)
CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OH	H	3,7,8-tri-O-metilherbasetin	<i>S. paludosum</i>	(Silva ve diğerleri, 2009)
CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	3,7,8,3',4' -penta-O-metilgosipetin	<i>S. paludosum</i>	(Silva ve diğerleri, 2002; Silva ve diğerleri, 2009)
	H	OH	H	OH	OH	H	Kersetin 3-O- α -L-ramnopyranozil (1'' $\rightarrow$ 6'')-O- β -D-galaktopyranozil	<i>S. paniculatum</i>	(Vieira Junior, Rocha, Rodrigues, Lima ve Vilegas, 2015)
H	H	OH	OCH ₃	H	OH	H	8-O-metilkemferol	<i>S. rantonnetii</i>	(Rashed ve diğerleri, 2014)

Çizelge 2.11. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan flavonol türevleri

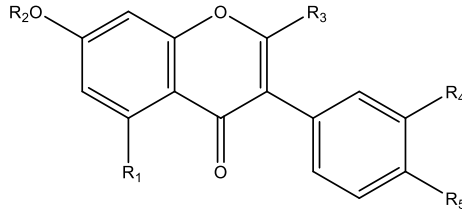
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Bileşik	Bitki	Kaynak
Gal	H	OH	H	OH	OH	H	Kersetin-3-O- β -D-galaktopiranozil (hiperin)	<i>S. rostratum</i> <i>S. rantonnetii</i> <i>S. elaeagnifolium</i>	(Hao ve diğerleri, 2014; Hawas ve diğerleri, 2013; Rashed ve diğerleri, 2014)
Gal	H	OH	H	OCH ₃	OH	H	İzoramnatin-3-O- β -D-galaktopiranozil	<i>S. rostratum</i>	(Hao ve diğerleri, 2014)
CH ₃	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	5-hidroksi-3,7,4'-trimetoksiflavon	<i>S. schimperianum</i>	(Al-Oqail ve diğerleri, 2012)
Glu	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	Kemferol-3-O- β -D-glikopiranozil (astragalin)	<i>S. schimperianum</i> <i>S. crinitum</i> <i>S. rantonnetii</i> <i>S. rostratum</i> <i>S. crinitum</i> <i>S. elaeagnifolium</i>	(Al-Oqail ve diğerleri, 2012; Cornelius ve diğerleri, 2004; Cornelius ve diğerleri, 2010; Hao ve diğerleri, 2014; Rashed ve diğerleri, 2014)

Çizelge 2.11. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan flavonol türevleri

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	Bileşik	Bitki	Kaynak
Rut	H	OH	H	OH	OH	H	Kersetin-3-O- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)-O- β -D-glikopiranozil (rutin)	<i>S. sordidum</i> Sendtn. <i>S. palinacanthum</i> Dunal <i>S. elaeagnifolium</i> <i>S. paniculatum</i> <i>S. torvum</i> <i>S. lyratum</i>	(Elabbar ve diğerleri, 2014; Kanada ve diğerleri, 2012; Y. Y. Lu ve diğerleri, 2011; Pereira ve diğerleri, 2008; Vieira Junior ve diğerleri, 2015; Yang, Guo, Zhou ve Ding, 2002)
Rut	H	OH	H	H	OH	H	Kemferol-3-O-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 6)- β -glikopiranozil	<i>S. sordidum</i>	(Kanada ve diğerleri, 2012)
H	OCH ₃	OH	H	H	OCH ₃	H	3,5,7-tri-hidroksi-6,4'-di-O-metilflavon	<i>S. surattense</i>	(Ahmed ve diğerleri, 2011)
Glu	H	OH	H	H	OCH ₃	OH	4'-O-metilkeretin-3-glikopiranozil (tamariksin)	<i>S. torvum</i>	(Tang ve diğerleri, 2012)

***Gal: Galaktoz; Glu: Glukoz; Ram: Ramnoz; Rut: Rutinoz

Solanum türleride bulunan diğer flavon glikozitleri Çizelge 2. 12.'de verilmiştir.



Çizelge 2.12. *Solanum* türlerinde bulunan diğer flavon glikozitleri

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Bileşik	Bitki	Kaynak
H	Glu	H	H	OCH ₃	4'-O-metil-izoflavon-7-O-β-D-glikopiranozil (ononin)	<i>S. lyratum</i>	(Yang ve diğerleri, 2009)
OH	Glu	H	H	OH	5,4'-di-hidroksi-izoflavon-7-O-β-D-glikopiranozil	<i>S. lyratum</i>	(Yang ve diğerleri, 2009)
OH	Glu	H	H	OCH ₃	7-β-D-glikopiranozil-5,7-di-hidroksi-4'-O-metil-izoflavon (biokanin A-7-glikopiranozil)	<i>S. lyratum</i>	(Yang ve diğerleri, 2009)
H	H	H	H	OCH ₃	7-hidroksi-4'-O-metil-izoflavon (formononetin)	<i>S. lyratum</i>	(Ren, Shen ve Dai, 2009; Yang ve diğerleri, 2009)
H	H	H	H	OH	7,4'-di-hidroksi-izoflavon (daidzein)	<i>S. lyratum</i>	(Ren ve diğerleri, 2009; Yang ve diğerleri, 2009)
H	Glu	H	H	OH	7,4'-di-hidroksi-izoflavon-7-glikopiranozil	<i>S. lyratum</i>	(Ren ve diğerleri, 2009; Yang ve diğerleri, 2009)
OH	H	H	H	OH	5,7,4'-tri-hidroksi-izoflavon (genistein)	<i>S. lyratum</i>	(Ren ve diğerleri, 2009)

Çizelge 2.12. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan diğer flavon glikozitleri

Bileşik	Bitki	Kaynak
Biokanin-A-7-O- β -D-apiyofuranozil-(1 $\rightarrow$ 5)- β -D-apiyofuranozil-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glikopiranozil	<i>S. crinitum</i>	(Cornelius ve diğerleri, 2010)
6,2',3'',5'',4'''-penta-hidroksi-3,7''-biflavon	<i>S. dulcamara</i> L.	(Sabudak, Kaya ve Cukurova, 2015)
2R,3R-5,7,4'-tri-hidroksi-dihidroflavon-3-O- α -D-glikopiranozil-6''-O- β -D-glikopiranozil-6'''-p-hidroksi benzoat	<i>S. elaeagnifolium</i>	(Radwan ve diğerleri, 2015)
4,7,2',4'-tetra-hidroksi-3'-prenil izoflavan (liratin A)	<i>S. lyratum</i>	(Zhang, Li, Yu ve Dai, 2010)
4,7,2'-tri-hidroksi-2'',2''-dimetilpirano-(3',4':5'',6'')-izoflavan (liratin B)	<i>S. lyratum</i>	(Zhang ve diğerleri, 2010)
4,7,2',3''-tetra-hidroksi-2'',2''-dimetil tetra-hidropirano - (3',4':5'',6'')-izoflavan (liratin C)	<i>S. lyratum</i>	(Zhang ve diğerleri, 2010)
4,7,2'- tri-hidroksi-4'-O-metil-izoflavan	<i>S. lyratum</i>	(Zhang ve diğerleri, 2010)
İzoramnetin-3-O- β -D-glikopiranozil-(4' $\rightarrow$ O $\rightarrow$ 4''')galangin-3''-O- β -D-glikopiranozil	<i>S. melongena</i>	(Shen ve diğerleri, 2005)
Naringenin	<i>S. nienkui</i>	(Wu ve diğerleri, 2012)
7,2',4'-tri-hidroksi-5-O-metil-izoflavanon	<i>S. nienkui</i>	(Wu ve diğerleri, 2012)
(2E)3-(4-hidroksi-3-metoksi-5-[6-metoksi-4-(sulfoksi)-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-3-il] fenil) asit-prop-2-enoik (torvanol A)	<i>S. torvum</i>	(Arthan ve diğerleri, 2002)

Solanum türlerinin içerdiği saponozitler

Solanum türlerinde bulunan saponozit türevlerine Çizelge 2. 13.'de yer verilmiştir.

Çizelge 2.13. *Solanum* türlerinde bulunan saponozit türevleri

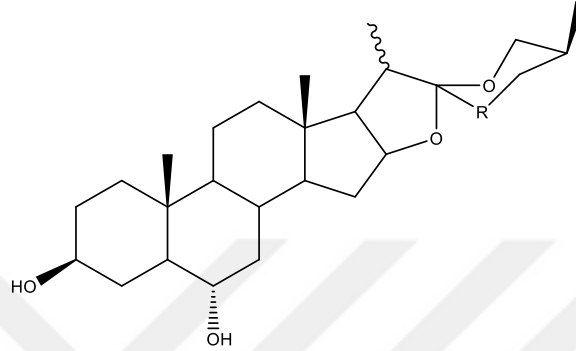
Bileşik	Bitki	Elde edildiği kısım	Kaynak
(22 <i>S</i> , 23 <i>R</i> , 25 <i>R</i>)-3 <i>β</i> ,15 <i>α</i> ,23-trihidroksipirost-5-en-26-on 3- <i>O</i> -[<i>α</i> - <i>L</i> -ramnopiranozil-(1→2)-[<i>α</i> - <i>L</i> -ramnopiranozil-(1→4)]- <i>β</i> - <i>D</i> -glukopiranozit]	<i>S. amygdalifolium</i> Steud.	Toprak üstü	(Vázquez, Ferreira, Moyna ve Kenne, 1999)
Neoklorogenin 6- <i>O</i> - <i>β</i> - <i>D</i> -ksilopiranozil (1→3)- <i>β</i> - <i>D</i> -quinovopiranozit, neoklorogenin 6- <i>O</i> - <i>α</i> - <i>L</i> -ramnopiranozil(1→3)- <i>β</i> - <i>D</i> -quinovopiranozit	<i>S. coagulans</i> Forssk.	Toprak üstü	(Qin, Lunga, Zhao, Liu ve Luo, 2016)
Yamogenin	<i>S. incanum</i>	Meyve	(Matu, 2008)
Solanigrozit C–H (2–7)	<i>S. nigrum</i>	Tüm bitki	(Zhou ve diğerleri, 2006)
(25 <i>R</i>)-5 <i>α</i> -spirostan-3 <i>β</i> -ol 3- <i>O</i> - <i>β</i> - <i>D</i> -ksilopiranozil-(1→3)-[<i>α</i> - <i>L</i> -arabinopiranozil-(1→2)]- <i>β</i> - <i>D</i> -glukopiranozil-(1→4)-[<i>α</i> - <i>L</i> -ramnopiranozil-(1→2)]- <i>β</i> - <i>D</i> -galaktopiranozit (nigrumnin I)	<i>S. nigrum</i>	Tüm bitki	(Ikeda, Tsumagari ve Nohara, 2000; Zhou ve diğerleri, 2006)
(25 <i>R</i>)-3 <i>β</i> ,17 <i>α</i> -dihidroksi-5 <i>α</i> -spirostan-12-on 3- <i>O</i> - <i>β</i> - <i>D</i> -ksilopiranozil -(1→3)-[<i>α</i> - <i>L</i> -arabinopiranozil-(1→2)]- <i>β</i> - <i>D</i> -glukopiranozil-(1→4)-[<i>α</i> - <i>L</i> -ramnopiranozil-(1→2)]- <i>β</i> - <i>D</i> -galaktopiranozit (nigrumnin II)			
Degalaktotigonin			
(3 <i>β</i> ,5 <i>α</i> ,25 <i>R</i>)-spirostan-3- <i>O</i> - <i>β</i> - <i>D</i> -glukopiranozil-(1→2)- <i>O</i> -[<i>β</i> - <i>D</i> -ksilopiranozil -(1→3)]- <i>O</i> - <i>β</i> - <i>D</i> -glukopiranozil-(1→4)- <i>O</i> - <i>β</i> - <i>D</i> -galaktopiranozit			
Solanigrozit C, D, E, F, G, H			

Çizelge 2.13. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan saponozit türevleri

Bileşik	Bitki	Elde edildiği kısım	Kaynak
(22R, 25R)-16- β -H- 22 α -N-spirosol-3 β -ol-5-en 3-O- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)-[α -L- ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)]- β -D-glukopiranozit; 26-O-(β -D-glukopiranozil) nuatigenin 3-O- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 4)- β -D-glukopiranozit	<i>S. surattense</i>	Topraküstü	(Y. Lu, J. Luo ve L. Kong, 2011)
(22R, 23S, 25R)-3 β , 6 α , 23-trihidroksi-5 α -spirostan 6-O- β -D-ksilopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D quinovopiranozit			
(22R, 23S, 25S) -3 β , 6 α , 23-trihidroksi-5 α -spirostan 6-O- β -D- ksilopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-O- β -D-quinovopiranozit			
(22R, 23R, 25S)-3 β , 6 α , 23-trihidroksi-5 α -spirostan 6-O- β -D-ksilopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)-O- β -D-quinovopiranozit			
3-O-[β -D-(6'-nonadeanoat) glukopiranozil]- β -sitosterol ; (25R)-3 β ,6 β -dihidroksi-5 α -spirostan-23-on; panikulogenin; klorogenin	<i>S. torvum</i>	Yaprak	(Chou, Hsu, Huang, Liu ve Weng, 2012)
(25S)-26-(β -D-glukopiranoziloksi-3-okso-5 α -furost-20 (22)-en-6 α -il-O- β -D-ksilopiranozit;(25S)-26-(β -D-glukopiranoziloksi)-3-okso-22 α -metoksi-5 α -furostan-6 α -il-O- β -D-ksilopiranozit ; (25S)-26-(β -D-glukopiranoziloksi)-3 β -hidroksi-22 α -metoksi-5 α -furostan-6 α -il-O- α -L-ramnopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-glukopiranozit ; (25S)-3 β -hidroksi-5 α -spirostan-6 α -il-O- β -D-ksilopiranozit ; (25S)-3-okso-5 α -spirostan-6 α -il-O- β -D-ksilopiranozit ; (25S)-3 β -hidroksi-5 α -spirostan-6 α -il-O- β -D-glukopiranozit ; (25S)-3 β ,27-dihidroksi-5 α -spirostan-6 α -il-O- β -D-glukopiranozit	<i>S. torvum</i>	Meyve	(Colmenares ve diğerleri, 2013)
Diosgenin	<i>S. xanthocarpum</i> <i>S. incanum</i>	Meyve	(Matu, 2008; Sato ve Latham Jr, 1953)

Solanum türlerinin içerdiği sterol ve sterol glikozitleri

Solanum türlerinin taksonomik açıdan sınıflandırılmasında önemli rol oynayan kimyasal bileşenler, köklerde bulunan steroidal glikozit ve saponinler ile flavonoit türevleri olarak tanımlanmıştır (Çizelge 2. 14.).



Çizelge 2.14. *Solanum* türlerinin içerdiği sterol glikozit ve steroidal saponozit türevleri

R	Bileşik	Bitki adı	Kaynak
CO	(25 <i>R</i>)-3 <i>β</i> ,6 <i>β</i> -dihidroksi-5 <i>α</i> -spirostan-23-on	<i>S. torvum</i> Sw.	(C. H. Chou ve diğerleri, 2012)
CHOH	panikulogenin	<i>S. hispidum</i> Pers. <i>S. paniculatum</i> L. <i>S. torvum</i>	(C. H. Chou ve diğerleri, 2012; Ripperger, Schreiber ve Budzikiewicz, 1967)
CH ₂	klorogenin	<i>S. torvum</i>	(C. H. Chou ve diğerleri, 2012)

Solanum türlerinin içerdği terpenlerÇizelge 2.15. *Solanum* türlerinde bulunan terpen türevleri

Grup	Bileşik	Bitki	Elde edildiği kısım	Kaynak
Triterpen	Ursolik asit ve türevleri (3- <i>O</i> -benzoil ursolik asit, 3- <i>O</i> -palmitoil ursolik asit, 3- <i>O</i> -sinnamoil ursolik asit, 3- <i>O</i> -krotonil ursolik asit, ve 3- <i>O</i> -propiyonil ursolik asit)	<i>S. incanum</i>	Meyve	(Lin ve diğerleri, 1990)
Triterpen	Tarakserol α -Amirin β -Amirin δ -Amirin Lupeol	<i>S. macrocarpon</i> L.	Yaprak	(Haliński, Paszkiewicz, Gołębiowski ve Stepnowski, 2012)
Uçucu yağ içeriği	Dillapiol, α -kadinol, parasimen, (<i>E</i>)-1-(2,6,6-trimetil-1,3-sikloheksadien-1-il)-2-buten-1-on(β -damasenon), α -fellandren, β -pinen, α -bisabolol asetat, (<i>Z,E</i>)-4,6,8-megastigmatrien, fitol, linalil butanoat, 8-metilen-trisiklo oktan, limonen	<i>S. nigrum</i>	Topraküstü	(Taherpour ve diğerleri, 2017)
Triterpen	Lupeol	<i>S. schimperianum</i>	Topraküstü	(Al-Oqail ve diğerleri, 2012)
Seskiterpen	Teferidin, teferin, ferutinin			
Terpenler (Karotenoid)	Likopen	<i>Solanum sessiliflorum</i> Dunal	Meyve	(Sereno ve diğerleri, 2018)
Terpen (Karotenoid)	β -karoten	<i>S. sessiliflorum</i> <i>S. sisymbriifolium</i> Lam.	Meyve	(Navarre ve Brown, 2015; Sereno ve diğerleri, 2018)
Seskiterpen	Soltorvum A,B,C,D,E	<i>S. torvum</i>	Kök	(Yuan ve diğerleri, 2016)
Triterpen	Oleanolik asit, sikloartanol, sikloartenol	<i>S. xanthocarpum</i>	Kök	(Bhatt, 2011)

Solanum türlerinin içerdiği diğer bileşikler

Solanum türlerinde bulunan diğer fenolik bileşikler ve primer metabolit içerikleri Çizelge 2. 16.'da belirtilmiştir.

Çizelge 2.16. *Solanum* türlerinde bulunan diğer bileşik grupları

Grup	Bileşik	Bitki	Elde edildiği kısım	Kaynak
Fenolik asitler	Klorojenik asit	<i>S. guaraniticum</i> A. St.-Hil.	Yaprak	(Zadra ve diğerleri, 2012)
		<i>S. incanum</i>	Topraküstü	(Lin, Wang, Kuo ve Chen, 2000)
		<i>S. sisymbriifolium</i>	Meyve	(Navarre ve Brown, 2015)
		<i>S. tuberosum</i>	Meyve	(Rojas-Padilla ve diğerleri, 2018)
	Kafeik asit	<i>S. guaraniticum</i>	Yaprak	(Zadra ve diğerleri, 2012)
		<i>S. incanum</i>	Topraküstü	(Lin ve diğerleri, 2000)
		<i>S. tuberosum</i>	Meyve	(Rojas-Padilla ve diğerleri, 2018)
		<i>S. xanthocarpum</i>	Kök	(Bhatt, 2011)
	Rosmarinik asit	<i>S. guaraniticum</i>	Yaprak	(Zadra ve diğerleri, 2012)
	Protokateşik asit, trans-p-kumarik asit	<i>S. incanum</i>	Topraküstü	(Lin ve diğerleri, 2000)
	3-kafeoil kinik asit, 5-kafeoil kinik asit, 3, 4-di-kafeoil kinik asit	<i>S. retroflexum</i>	Yaprak	(Daji ve diğerleri, 2018)
	Neoklorojenik asit, siringik asit, p-kumarik asit, ferulik asit, sinapik asit	<i>S. tuberosum</i>	Meyve	(Rojas-Padilla ve diğerleri, 2018)
Diğer fenolikler	3,5-dihidroksibenzoik asit, 4- hidroksibenzoik asit, 4- hidroksi-3-metoksi sinnamaldehit, vanilin	<i>S. tuberosum</i>	Meyve	(Rojas-Padilla ve diğerleri, 2018)
Fenolik asit esteri	Metilkafeat	<i>S. torvum</i>	Meyve	(Balachandran ve diğerleri, 2015; Gandhi, Ignacimuthu, Paulraj ve Sasikumar, 2011)

Çizelge 2.16. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan diğer bileşik grupları

Grup	Bileşik	Bitki	Elde edildiği kısım	Kaynak
Fenolik amit	N-p-kumariltiramin	<i>S. coagulans</i>	Topraküstü	(Qin ve diğerleri, 2016)
Fenolik glikozit	Metil salisilat 2-O- β -D-glukopiranozil-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glukopiranozit	<i>S. coagulans</i>	Topraküstü	(Qin ve diğerleri, 2016)
	Benzil-O- β -D-ksilopiranozil(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glukopiranozit	<i>S. incanum</i>	Topraküstü	(Lin ve diğerleri, 2000)
	(E)-2,3-dihidroksisiklopentil-3-(3',4'-dihidroksifenil)akrilat; torvumozit [metil salisilat 2-O-(2'-O- β -apiyofuranozil, 6'-O- β -ksilopiranozil)- β -glukopiranozit]; larisiresinol-4,4'-O- β -D-diglukozit	<i>S. torvum</i>	Meyve	(Simaratanamongkol, Umehara, Niki, Noguchi ve Panichayupakaranant, 2014)
Lignan	Siringaresinol, radulignan	<i>S. coagulans</i>	Topraküstü	(Qin ve diğerleri, 2016)
Kumarin	Eskulin, eskuletin	<i>S. xanthocarpum</i>	Meyve	(Tupkari, Saoji ve Deshmukh, 1972)
Katekolamin	Dopamin, norepinefrin, normetanefrin	<i>S. tuberosum</i>	Yaprak	(Szopa, Wilczynski, Fiehn, Wenzel ve Willmitzer, 2001)
Primer metabolitler	Karbonhidrat, yağ, protein, vitamin	<i>S. incanum</i>	Meyve	(Sambo, Olatunde ve Kiyawa, 2016)
Karbonhidrat-disakkarit	Etil β -D-tevetopiranozil-(1-4)- β -D-oleandropiranozit; etil β -D-tevetopiranozil-(1-4)- α -D-oleandropiranozit	<i>S. nigrum</i>	Topraküstü	(Chen, Feng, Li, Zhang ve Yang, 2009)
Protein-aminoasit	Glisin, pirolin	<i>S. nigrum</i>	Meyve	(Lee ve Lim, 2006)

Çizelge 2.16. (devam) *Solanum* türlerinde bulunan diğer bileşik grupları

Grup	Bileşik	Bitki	Elde edildiği kısım	Kaynak
Lipit	β -sitosterol	<i>S. incanum</i>	Meyve	(Lin ve diğerleri, 1990)
		<i>S. macrocarpon</i>	Yaprak	(Haliński ve diğerleri, 2012)
		<i>S. schimperianum</i>	Topraküstü	(Al-Oqail ve diğerleri, 2012)
		<i>S. xanthocarpum</i>	Meyve	(Khanam ve Sultana, 2012)
	Stigmasterol	<i>S. incanum</i>	Meyve	(Lin ve diğerleri, 1990)
		<i>S. macrocarpon</i>	Yaprak	(Haliński ve diğerleri, 2012)
		<i>S. xanthocarpum</i>	Meyve	(Khanam ve Sultana, 2012)
	Karpesterol	<i>S. incanum</i>	Meyve	(Lin ve diğerleri, 1990)
		<i>S. xanthocarpum</i>	Meyve	(Sato ve Latham Jr, 1953)
	Kolesterol, β -Sitostanol	<i>S. macrocarpon</i>	Yaprak	(Haliński ve diğerleri, 2012)
	Kampesterol	<i>S. macrocarpon</i>	Yaprak	(Haliński ve diğerleri, 2012)
		<i>S. xanthocarpum</i>	Meyve	(Sato ve Latham Jr, 1953)
	Oleanolik asit	<i>S. schimperianum</i>	Topraküstü	(Al-Oqail ve diğerleri, 2012)
	Daukosterol	<i>S. xanthocarpum</i>	Meyve	(Sato ve Latham Jr, 1953)
Lipit- yağ asidi	Linoleik asit	<i>S. nigrum</i>	Tohum	(Dhelliott ve diğerleri, 2006)
Vitamin	Askorbik asit (C Vitamini)	<i>S. nigrum</i>	Meyve, kök	(Kapoor, Khatri, Bhumika ve Ranga, 2004)
		<i>S. sisymbriifolium</i>	Meyve	(Navarre ve Brown, 2015)

2.4. Kullanılış ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları

2.4.1. *Solanum* türlerinin etnobotanik kullanımları

Türkiye'de İç Anadolu Bölgesi'nde halk arasında *S. melongena*'nın meyveleri ateşte közlenip ezildikten sonra beze sarılmakta, bu bez fistüllere bağlanarak tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Ateşte pişirilen meyvelerin ezilerek anüse kullanıldığı da kayıtlar arasında mevcuttur (Sezik ve diğerleri, 2001). Ayrıca lapa haldeki meyvelerin romatizmada halk arasında kullanımına literatürlerde yer verilmiştir (Güneş, Savran, Paksoy, Koşar ve Çakılcıoğlu, 2017). Trabzon civarında da hemoroide karşı halk tarafından kullanıldığına dair kayıtlara rastlanmıştır (Yazıcıoğlu ve Tuzlacı, 1995). Çince “Qiegen” olarak bilinen *S. melongena* kökleri, mayasıl, beriberi, dışkı, kaşıntı, diş ağrısı, kanama ve diğer hastalıkların tedavisi için geleneksel Çin tıbbında kullanılmaktadır (State Administration of Traditional Chinese Medicine, 1999). *S. melongena*, yüzyıllardır Hint tıbbında da kullanılmış, bitkinin çeşitli kısımlarından enflamasyonların, kardiyak debilitenin, nevraljinin, burun ülserlerinin, koleranın, bronşitin ve astımın tedavisinde yararlanıldığı ifade edilmiştir (Warrier, Nambiar ve Rammanacutty, 1996).

S. nigrum (göğündürme, it üzümü, köpek üzümü, tilki üzümü)'nin sapları çıkarılmış çiçekler yara pomadı olarak kullanılmakta, çiçekli iken toplanıp kurutulmuş dalların % 1'lik infüzyonu ise hem haricen hem de dahilen yatıştırıcı etkisinden dolayı tıbbi amaçla kullanılmaktadır (Güneş ve diğerleri, 2017). Ayrıca taze yaprakların ezilmesi sonucu elde edilen lapa da basur memeleri üzerine konularak kullanıldığı kayıt altına alınmıştır (Baytop, 1999).

S. dulcamara (yaban yasemini)'nin kurutulmuş dallarından hazırlanan % 1'lik infüzyonun günde 2-3 bardak kullanıldığında idrar artırıcı, ağrı kesici, terletici, hafif uyutucu, balgam söktürücü ve müshil etkili olduğu belirtilmiştir (Baytop, 1999).

S. tuberosum (patates, kumpir) mide rahatsızlıklarını giderici (örn. gastrik ülser), ağrı kesici olarak kullanılmıştır (Yazıcıoğlu ve Tuzlacı, 1995). Doğrudan veya közlenip ezilerek yanıklarda kullanılan *S. tuberosum* yumruları, tuz veya kahveyle doğrudan dilimlenmiş sebzeyle karıştırılıp alın üzerine uygulanmıştır. Göz ağrılarında gözün üzerine

dilimlenmiş halde uygulandığına dair kayıtlara rastlanmıştır (Paksoy, Selvi ve Savran, 2016; Sezik ve diğerleri, 2001).

2.4.2. *S. melongena* üzerinde yapılan biyolojik aktivite çalışmaları

Anafilaktik reaksiyon inhibisyonu aktivitesi

S. melongena'nın meyvelerinin su ile hazırlanmış dekoksasyon sonrası liyofilize edilmiş kuru ekstresinin, Wistar albino sıçanlarda uygulandığı bir çalışmada, immünolojik ve immünolojik olmayan stimülasyon aracılı anafilaktik reaksiyonlar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. İmmünolojik olmayan anafilaktik reaksiyon, histamin salımını artıran, N-metil-p-metoksifenetilamini ve formaldehit ile üretilmiş polimer olan bileşik 48/80 enjeksiyonuyla indüklenmiştir. Oral yoldan 1 g/kg dozda *S. melongena*'nın sulu ekstresi, bileşik 48/80 ile indüklenen anafilaktik reaksiyonu tamamen inhibe etmiştir. Cildin anti-dinitrofenil (DNP) IgE ile hassaslaştırılması ve ardından 48 saat sonra bir antijen enjeksiyonu ile immünolojik anafilaktik reaksiyon üretilmiştir. 0,01-1 g/kg dozda oral yoldan verilen *S. melongena*'nın sulu ekstresi, anti-DNP IgE ile aktive edilen pasif kutanöz anafilaktik reaksiyonu $\% 83,10 \pm 1,67$ ile $\% 70,17 \pm 2,17$ arasında önemli ölçüde inhibe etmiştir. Ayrıca *S. melongena*'nın sulu ekstresin (0,01 ile 1 mg/mL), 48/80 bileşik ile aktive edilen histamin salımını da $\% 93 \pm 2,65$ ile $\% 70 \pm 1,50$ aralığında inhibe etmiştir. Dahası, *S. melongena*'nın sulu ekstresinin (0,01 ile 1 mg/mL), sıçan peritoneal mast hücrelerinden salgılanan Ig E'nin neden olduğu TNF üzerinde önemli bir inhibe edici etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar *S. melongena*'nın sulu ekstresinin, mast hücrelerinden immünolojik ve immünolojik olmayan stimülasyon kaynaklı anafilaktik reaksiyonları ve TNF sekresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir (Lee ve diğerleri, 2001).

Analjezik etki

Asetik asit nedenli kıvrınma testinde *S. melongena*'nın taze yapraklarının suyu sıkıldıktan sonraki kuru kalıntısı Swiss albino farelere üç farklı dozda uygulanmıştır. $\% 65,30$ inhibisyon belirlenen parasetamole kıyasla, 100, 250 ve 500 mg/kg dozlarda *S. melongena* uygulanması ile sırasıyla $\% 6,12$, $\% 19,17$ ve $\% 33,06$ sonuçlarının bulunduğu rapor edilmiştir (Mutalik, Paridhavi, Rao ve Udupa, 2003).

S. melongena'nın yapraklarından elde edilen alkaloit fraksiyonu narkotik olmayan tip merkezi sinir sistemi depresyonunda etkili olduğu fakat antikonvülzan etkili olmadığı *in vivo* çalışmalarla ortaya konulmuştur. IC₅₀ değeri 1 g/kg'dan fazla olarak bulunmuştur (Vohora, Kumar ve Khan, 1984).

Antiastmatik etki

Klinik bir çalışmada, *S. melongena*'nın kurutulmuş meyveleri randomize, tek merkez üç kollu üç körlü plasebo kontrollü klinik çalışmada orta ve şiddetli astım hastalarında değerlendirilmiştir. Sonuç haftalık hastalık şiddeti skoru ve günlük salbutamol (ventolin®) kullanımı açısından değerlendirilmiştir. İki hafta süren günlük uygulama sonunda sonuçlar, bir saniyede zorlu ekspirasyon hacmi ve tepe ekspiratuar akışının yüzde ifadesi olarak sonuçlar değerlendirilmiştir. *S. melongena*'nın kurutulmuş meyvesi astım semptomlarını ve bulgularını ve hastalık şiddeti skorunu önemli ölçüde iyileştirmiş ve salbutamolun sadece koruyucu etkiye sahip olduğu ortaya konulmuştur. Çalışma sırasında herhangi bir yan etki görülmediği de rapor edilmiştir (Bello ve diğerleri, 2004).

Antidiyabetik etki

S. melongena'nın distile suyla homojenize edilen meyve kabukları ve etli kısmının ayrı ayrı santrifüj sonrası elde edilen süpernatant fraksiyonunun hem diyabet hem de tansiyon üzerine etkisi incelenmiştir. Orta derecede serbest radikal süpürücü aktiviteye bağlı antioksidan aktiviteye sahip (1,1-difenil pikril hidrazil (DPPH) yöntemiyle belirlenmiş) fenolik olarak zenginleştirilmiş patlıcan ekstrelerinin, yüksek α -glukozidaz inhibe edici aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu enzimin inhibisyonunun glukoz Emilimini kontrol ederek tip 2 diyabetin kontrolünde güçlü bir biyokimyasal temel sağladığı bulunmuştur. Ayrıca, Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü (USE) Ulusal Diyabet Eğitim Programı, Mayo Klinik ve Amerikan Diyabet Kuruluşu, tip 2 diyabetin kontrolü için bir seçenek olarak patlıcan bazlı diyeti önermektedir (Kwon, Apostolidis ve Shetty, 2008).

Antienflamatuvar etki

Farelerde proteinaz aktive edilmiş reseptör-2 (PAR-2) nedenli pençe ödemi oluşturulan farelerde *S. melongena*'nın kurutulmuş meyvelerinden hazırlanan dekoksiyonu 1, 5, 10 ve

100 mg/kg dozlarda uygulanmıştır. En yüksek üç doz antienflamatuvar aktivite göstermiş, 10 mg/kg dozda miyeoperoksidaz aktiviteye ve TNF- α artışında inhibisyona neden olduğu belirlenmiştir (Han ve diğerleri, 2003).

S. melongena'nın kurutulmuş köklerinin % 95 etanollü ekstresinden elde edilen petrol eteri, etilasetat, n-bütanol ve su alt ekstrelerinden elde edilen bazı bileşikler; mürin makrofaj RAW 264.7 hücre hattı üzerinden gerçekleştirilen çalışmada, kültür hücrelerin hücre canlılığı 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid (MTT) yöntemi ile tespit edilmiştir. Bu bileşiklerden bazılarının 16,2 ile 58,5 μ m arasında değişen IC₅₀ değerleri ile nitrik oksit üretiminin engellediğini ortaya konulmuştur (Sun ve diğerleri, 2014).

Antihipertansif etki

S. melongena'nın kaliksi çıkarılmış ve liyofilizasyonla toz hale getirilmiş meyvesini içeren süspansiyon oral yoldan erkek SHR/NCr1Cr1j sıçanlara uygulandığında 0,0650 mg/kg vücut ağırlığı (ağırlık) dozda akut kan basıncını; 0,821 mg/kg/gün dozda ise kronik kan basıncını önemli ölçüde düşürdüğü belirlenmiştir. Kronik uygulama sonrası idrarda adrenalin ve noradrenalin atılımının baskılandığı ve patlıcanın M3 muskarinik asetilkolin reseptörüne (M3 mAChR) etki ettiğini göstermiştir. ACh'nin, M3 mAChR yoluyla sempatik sinir aktivitesini baskılayarak antihipertansif aktiviteye katkıda bulunan patlıcanın ana bileşeni olarak işlev gördüğü düşünülmüştür (Yamaguchi ve diğerleri, 2019).

S. melongena'nın meyvelerinden hazırlanan dekoksasyonun liyofilizatörle kuru hale getirilmiş ekstresi normotansif albino sıçanlarda, doza bağlı hipotansif cevap üretmiştir. Çalışmalarda *S. melongena*'nın hipotansif etkisinin otonomik ganglion, α -adrenoseptör veya histaminerjik reseptör aracılığı ile yürümediği kanıtlanmıştır. *S. melongena*'nın hipotansif cevabı indükleyen β -adrenoseptör ve kolinerjik (muskarinik) reseptör aracılığıyla çalıştığı belirlenmiştir. β -adrenoseptör bloker, propranolol ve kolinerjik reseptör blokeri, atropinin artan dozu ile hipotansiyonun dozla ilişkili düşmediği gözlenmiştir. *In vitro* çalışmalar, *S. melongena*'nın damar gevşetici ve negatif inotropik etkisinin hipotansif yanıtta rol oynayabileceğini göstermiştir. *S. melongena*'nın aracılık ettiği β -adrenerjik ve asetilkolin reseptörlerinin aktiviteleri, dirençli damarların

vazodilatasyonu ve kalp aktivitesinde azalmayı meydana getirmiştir. *S. melongena*'nın hipotansif etkisinde, renin - anjiyotensin sisteminin aktivitesi üzerindeki etkisinin de olası olduğu, sebebinin de *S. melongena*'nın hipotansif yanıtının kaptopril ile anlamlı bir farkı elde edilmesi olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, ödemli sıçanlarda da *S. melongena*'nın diürezi artırmak suretiyle hipotansif etki ettiği ve EC₅₀'nin 6,5 mg/kg olduğu bulunmuştur (Shum ve Chiu, 1991).

S. melongena'nın distile suyla homojenize edilen meyve kabukları ve etli kısmının ayrı ayrı santrifüj sonrası elde edilen süpernatant fraksiyonunun tansiyon üzerine etkisi incelenmiştir. Orta derecede serbest radikal süpürücü aktiviteye bağlı antioksidan aktiviteye sahip fenolik olarak zenginleştirilmiş patlıcan ekstrelerinin, spesifik durumlarda orta ile yüksek anjiyotensin I-dönüştürücü enzim (ACE) önleyici aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. ACE inhibitör aktivitenin % 71'e kadar ulaşabildiği sonucu bulunmuştur. Bu enzimin inhibisyonunun önce glukoz emilimini kontrol ederek ve sonrasında bununla ilişkili olarak hipertansiyonu azaltarak etkili olduğu bulunmuştur (Kwon ve diğerleri, 2008).

S. melongena meyvesinin püre halinin % 70 sulu-metanollü ekstrelerinin etilasetat, kloroform ve su fraksiyonları değerlendirilmiş, etilasetat fraksiyonunda kontraktıl cevaba inhibisyon oluşmadığı, 5 mg/mL ve 10 mg/mL konsantrasyonlarda sulu fraksiyon % 16 ve % 23 inhibisyon, kloroformlu fraksiyon % 87 ve % 89 inhibisyon meydana getirmiştir (Gül, Ahmed, Gül ve Kaneez, 2011).

Antigenotoksik etki

İnsan lenfositlerinde sapları ayrıldıktan sonra kurutulmuş *S. melongena* meyvelerinin *Drosophila melanogaster*'de ürean kaynaklı somatik mutasyon ve rekombinasyon testine (SMART) ve hidrojen peroksit kaynaklı oksidatif DNA hasarına karşı antigenotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Çalışma sonunda *S. melongena*'nın bileşenlerinin, oksidasyon işlemlerini bloke ederek ve vinil karbamat epoksitin (üretanın aktif metaboliti) detoksifikasyonunu artıran ksenobiyotik metabolizmanın II. fazındaki glutatyon-S-transferaz aktivitesini indükleyerek mutajeniteyi azaltabileceği hipotezi ortaya atılmıştır (Sukprasansap, Sridonpai ve Phiboonchaiyanan, 2019).

Antimutajenik etki

S. melongena'nın taze meyveleri distile suyla homojenize edildikten sonra santrifüj ile elde edilen süpernatant fraksiyonu, *Escherichia coli* WP2'nin UV kaynaklı mutasyonunu, hayatta kalma oranını etkilemeden, inhibe etmiştir. UV ile ışınlanmış olan *E. coli* WP2 veya WP2uvrA'nın süspansiyonu, 37°C'de 30 dk boyunca ekstre ile inkübe edilmiş ve daha sonra SEM üzerine kaplanmıştır. 48 saatin sonunda, *S. melongena* ekstresi, yoğun tipte mutasyonu açıkça inhibe ederken, uvrA türünde inhibisyon göstermediği ortaya konulmuştur. Ultra filtreleme kullanılarak ayırma ile elde edilen bu inhibitör faktörün moleküler ağırlığının 500'den küçük ve bu faktörün ısı, asit, alkali ve bazı organik çözücülere karşı stabil olduğu ortaya konulmuştur. Mutasyon inhibisyon mekanizmasını açıklamak için *S. melongena* ekstresinin UV ışıklı *E. coli* KY700 / pSK1002 ve KY706 / pSK1002'deki SOS tepkilerinin indüksiyonu üzerindeki etkisini incelenmiştir. Fakat, bu suşlarda umuC geninin baskılanması patlıcan ekstresi tarafından inhibe edilmemiştir. Bu sonuçlar patlıcan ekstresinin antimutajenezinin ne kombinasyon onarımı ne de umuC geninden elde edilen hatayı onarımı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Kawasaki, Tamaki, Nunoshiba ve Nishioka, 1988).

Salmonella/mikrozom deneyi kullanılarak, *S. melongena*'nın taze meyvesinin Tris-HCl tamponuyla homojenize edilen süzme ve santrifüj işlemi sonrası elde edilen süpernatant fraksiyonunun, spesifik bileşenlerinin antimutajenik etkileri araştırılmıştır. *S. melongena* meyve suyu, 3-amino-1-metil-5H-pirido [4,3- β] indol (Tryptofan-P-2, Trp-P-2) ile indüklenmiş mutajeniteye karşı antimutajenik bir aktivite sergilemiştir. Birkaç organik çözücüyle (aseton, petrol eteri, etil asetat ve metanol) ekstre edilen fraksiyonların bazılarında aktivite belirlenmiştir. Herhangi bir ekstrede *Salmonella typhimurium* TA98 için bir karışım varlığında mutajenite veya toksisite gözlenmediği belirtilmiştir. Feofittin a ve b, klorofil a ve b'nin magnezyumsuz türevleri, petrol eteri fraksiyonundan izole edilmiştir. Karışım olan feofittinin, Trp-P-2'nin mutajenitesini % 30-40 oranında inhibe ettiği ortaya konulmuştur (Yoshikawa ve diğerleri, 1996).

Antioksidan etki

S. melongena meyvesinin püre halinin % 70 sulu-metanollü ekstresinin etilasetat, kloroform ve su fraksiyonlarının total antioksidan düzeyleri (TAS), glutatyon peroksidaz

(GPx) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri üzerinde doza bağlı etkisi incelenmiştir. Etilasetat fraksiyonunda (5 mg/mL dozda) enzim düzeyleri sırasıyla 1,76 mmol/L, 8469 U/L and 218 U/mL olarak ölçülmüştür. 20 mg/mL dozda kloroform ekstresi 1,61 mmol/L, 7852 U/L and 197 U/mL; 10 mg/mL dozda sulu ekstre 1,65 mmol/L, 8216 U/L and 203 U/mL bulunmuştur (Gül ve diğerleri, 2011).

S. melongena L. var. *esculentum* Ness.'in meyve kabuğundan elde edilen "nasunin", güçlü O₂ radikal süpürücü (14398 SOD'ye eşdeğer U: mg) ve OH süpürücü (0.6590.07 EPC-K1 eşdeğer mmol: mg) aktiviteler göstermiştir. Daha sonra, OH tutma hızını değiştirmek için 5,5-dimetil-1-pirolin-N-oksid konsantrasyonunu değiştirerek, nasunin ve OH arasında rekabetçi bir reaksiyonun varlığı araştırılmıştır. İnhibisyon eğrisinden elde edilen % 50 inhibisyon dozu (ID₅₀) değişmemiş, bu, nasuninin OH 'i süpürmesinin, doğrudan değil, OH üreten sistemin demir-iyonun şelatlanmasıyla inhibe edilmesinden kaynaklandığını göstermiştir. Sıçan beyin homojenatında H₂O₂ kaynaklı lipit peroksidasyonuna karşı nasunin koruması, malonaldehit ve 4-hidroksi alkilenlerin varlığında 586 nm'de ölçülmüştür. Nasunin'in (<50 mM) beyin homojenatlarını lipit peroksidasyonuna karşı koruduğu düşünülmüştür. Bulgular, nasuninin güçlü bir O₂ temizleyici olduğunu ve lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Noda, Kneyuki, Igarashi, Mori ve Packer, 2000).

İki çeşit *S. melongena* meyvelerinin % 80 metanollü ekstresi DPPH ile % 32,69 ± 1,80 ve % 73,96 ± 4,57; demir iyonlarını indirgeyici antioksidan kapasite yöntemi (FRAP) ile 290,16 ± 5,16 µmol trolox eşdeğeri (TE)/g ve 609,24 ± 2,11 µmol TE (trolox eşdeğeri)/g antioksidan kapasiteye sahip olduğu ortaya konulmuştur (Sukprasansap ve diğerleri, 2019).

İran'da yaşları 20 ile 48 aralığında değişen 170 kadın üzerinde yapılan klinik bir çalışmada, *S. melongena* tüketimi ile total antioksidan kapasite ($\beta=0,093$; $P= 0,04$) arasında önemli bir ilişki olduğu bulunmuştur (Alipour, Rashidkhani ve Edalati, 2016).

S. melongena meyvesinden izole edilen 1 mg flavonoit oral yoldan gastrik entübasyonla erkek albino sıçanlara uygulandığında kolesterol diyetiyle beslenen hayvanlarda malondialdehit, hidroperoksitler ve konjuge dien düzeylerinde önemli ölçüde azalma meydana gelmiştir. Glutatyon konsantrasyonunun da yükseldiği belirlenmiştir (Sudheesh, Sandhya, Saraj ve Vijayalakshmi, 1999).

Antipiretik etki

S. melongena'nın taze yapraklarının suyu sıkıldıktan sonra kalan kuru kalıntısı 0,5 g/kg dozda uygulanan parasetamol (33 mg/kg) ile kıyaslandığında kaydadeğer bir antipiretik aktivite belirlenmemiştir. Normal albino sıçanlarda vücut ısısında herhangi bir düşüş göstermemiştir. *S. melongena*'nın oral uygulandığı sıçanların başlangıç ve son rektal sıcaklık; $38,40 \pm 0,16$ ve $38,40 \pm 0,16$ (100 mg/kg); $38,10 \pm 0,12$ ve $38,00 \pm 0,04$ (250 mg/kg); $38,34 \pm 0,18$ ve $38,25 \pm 0,08$ (500 mg/kg) olarak belirlenmiştir (Mutalik ve diğerleri, 2003).

Antiplatelet aktivite

S. melongena meyvesinin püre halinin % 70 sulu-metanollü ekstresinin etilasetat, kloroform ve su fraksiyonları araşidonik asit/platelet aktive edici faktör ile oluşturulan deney modelinde aktiviteleri değerlendirilmiştir. Antiplatelet aktivitesi, çift kanallı Lumia gregometresi kullanılarak izlenmiş, kalsiyum kanalı bloke etme aktivitesi de izole organ banyosu düzeneği kullanılarak kobay ileum üzerinde test edilmiştir. Sonuçlar, sulu fraksiyon, etilasetat fraksiyonu ve kloroform fraksiyonunun, trombosit agregasyonunu ve kalsiyum kanal bloke etme aktivitesini güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir. Sulu fraksiyon 10 µg/mL dozda % 88 inhibisyon ve IC_{50} değeri $3,24 \pm 0,35$ µg/mL, 40 µg/mL dozda % 91 inhibisyon ve IC_{50} değeri $18,35 \pm 2,735$ µg/mL bulunmuştur. Kloroform fraksiyonu 50 µg/mL dozda % 86 inhibisyon ve IC_{50} $12,78 \pm 3,25$ µg/mL; etilasetat fraksiyonu ise 100-500 µg/mL dozda IC_{50} 183 ± 31 µg/mL olarak belirlenmiştir (Gül ve diğerleri, 2011).

Görme üzerine etkisi

S. melongena meyveleri doğrudan kullanıldığı klinik bir çalışmada, Nijerya'da görme yetisine sahip 10 sağlıklı erkek gönüllüde, 10 gram *S. melongena*'nın tüketiminin oküler komplikasyonlarının üzerine etkileri araştırılmıştır. Sonuçlar, pupilla büyüklüğünün azaldığını (% 23), yakınsama noktasının yakınlığını (% 9) ve uyum genliğinin (% 22) arttığını ve göz içi basıncının % 25 azaldığını, görme keskinliği ve alışılmış foria üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını göstermiştir. *S. melongena*'nın artmış göz içi basıncı (glokom) olan hastalarda yararlı olabileceği düşünülmüştür (Igwe, Akunyili ve Ogbogu, 2003).

Hepatoprotektif etki

Beş farklı *S. melongena* meyvelesi küçük parçalara ayrılıp doğrudan metanol ilave edilip süzülerek kuru ekstre elde edilmiştir. Antioksidan aktivite ve tersiyer hidroperoksitin (t-BuOOH) sitotoksitesine karşı insan hepatoma hücre hatları HepG2 'de hepatoprotektif etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, metanollü bitki ekstresinin HepG2 hücrelerinin 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonda muamele sonrası, t-BuOOH'ye maruz kalan HepG2 hücrelerinin canlılığını ($p<0,05$) % $14,49 \pm 1,14$ ile % $44,95 \pm 2,72$ arasında arttırdığı ortaya konulmuştur. Patlıcanın antioksidan ve hepatoprotektif aktiviteleri, toplam fenolik ve flavonoit miktarları ile korele olup, etkiye katkısı olduğuna dair anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Akanitapichat, Phraibung, Nuchklang ve Prompitakkul, 2010).

Liyofilize *S. melongena* meyve ekstresi ile yapılan, lipid peroksidasyon deneyinde erkek Wistar albino sıçanlar kullanılmış, karaciğer mikrozomlarında yapılan deney sonucunda malondialdehit (MDA) seviyesi ölçüldüğünde % 80 koruyucu etkili olduğu ortaya konulmuştur (Gazzani, Papetti, Daglia, Berte ve Gregorotti, 1998).

Hipokolesterolemik etki

Diyetlerine % 1 *S. melongena* meyve tozu ilave edilen sıçanlarda kolesterol metabolizması üzerinde kaydedeğer bir değişiklik görülmemişken, tavşanlarda diyetset kolesterol emiliminin engellenmesi yoluyla hipokolesterolemik etki gösterdiği bulunmuştur. Bu inhibisyonun muhtemelen, kolesterol emilimi için gerekli olan safra tuzlarının bağlanması yoluyla sağlandığı bulunmuştur (Kritchevsky, Tepper ve Story, 1975).

Fisher sıçanların kullanıldığı bir çalışmada, *S. melongena* meyvesinin sulu ekstresinin erişkin sıçanlarda serum ve hepatik kolesterol ve trigliserit düzeyleri üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Fareler üç gruba ayrılmış: birincisine, bir normolipidik diyet ve su verilmiş; diğer ikisine % 30 bitkisel yağ ve % 1 kolesterol içeren hiperkolesterolemik bir diyet uygulanmış, bunlardan birine su, diğerine patlıcan ekstresi verilmiştir. 28 gün sonra hayvanlar sakrifiye edilerek ve serum ve hepatik kolesterol ve trigliserit seviyeleri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar, kullanılan deneysel koşulları altında, patlıcan ekstresinin serumu arttırdığını ve hepatik kolesterolü azalttığını ve hem serum hem de

hepatik trigliseritler üzerinde neredeyse hiç etkisinin olmadığını göstermiştir (Silva, Santos, O'Leary ve Santos, 1999).

Hipolipidemik etki

Klinik bir çalışmada, 38 tane hiperkolesterolemi hastasının serum kolesterol ve trigliserit seviyeleri değerlendirilmiş, 5 haftanın sonunda *S. melongena* infüzyonunun total LDL kolesterol ve apolipoprotein kan seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü ortaya konulmuştur (Guimaraes ve diğerleri, 2000).

Erkek Sprague-Dawley sıçanlarda yapılan çalışmada, 45 gün boyunca pellet ile beslenen hayvanlara 1 mg flavonoit (*S. melongena*'dan elde edilen 1 mg/100 g dozda) gastrik entübasyonla verilmiştir. Normal ve aynı zamanda yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda 1 mg flavonoitin hipolipidemik aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır (Sudheesh, Presannakumar, Vijayakumar ve Vijayalakshmi, 1997).

Osteoblastik hücreler üzerine koruyucu etki

Bir çalışmada, antioksidan etkileri ile bilinen patlıcanın (*S. melongena* L.- meyvesi) antosiyanin pigmentinin ana bileşeni olan nasuninin, MC3T3-E1 osteoblastik hücrelerinde tert-bütillhidroperoksit (t-BHP) kaynaklı oksidatif hasara karşı etkinliği araştırılmıştır. Saflaştırılmış nasunin (10^{-10} - 10^{-6} M) ile ön tedavi, t-BHP (250 M, 3 saat) ile kültürlenmiş MC3T3-E1 hücrelerinin canlılığını artırmış ve apoptozunu önemli ölçüde azaltmıştır. Ayrıca, nasunin (10^{-9} M), hem hücre içi glutatyon artışı hem de hücre içi reaktif oksijen türlerinin azalması nedeniyle t-BHP kaynaklı osteoblastik fonksiyon bozukluğunu ve hücre iskeleti organizasyonundaki değişiklikleri önlemiştir. Ayrıca, alkalın fosfataz ve kollajen içeriği gibi osteoblast farklılaşma markörlerinde t-BHP ile indüklenen azalma, nasunin ile önceden uygulanmış hücrelerde geri kazanılmıştır. Nasunin, bir PI3K'ya özgü inhibitör olan LY294002'den bu yana fosfoinositid 3-kinaz / Akt sinyal yolu (PI3K / Akt) aktive ederek t-BHP kaynaklı osteoblastik fonksiyon bozukluğuna karşı koruduğu ve t-BHP'nin sitotoksik etkisini kötüleştirdiği belirlenmiştir. Ayrıca, nasunin, t-BHP uygulanmış hücrelerde gözlenen Akt fosforilasyonunun azalmasını önlemiştir (Casati, Pagani, Braga, Scalzo ve Sibilia, 2016). Benzer şekilde *S. melongena*'dan elde edilen delfinidin-3-rutinozit'in de osteoblastik MC3T3-E1 fonksiyonunu destekleyici ve oksidatif hasara karşı

koruyucu etki gösterdiği ortaya konulmuştur (Casati, Pagani, Fibiani, Lo Scalzo ve Sibilia, 2018).

Spazmojenik etki

S. melongena yapraklarının metanollü ekstresi 0,0025 ve 2,5 mg/mL arasında seri dilüsyonların domuz trakea zincirleri ve bunların olası etki mekanizmaları üzerine etkisi incelenmiştir. Ekstrenin kas kasılma kuvvetinde doza bağlı bir artışa neden olduğu ve histaminin birlikte kullanımının spazmojenik etkisini artırdığı bulunmuştur. EC₅₀ değeri $0,46 \pm 0,01$ mg/mL olarak bulunmuştur (Mans ve diğerleri, 2004).

Toksisite değerlendirilmesi

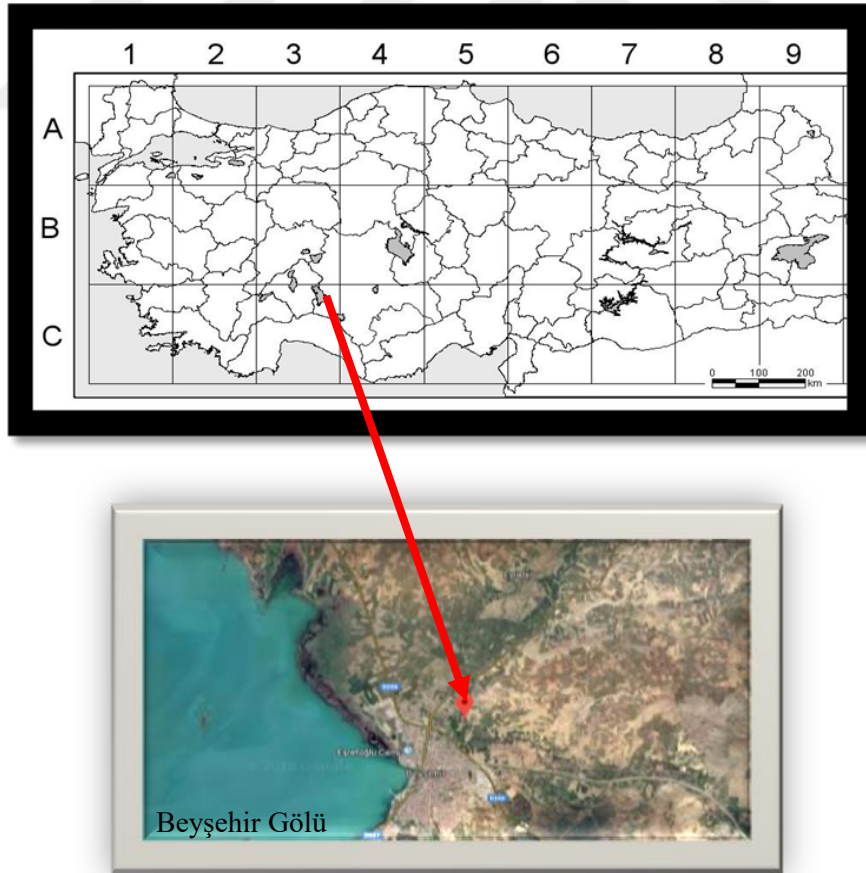
Akut toksisite çalışması 6'şarlı gruplara ayrılan farelerde gerçekleştirilmiştir. % 0,5 sodyum karboksimetilselülozda süspande edildikten bir gece sonra, 0,5-4 g/kg vücut ağırlığı dozlarında oral yoldan ekstre uygulanmıştır. 24 saat inceleme sonrası 4 g/kg doza kadar ölüm görülmediği belirtilmiştir (Mutalik ve diğerleri, 2003).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Bitki materyali

Türkiye'nin birçok bölgesinde kültürü yapılan *S. melongena* bitkisi, tarafımızca Antalya seralarından temin edilen fidelerden Beyşehir-Konya'da yetiştirdiğimiz bahçeden 16 Ağustos 2016 tarihinde <C3: Konya, Beyşehir İlçesi, Müftü Mahallesi, K; 37° 41' 41", D; 31° 44' 13"> lokalitesinden hasat edilerek Gazi Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nden emekli Prof. Dr. Mecit Vural tarafından doğruluğu teyit edilmiştir (Harita 3. 1.). "GUE 3500" numarası ile Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryumu'nda kayıt altına alınmıştır. Bitkinin meyvesi olgunlaştıktan sonra yeşil kaliks kısımları kesilmiştir. Bu yeşil kısımlar gölgede kurutulduktan sonra öğütücü ile toz hale getirilmiştir.



Harita 3.1. *S. melongena* bitkisinin toplandığı lokalitenin Grid kareleme sisteminde ve uydudan görüntüsü.

3.1.2. Kimyasal ve sarf malzemeler

Asetik asit (Merck), balmumu (Farma kalite), boraks (Teknik kalite), dietil eter (Merck), diklorometan (Meck), etanol (Merck), etil asetat (Merck), evans blue (Sigma), formaldehit (Merck), indometazin (Sigma Aldrich), karboksimetil selüloz (Merck), kieselgel 60 F₂₅₄ 0,2 mm (Merck), kloroform (Merck), kroton yağı (Alfa Aesar), metanol (Merck), petrol eteri (Merck), Pilex® krem 30 g (Himalaya Herbal Healthcare), Pilex® tablet 60 (Himalaya Herbal Healthcare), piridin (Carlo Erba), poliamit 6 (Fluka), rat tumor necrosis factor- α (TNF- α) ELISA Kit (YL Biont), rat vascular endothelial cell growth factor (VEGF) ELISA Kit (YL Biont), anti-myeloperoxidase antibody (Boster Bio USA, PB9057, % 1), poliamit-6 (Fluka), reverse phase silikajel-18 (RP-18) (Sigma Aldrich), sefadeks LH-20 (Sigma Aldrich), sıvı parafin (Sigma Aldrich), silikajel (Merck), sodyum hidroksit (Merck), sodyum klorür (Merck), superoxide dismutase (SOD) Assay Kit 500 test (Sigma Aldrich), sülfürik asit (Merck), tween 80 (Sigma Aldrich), vanilin (Sigma Aldrich), cerrahi malzemeler (enjektör, pens, makas, gavaj, pamuklu çubuk, pamuk, eldiven, cetvel vb.).

3.1.3. Cihazlar

Analitik terazi (OHAUS), dijital ısıtıcı tabla (Camag), distilasyon aleti (GFL 2012), etüv (Nüve EN400), evaporatör (Buchi), LC-QTOF-MS cihazı (Agilent), mekanik karıştırıcı (IKA Labortechnik), mikropipetler (10-100 μ L, 5-100 μ L, 10-1000 μ L) (eppendorf), mikroplak okuyucu (Versa Max), ultrasonik banyo (Ultrasonic LC30), ultra viyole lambası ve aparatı (CAMAG), ışık mikroskobu (Leica DMB6 B).

3.1.4. Deney hayvanları

Ankara'da bulunan Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edilen canlı ağırlıkları yaklaşık 180 ± 20 g olan erkek Wistar albino erişkin sıçanlar ile ortalama 20 gram ağırlığında Balb/c erkek fareler *in vivo* çalışmalarda kullanılmak üzere uygun şartlarda merkezde bakım altında tutulmuştur.

3.2. Yöntem

3.2.1. Kimyasal çalışmalar

Ekstraksiyon

Metanollü ekstre hazırlanırken; gölgede kurutulduktan sonra öğütücü yardımıyla toz hale getirilmiş kaliksler doğrudan metanolla ekstre edilmiştir. 500 g numune üzerine 800 mL metanol ilave edilmiş, 24 saat mekanik karıştırıcı ile ekstraksiyona tabi tutulmuştur. 24 saatin sonunda pilili süzgeç kağıdı yardımıyla süzme işlemi gerçekleştirilmiş, süzöntü 40-45°C'de evaporatör kullanılarak kuru hale getirilmiştir. Bu işlem sekiz defa tekrarlanmıştır.

Sulu ekstre hazırlanırken; gölgede kurutulmuş kaliksler (12,5 g) üzerine soğuk distile su (500 mL) ilave edildikten sonra dekoksasyon yöntemi ile ekstre hazırlanmıştır. Kaynamaya başladıktan sonra 10 dk daha kısık ateşte kaynatma işlemi devam ettirilmiştir. Evaporatör yardımıyla suyundan kurtarılmıştır.

Kromatografik yöntemler

İnce tabaka kromatografisi (İTK)

Çalışmaların birçok basamağında yararlanılan ince tabaka kromatografisinde, normal ve ters faz silikajel kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. Plaklar sayesinde izolasyon çalışmaları takip edilmiştir. Plağa tatbikler, alt ucun 1 cm yukarısından pastör pipeti yardımıyla ve 0,75 cm aralıklarla yapılmıştır. Solvan tankına (23×22×8 cm boyutlarında) konulan plaklarda 10 cm boyunca sürüklenme olması sağlanmıştır. Bu işlem oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Lekeler için ultraviyole 254 nm ve 366 nm'de değerlendirmeler yapılmıştır. Revelatör olarak Vanilin-H₂SO₄ (t°) reaktifi kullanılmıştır.

Açık kolon kromatografisi

Kolon sistemlerinin hazırlanması

Çalışmamızda ilk aşamada ana fraksiyonlama için poliamit, saflaştırma için ise ters faz (RP-18), sefadeks (jel filtrasyon) ve silikajel kullanılan açık kolon kromatografisi yöntemleri uygulanmıştır. Ana fraksiyonlamada 250 mL, saflaştırma aşamalarında 2-3-10-15-100 mL toplanmıştır. İTK sonuçlarına göre aynı sürüklenme mesafesine sahip bileşikleri içeren fraksiyonlar birleştirilmiştir.

Poliamit kolon kromatografisi

250 g poliamit distile su ile süspande hale getirilerek, karıştırıcı yardımıyla 2 saat karıştırmak suretiyle şişmesi sağlanmıştır. Daha sonra alt ucuna pamuk konulmuş cam kolona süspande haldeki dolgu materyali aktarılmıştır. Aktarılan adsorban üzerinden distile su geçirmek suretiyle adsorbanın oturması sağlanmıştır. Numune distile suda çözündürülerek sıvı tatbik yapılmıştır.

Ters faz (RP-18) kolon kromatografisi

125 gram RP-18 uygun miktarda distile su ile süspande hale getirilmiş, karıştırmak suretiyle alt ucuna pamuk yerleştirilmiş cam kolona aktarılmıştır. Adsorban üzerinden distile su geçirmek suretiyle kolona yerleşmesi sağlanmıştır. Numune distile suda çözündürülerek sıvı tatbik yapılmıştır.

Sefadeks kolon kromatografisi

6-20 g sefadeks LH-20 yeterli miktarda metanolle karıştırılarak şişirilmiştir. Karışım halindeki dolgu materyali alt ucuna pamuk yerleştirilmiş cam kolona aktarılmıştır. Dolgu maddesi üzerinden metanol geçirmek suretiyle kolona yerleşmesi sağlanmıştır. Solvan 1,5 mm kalınca, numune metanolde çözündürülerek sıvı tatbik yapılmıştır.

5,6 g sefadeks LH-20 yeterli miktarda "Diklorometan: Metanol (1:1)"le karıştırılarak şişirilmiştir. Karışım halindeki dolgu materyali alt ucuna pamuk yerleştirilmiş cam kolona

aktarılmıştır. Dolgu maddesi üzerinden mobil faz geçirmek suretiyle kolona yerleşmesi sağlanmıştır. Solvan 1-2 mm kalıdığında, numune, mobil faz (Diklorometan: Metanol (1:1))’da çözündürülerek sıvı tatbik yapılmıştır.

Silikajel kolon kromatografisi

Uygun miktarda silikajel yeterli solvan sistemiyle (Diklorometan: Metanol: Su-80:20:2) (DMS-80:20:2) karıştırılıp alt ucuna pamuk yerleştirilmiş cam kolona aktarılmıştır. Dolgu maddesi üzerinden elüsyon yapılacak solvan geçirmek suretiyle kolona yerleşmesi sağlanmıştır. Numune 1-2 mL elüsyon sisteminde çözündürüldükten sonra yeterli miktarda adsorbana emdirilmiştir. Toz hale gelen bu karışım kuru tatbik yapılmıştır.

Numune tatbik yöntemleri

Sıvı tatbik

Numune uygun miktarda solvan veya solvan sisteminde çözündürülmek suretiyle pipet yardımıyla kolona tatbik edilmiştir. Tatbik sonrası yüzeyin bozulmaması amacıyla biraz solvan bırakıldıktan sonra pamuk yerleştirilip hızlı olmayacak şekilde solvan ilavesiyle elüsyona başlanmıştır.

Kuru tatbik

Silikajel kolon kolon kromatografisinde uygulamış olduğumuz bu yöntemde, numune solvanda tamamen çözündürülerek kolon hazırlamada kullanılan adsorban silikajel ile karıştırılmıştır. Spatül yardımıyla çözelti adsorbana tamamen emdirilmiş ve kuru hale gelmesi sağlanmıştır. Çözelti-adsorban karışımı kuru toz halde kolona aktarılmış, yüzeyin bozulmasını önlemek amaçlı pamuk yerleştirildikten sonra mobil faz geçirilmiştir.

Sıvı kromatografisi-uçuş zamanlı-kütle spektrometresi (LC-QTOF-MS)

Sulu ve metanollü bitki ekstralarının ve standartların (klorojenik asit, kafeik asit, gallik asit, kersetin, kemferol, hesperidin, naringin) analizleri C18 (100 mm x 2,1 mm, 1,7 µm) kolon kullanılarak ve hareketli faz olarak % 0,1 formik asit içeren su içeren (Hareketli faz

A) ve % 0,1 formik asit içeren asetonitril (Hareketli faz B) kullanılarak gradientelüsyon ile gerçekleştirilmiştir (Çizelge 3. 1.). Hareketli faz akış hızı 0,2 mL/dk ve kolon fırın sıcaklığı 30 °C'dir. Analizler negatif iyonizasyon modunda QTOF-MS sistemi kullanılarak yapılmıştır (Çizelge 3. 2.). Analizler gradient elüsyon uygulanarak 30 dakikada gerçekleştirilmiştir. Elde edilen kromatogramlar MassHunter (Agilent) yazılımı kullanarak karşılaştırılmıştır (Bayazeid ve diğerleri, 2018).

Çizelge 3.1. LC-QTOF-MS analizler için gradient elüsyon programı

Zaman (dk)	% Hareketli faz B*
0	10
15	90
16	90
18	10
25	10

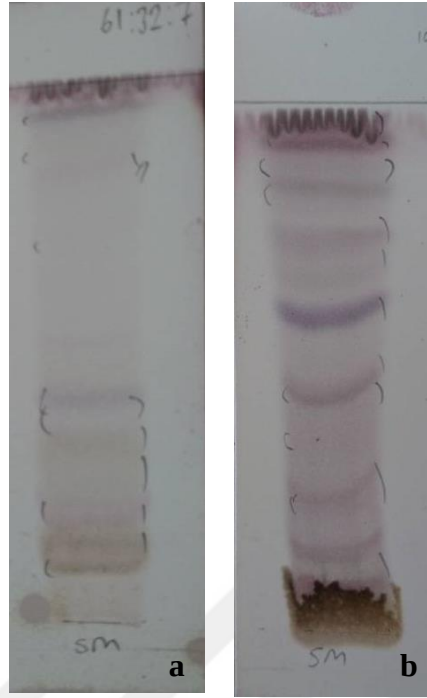
*% 0,1 formik asit içeren asetonitril

Çizelge 3.2. LC-QTOF-MS cihaz parametreleri

Parametre	Negatif iyonizasyon
Kütle aralığı	50-1700 amu
Tarama hızı (spektrum/sn)	2
Sprey voltajı(kV)	3500
Skimmer voltajı (V)	65
Gaz sıcaklığı (°C)	325
Gaz akışı (L/dak)	10
Nebulizer (psig)	45

İzolasyon çalışmaları

İlk aşama olarak metanollü ekstrenin İTK analizi yapılmıştır (Resim 3. 1.). İTK sonucunda klorofil varlığı tespit edilmiş ve 25 g metanollü bitki ekstresi petrol eteri ile (8 X 100 mL) tüketilerek klorofillerinden arındırılmış, kalan kısım üzerinden çalışmalar yapılmıştır (Şekil 4. 1.). Meyvenin kaliksinden dolayı ekstrenin öncelikle şekerli kısımlardan ayırmak hedeflenmiştir.



Resim 3.1. *S. melongena* bitkisinden hazırlanan metanollü ekstresinin sırasıyla (a) Kloroform: Metanol: Su (61:32:7) ve (b) Etilasetat: Metanol:Su (100:12,5:13,5) solvan sistemlerinde Vanilin- H_2SO_4 (t°) reaktifi püskürtülmesi sonucu görülen İTK profilleri.

Metanollü ekstrenin poliamit kolon kromatografisi ile ayrımı

Kolon dolgu maddesi	: Poliamit (250 gram)
Kolon boyutları	: 7 × 67 cm
Solvan sistemi	: Distile su → Metanol
Akış hızı	: 1-2 mL/dk
Toplama miktarı	: 250 mL

250 g poliamit distile su ile süspande hale getirilerek, karıştırıcı yardımıyla 2 saat karıştırmak suretiyle şişmesi sağlanmıştır. Daha sonra alt ucuna pamuk konulmuş cam kolona süspande haldeki dolgu materyali aktarılmıştır. Aktarılan adsorban üzerinden distile su geçirmek suretiyle adsorbanın oturması sağlanmıştır. 20 g numune distile suda çözündürülerek sıvı tatbik yapılmıştır. Metanol yüzdesi artırılarak 300'er mL mobil faz geçirilmiş, "Fr. 1-2, Fr. 3, Fr. 4-5, Fr. 6-8, Fr. 9-10, Fr. 11, Fr. 12 ve Fr. 13-14" olmak üzere toplam sekiz ana fraksiyon elde edilmiştir (Çizelge 4. 1.).

Metanollü ekstreden elde edilen ana fraksiyonlardan Fr. 4-5 fraksiyonunun ters faz (RP-18) kolon kromatografisi ile ayrımı

Kolon dolgu maddesi	: RP-18 (125 gram)
Kolon boyutları	: 3,5 × 70 cm
Solvan sistemi	: Distile su → Metanol
Akış hızı	: 5 mL/dk (vakum pompası yardımıyla)
Toplama miktarı	: 100 mL

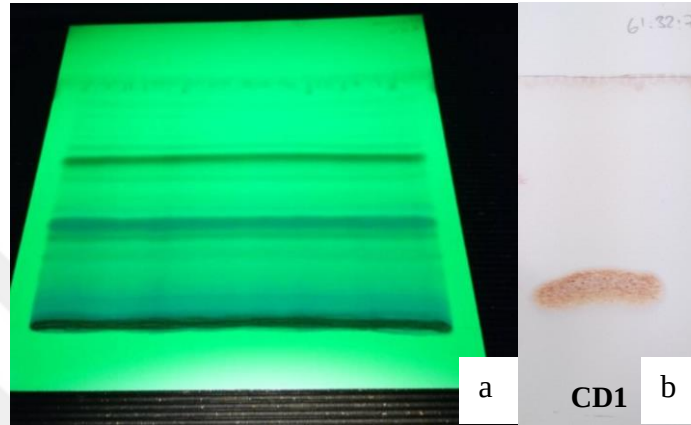
125 gram RP-18 uygun miktarda distile su ile süspande hale getirilmiş, karıştırmak suretiyle alt ucuna pamuk yerleştirilmiş cam kolona aktarılmıştır. Adsorban üzerinden distile su geçirmek suretiyle kolona yerleşmesi sağlanmıştır. 15 gram "Fr. 4-5" distile suda çözündürülerek sıvı tatbik yapılmıştır. Tatbik sonrası pamuk yerleştirilmiş, 500'er mL mobil faz geçirilerek, "Frk. 1-2, Frk. 3, Frk. 4-5, Frk. 6-7, Frk. 8-9, Frk. 10-11, Frk. 12-14, Frk. 15-16, Frk.17-18, Frk. 19-22, Frk. 23-24, Frk. 25, Frk. 26-32, Frk. 33-34, Frk. 35-36, Frk. 37-41 ve Frk. 42-50" olmak üzere on yedi farklı alt fraksiyon toplanmıştır (Çizelge 4. 2.).

"CD1" bileşiğinin izolasyonu

Kolon dolgu maddesi	: Sefadeks LH-20 (125 gram)
Kolon boyutları	: 3 × 35 cm
Solvan sistemi	: Metanol
Akış hızı	: 2-3 mL/dk
Toplama miktarı	: 10 mL

20 g sefadeks LH-20 yeterli miktarda metanolle karıştırılarak şişirilmiştir. Karışım halindeki dolgu materyali alt ucuna pamuk yerleştirilmiş cam kolona aktarılmıştır. Dolgu maddesi üzerinden metanol geçirmek suretiyle kolona yerleşmesi sağlanmıştır. 77 mg "Frk. 12-14 fraksiyonu" metanolde çözündürülerek sıvı tatbik yapılmıştır. Yüzey bozulmaması amacıyla biraz solvan bırakıldıktan sonra pamuk yerleştirilip, 500'er mL mobil faz geçirilerek alt fraksiyonlar toplanmıştır. Net ayrım olmaması nedeniyle toplanan alt fraksiyonlar biraraya getirilerek preparatif ince tabaka kromatografisi uygulanmıştır.

1,2 mL metanolde çözüldürülmüş 9,2 mg ağırlığındaki " Frk. 12-14 fraksiyonu" silikajel kaplı plak üzerine 60 µL olarak 10 defa tatbik edilmiştir. Kloroform: Metanol: Su (61:32:7) solvan sisteminde sürüklenmiştir. Ultraviyole 254 nm'de floresans veren madde kazınarak alınmıştır. Metanolde çözülerek silikajelden ayrılan çözelti uçurularak 2,5 mg madde elde edilmiştir (**CD1**) (Resim 3. 2.).



Resim 3.2. a) Frk. 12-14 fraksiyonunun UV 366 nm'de preparatif İTK görüntüsü ve b) izole edilen bileşiğin (CD1) Vanilin-H₂SO₄ (t°) reaktifi püskürtülmesi sonucu görülen İTK profili.

Ters faz (RP-18) kolon kromatografisi ile elde edilen Frk. 4-5 ve Frk. 6-7 fraksiyonlarının silikajel kolon kromatografisi ile ayrımı

Kolon dolgu maddesi	: Silikajel (Kieselgel 60, 70-230 mesh, 25 gram)
Kolon boyutları	: 3,5 × 70 cm
Solvan sistemi	: Metanol
Akış hızı	: 1-2 mL/dk
Toplama miktarı	: 15 mL

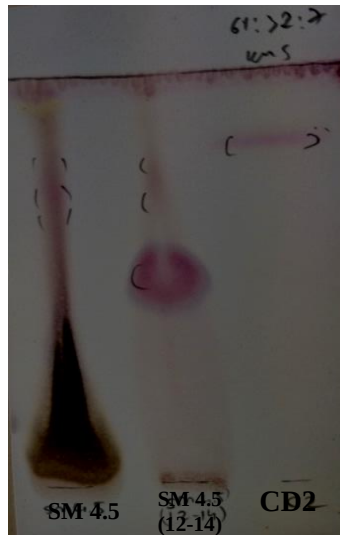
Uygun miktarda silikajel yeterli solvan sistemiyle (Diklorometan: Metanol: Su-80:20:2) (DMS-80:20:2) karıştırılıp alt ucuna pamuk yerleştirilmiş cam kolona aktarılmıştır. Dolgu maddesi üzerinden elüsyon yapılacak solvan geçirmek suretiyle kolona yerleşmesi sağlanmıştır. 256 mg " Frk. 4-5 ve Frk. 6-7 fraksiyonları" birleştirildikten sonra 1-2 mL elüsyon sisteminde çözüldürüldükten sonra yeterli miktarda adsorbana emdirilmiştir. Toz hale gelen bu karışım kuru tatbik yapılmıştır. Yüzey bozulmaması amacıyla biraz solvan bırakıldıktan sonra pamuk yerleştirilip, 420 mL mobil faz geçirilerek "Frks. 1-3, Frks. 4,

Frks. 5-6, Frks. 7-8, Frks. 9-10, Frks. 11-12, Frks. 13-14, Frks. 15-18, Frks. 19-21, Frks. 22-24, Frks. 25-32, Frks. 33-42, Frks. 43-46, Frks. 47-64, Frks. 65-85" olmak üzere on beş farklı alt fraksiyon toplanmıştır (Çizelge 4. 3.).

“CD2” bileşiğinin izolasyonu

Kolon dolgu maddesi	: Sefadeks LH-20
Kolon boyutları	: 2 × 27 cm
Solvan sistemi	: Metanol
Akış hızı	: 2-3 mL/dk
Toplama miktarı	: 2 mL

6 g sefadeks LH-20 yeterli miktarda metanolle karıştırılarak şişirilmiştir. Karışım halindeki dolgu materyali alt ucuna pamuk yerleştirilmiş cam kolona aktarılmıştır. Dolgu maddesi üzerinden metanol geçirmek suretiyle kolona yerleşmesi sağlanmıştır. 8,4 mg "Frks. 7-8 silikajel fraksiyonu" metanolde çözündürülerek sıvı tatbik yapılmıştır. Yüzey bozulmaması amacıyla biraz solvan bırakıldıktan sonra pamuk yerleştirilip, 50 mL mobil faz geçirilerek alt fraksiyonlar toplanmıştır. 3 mg miktarında 8-9. fraksiyon İTK'da tek leke olarak ayrılmıştır (**CD2**) (Resim 3. 3.).



Resim 3.3. İzole edilen bileşiğin (CD2) Vanilin-H₂SO₄ (t°) reaktifi püskürtülmesi sonucu görülen İTK profili.

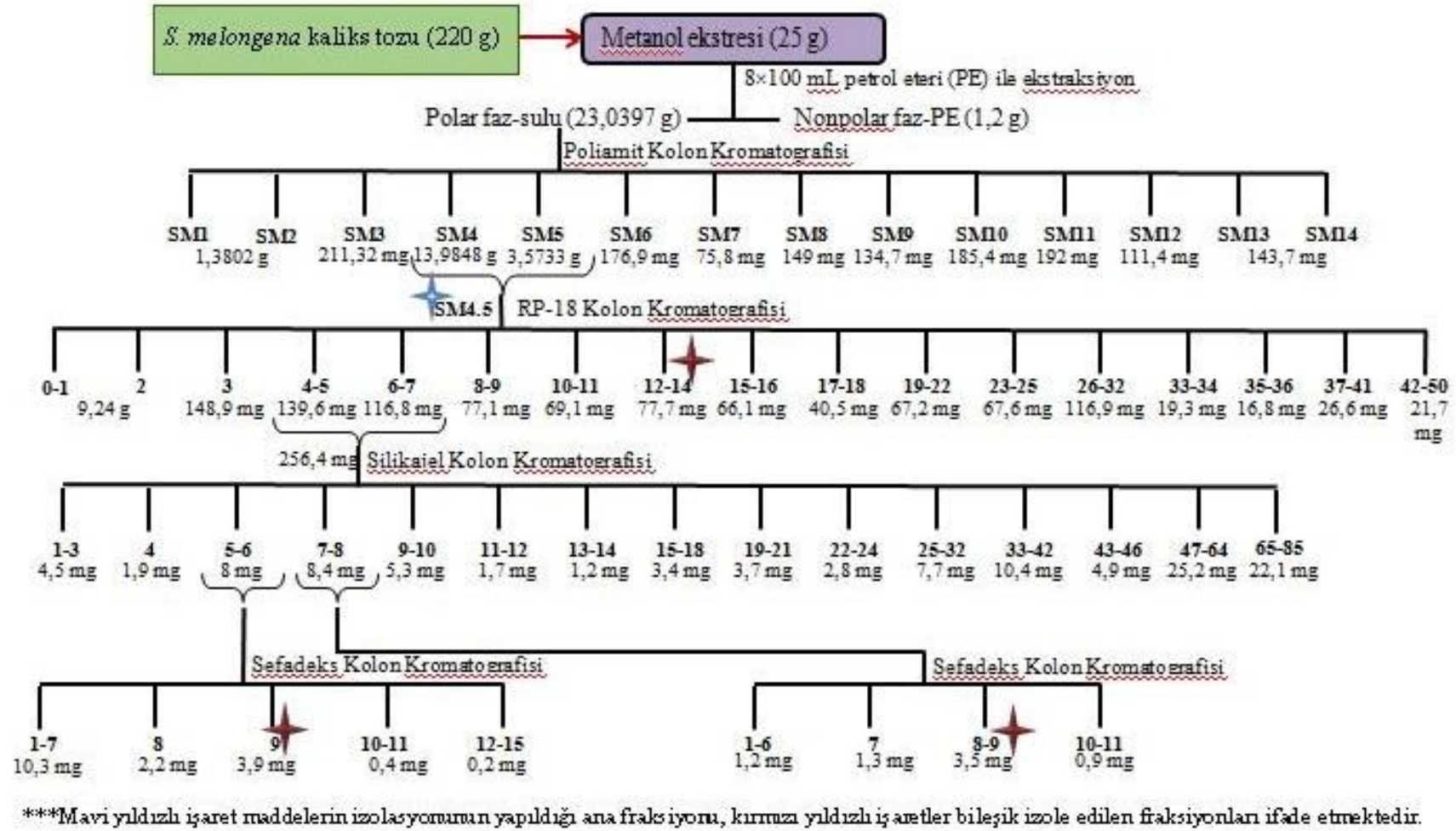
“CD3” bileşiğinin izolasyonu

Kolon dolgu maddesi	: Sefadeks LH-20
Kolon boyutları	: 2 × 27 cm
Solvan sistemi	: Diklorometan: Metanol (1:1)
Akış hızı	: 2-3 mL/dk
Toplama miktarı	: 3 mL

5,6 g sefadeks LH-20 yeterli miktarda "Diklorometan: Metanol (1:1)"le karıştırılarak şişirilmiştir. Karışım halindeki dolgu materyali alt ucuna pamuk yerleştirilmiş cam kolona aktarılmıştır. Dolgu maddesi üzerinden mobil faz geçirmek suretiyle kolona yerleşmesi sağlanmıştır. 8 miligram "5-6 Silikajel fraksiyonu" mobil fazda çözündürülerek sıvı tatbik yapılmıştır. Yüzey bozulmaması amacıyla biraz solvan bırakıldıktan sonra pamuk yerleştirilip, 50 mL metanol geçirilerek 3'er mL olacak şekilde alt fraksiyonlar tüplere toplanmıştır. 9. fraksiyon (3,9 mg) İTK'da tek leke vermiştir (**CD3**) (Resim 3. 4.).



Resim 3.4. İzole edilen bileşiğin (CD3) Vanilin-H₂SO₄ (t°) reaktifi püskürtülmesi sonucu görülen İTK profili.



Şekil 4.1. *S. melongena* metanollü ekstresi fraksiyonları ve elde edilen miktarları.

Yapı tayini çalışmaları

İzolasyon sonucu elde edilen bileşiklere ait proton (^1H) NMR, karbon (^{13}C) Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR), Heteronuclear Single Quantum Coherence (HSQC), Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC), Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (DEPT 135) ve Correlation Spectroscopy (COSY) spektrumları Suudi Arabistan'da King Saud Üniversitesi'nde çekilmiştir. NMR, DEPT 135 ve COSY 500 MHz'de, HSQC ve HMBC 125 MHz'de çalışılmıştır.

3.2.2. *In vivo* biyolojik aktivite çalışmaları

Dahilen antihemoroidal aktivite tayini

500 μL kroton yağı ile hazırlanan solüsyonla ıslatılmış steril pamuklu kulak çöpü anüs içerisinde 20 sn tutulmak suretiyle, üç gün boyunca uygulanarak sıçanlarda hemoroit modeli oluşturulmuştur (Çizelge 3. 3., Resim 3. 5.) (Azeemuddin ve diğerleri, 2014; Nishiki, Nishinaga, Kudoh ve Iwai, 1988). Hemoroit oluşumunu takiben 7 gün boyunca, günde bir kere test numuneleri ve pozitif kontrol için piyasa preparatı (Pilex® tablet) oral yoldan gastrik gavajla verilmiştir. 8. gün deney sonlandırılmıştır.

Deney Çözeltisi;

Deiyonize su	1k
Piridin	4k
Dietileter	5k
Dietileterde çözünmüş % 6 kroton yağı	10k

Kroton yağı kullanılarak yukarıdaki oranlarda "kroton yağlı solüsyon" çözeltisi hazırlanmıştır. Kroton yağı (Oleum Crotonis), *Croton tiglium* L. (Euphorbiaceae) bitkisinin olgunlaşmış haldeki tohumlarından elde edilen sarımsı-siyah renkli, yakıcı tada sahip kötü kokulu bir sabit yağdır. Yağ eldesinde soğuk sıkma yöntemi uygulanmaktadır. Haricen tahriş edici ve kuvvetli müshil etkilidir. Haricen kullanıldığında kanı belli bir bölgeye toplama özelliği sayesinde siyatik ağrı ve romatizmanın giderilmesinde etkilidir (Baytop, 1999).

Çizelge 3.3. Dahilen tedavi uygulanan hemoroidli deney grupları

1.Grup (n=7):	Kontrol (Sham grubu)	Deney süresince standart sıçan yemi ve musluk suyu verilen
2.Grup (n=7):	Kontrol (Çözücü grubu)	1x 7 gün, oral yoldan 5 mL/kg dozda %1 Tween 80
3.Grup (n=7):	Referans grubu (Pilex tablet)	1x 7 gün, oral yolla 200 mg/kg Pilex® tablet (% 1 Tween 80'de çözündürülmüş)
4.Grup (n=7):	250 mg/kg, <i>S. melongena</i> metanollü ekstresi	1x 7 gün, oral yolla 250 mg/kg, <i>S. melongena</i> metanollü ekstresi
5.Grup (n=7):	500 mg/kg, <i>S. melongena</i> metanollü ekstresi	1x 7 gün, oral yolla 500 mg/kg, <i>S. melongena</i> metanollü ekstresi

Haricen antihemoroidal aktivite tayini

500 µL kroton yağı ile hazırlanan solüsyonla ıslatılmış steril pamuklu kulak çöpü anüs içerisinde 20 sn tutulmak suretiyle, üç gün boyunca uygulanarak sıçanlarda hemoroid modeli oluşturulmuştur (Azeemuddin ve diğerleri, 2014; Gürel ve diğerleri, 2013). Hemoroid oluşumunu takiben 7 gün boyunca, günde iki kere test numunesi ve pozitif kontrol için piyasa preparatı (Pilex® krem) rektal yoldan topikal uygulanmıştır (Çizelge 3. 4., Resim 3. 5.). 8. gün deney sonlandırılmıştır.



Resim 3.5. Hemoroid modeli oluşturulması ve test örneklerinin gavajla ve rektal yoldan uygulanması.

Krem hazırlanışı;

Rx/	Bal mumu	3,4 g
	Sıvı parafin	9 g
	Boraks	0,2 g
	Distile su	7,4 mL
	Ekstre	3,8 g

Sulu faz (boraks ve distile su/ekstre) ve yağlı faz (bal mumu ve sıvı parafin) 70-75°C'de eritilmiştir. Sulu faz damla damla yağlı fazın üzerine su banyosunda eklenmiştir. Sulu faz sıcaklığı yağlı faza göre 3-4°C daha fazla tutulmuştur. Sulu faz 80°C, yağlı faz 75°C iken çalışılmıştır.

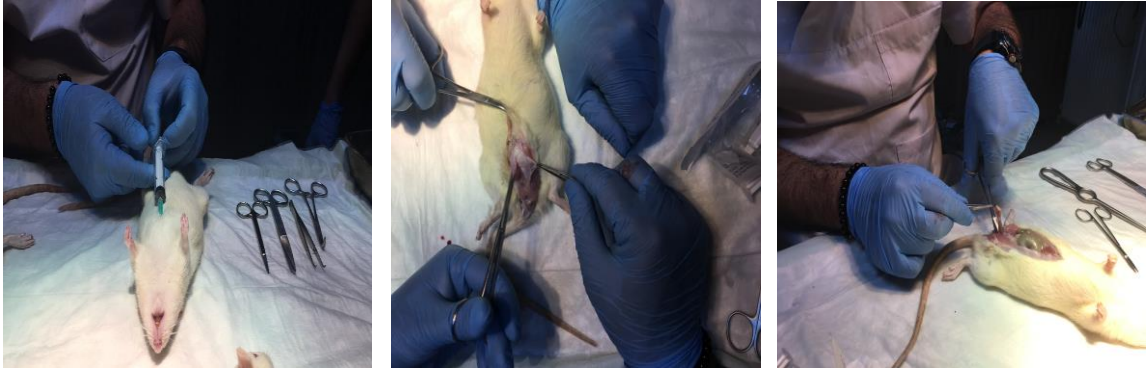
Çizelge 3.4. Haricen tedavi uygulanan hemoroidli deney grupları

1.Grup (n=7):	Kontrol (Sham grubu)	Deney süresince standart sıçan yemi ve musluk suyu verilen
2.Grup (n=7):	Kontrol (Taşıyıcı grubu)	2x 7 gün, rektal yolla 0,5 mL baz krem
3.Grup (n=7):	Referans grubu (Pilex krem)	2x 7 gün, rektal yolla 0,5 mL pilex krem
4.Grup (n=7):	% 50'lik <i>S. melongena</i> metanollü ekstresi içeren krem	2x 7 gün, rektal yolla 0,5 mL % 50'lik <i>S. melongena</i> metanollü ekstresi içeren krem

Anorektal etkinlik katsayısı (AEK)

Eterle muamele edip servikal dislokasyonla sakrifiye edildikten sonra sıçanlardan 2 cm uzunlukta kesilen anorektal doku örnekleri çıkarılmış, histolojik incelemeye kadar % 10'luk formaldehitte saklanmıştır (Resim 3. 6.). Çıkarılan bu dokuların ağırlığı ve hayvan ağırlığı hesabından hareketle anorektal etkinlik katsayısı hesabı yapılmıştır.

$$AEK = \frac{\text{Anorektal dokunun ağırlığı (miligram)}}{\text{Hayvanın ağırlığı (gram)}}$$



Resim 3.6. Intrakardiyak kan alımı cerrahi olarak anorektal bölgenin çıkarılması.

Histopatolojik değerlendirme

Histomorfometrik analiz

Örnekler izole edildikten sonra % 10'luk formalin çözeltisi içinde oda ısısında tespit edilmiştir. Yıkama sonrası dereceli alkoller ve ksilolden geçirilerek rutin ışık mikroskobu takibi yapılmıştır. Parafin bloklardan elde edilen 3-5 mikrometrelik kesitler Hematoksilen-Eozin ile boyanarak histomorfometrik olarak lezyon bölgesindeki ödem, nekroz, enflamasyon, konjesyon, hemoraji, mukoza kalınlığı, dejeneratif değişiklikler ve fibrozis olmak üzere toplam yedi (7) kriter için dördü bir derecelendirme sistemi üzerinden değerlendirilmiştir (Dey, Wanjari, Kumar, Lomash ve Jadhav, 2016). Histomorfometrik ölçüm parametreleri Çizelge 3. 5.'te gösterilmiştir. Lezyon alanını içeren örnek kesitlerinden Leica DMB6 B (Wetzlar, Almanya) marka ışık mikroskobu ve ilişkili Leica DFC7000 T (Wetzlar, Almanya) mikroskop kamerası aracılığıyla elde edilen görüntüler birbirinden bağımsız iki araştırmacı tarafından değerlendirilerek skorlanmıştır. Ortalama skorlar esas alınarak değerlendirilmiştir (Çizelge 3. 5.).

Çizelge 3.5. Histomorfometrik ölçüm parametreleri

<i>Parametre</i>	<i>Mikroskopik Alandaki Lezyon Derecesi (%)</i>	<i>Histomorfometrik Skor</i>
<i>Ödem</i>	Lezyon yok (% 0)	= - 0
	Minimal (% 5-10)	=+ 1
	Düşük (% 10-25)	=++ 2
	Orta (% 25-50)	=+++ 3
	Yüksek (% 50'den fazla)	=++++ 4
<i>Nekroz</i>	Lezyon yok (% 0)	= - 0
	Minimal (% 5-10)	=+ 1
	Düşük (% 10-25)	=++ 2
	Orta (% 25-50)	=+++ 3
	Yüksek (% 50'den fazla)	=++++ 4
<i>İnflamasyon</i>	Lezyon yok (% 0)	= - 0
	Minimal (% 5-10)	=+ 1
	Düşük (% 10-25)	=++ 2
	Orta (% 25-50)	=+++ 3
	Yüksek (% 50'den fazla)	=++++ 4
<i>Konjesyon/Hemoraji</i>	Lezyon yok (% 0)	= - 0
	Minimal (% 5-10)	=+ 1
	Düşük (% 10-25)	=++ 2
	Orta (% 25-50)	=+++ 3
	Yüksek (% 50'den fazla)	=++++ 4
<i>Mukoza Kalınlaşması</i>	Lezyon yok (% 0)	= - 0
	Minimal (% 5-10)	=+ 1
	Düşük (% 10-25)	=++ 2
	Orta (% 25-50)	=+++ 3
	Yüksek (% 50'den fazla)	=++++ 4
<i>Dejeneratif Değişiklikler</i>	Lezyon yok (%0)	= - 0
	Minimal (% 5-10)	=+ 1
	Düşük (% 10-25)	=++ 2
	Orta (% 25-50)	=+++ 3
	Yüksek (% 50'den fazla)	=++++ 4
<i>Fibrozis</i>	Lezyon yok (% 0)	= - 0
	Minimal (% 5-10)	=+ 1
	Düşük (% 10-25)	=++ 2
	Orta (% 25-50)	=+++ 3
	Yüksek (% 50'den fazla)	=++++ 4

İmmünohistokimyasal analiz

İmmünohistokimyasal inceleme için parafin bloklardan elde edilen kesitler indirekt immün peroksidaz yöntemiyle myeloperoksidaz için işaretlenmiştir. İmmün işaretlenmiş kesitlerdeki mieloperoksidaz reaktivitesi lezyon bölgesinde kapsadığı alan hesaplanarak immün işaretlenme yok ise – (% 0), % 10'dan daha düşük seviyede ise +, % 10-50 ise ++, % 50'den fazla ise +++ olarak skorlanmıştır (Krawisz, Sharon ve Stenson, 1984; Sakai ve Matsukuma, 2002). Damar çevresi ve stromal hücreler göz önüne alınarak değerlendirme yapılmıştır.

İstatistiksel analiz

Bağımsız değişkenler deney ve kontrol grupları, bağımlı değişkenler histomorfometrik ve immünohistokimyasal ölçüm parametreleridir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı SPSS 25,0 istatistik programında Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildikten sonra çoklu karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi, gruplar arasındaki farklılıklar ise Bonferonni düzeltmesi ile belirlenmiştir. Veriler % 95 güven aralığında değerlendirilmiştir.

Serumda tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri ölçümü

Deney sonunda biyokimyasal analizlerin yapılabilmesi amacıyla sıçanlardan intrakardiyak kan numuneleri alınmış ve 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilmiş ve serumları ayrılmıştır. Aktivite mekanizmasının aydınlatılması amacıyla serumlar kullanılarak SOD, TNF- α ve VEGF düzeyleri ölçümü gerçekleştirilmiştir.

i. VEGF Kit Deneyi; Standart çözelti ve standart dilüsyonu kullanılarak stok çözelti ile birlikte altı farklı konsantrasyonda (3200 ng/L, 1600 ng/L, 800 ng/L, 400 ng/L, 200 ng/L, 100 ng/L) standart çözeltileri hazırlanmıştır. 96 kuyucuklu plak kullanılan deneyde, 50 μ L her bir standart çözelti üzerine aynı oranda streptavidin-HRP ilave edilmiştir. Örnek kuyucuklarına ise 40 μ L örnek, 10 μ L VEGF antikoru ve 50 μ L streptavidin-HRP ilave edilmiştir. Karıştırma sonrası 37°C'de 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır. 60 dakikanın sonunda, plak boşaltılır ve yıkama çözeltisi ile (5 kez en az 350 μ L olacak şekilde 30 saniye boyunca) yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Sıvısından kurtarılmış plakta her bir

kuyucuğa 50 µL Kromojen A ve 50 µL Kromojen B ilave edilip tekrar 37°C’de 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Kör olarak da sadece 50 µL Kromojen A ve 50 µL Kromojen B konulmuş kuyucuklar gereklidir. 10 dakika bittikten sonra, her bir kuyucuğa 50 µL stop çözeltisi eklenmiştir. Bu esnada mavi renk sarıya dönmüştür. Stop çözeltisi ilavesinden sonra 10 dakika içerisinde 450 nm’de absorbanslar ölçülmüştür.

ii. TNF- α Kit Deneyi; Standart çözelti ve standart dilüsyonu kullanılarak stok çözelti ile birlikte altı farklı konsantrasyonda (1280 ng/L, 640 ng/L, 320 ng/L, 160 ng/L, 80 ng/L, 40 ng/L) standart çözeltileri hazırlanmıştır. 96 kuyucuklu plak kullanılan deneyde, 50 µL her bir standart çözelti üzerine aynı oranda streptavidin-HRP ilave edilmiştir. Örnek kuyucuklarına ise 40 µL örnek, 10 µL TNF- α antikoru ve 50 µL streptavidin-HRP ilave edilmiştir. Karıştırma sonrası 37°C’de 60 dakika inkübasyona bırakılmıştır. 60 dakikanın sonunda, plak boşaltılır ve yıkama çözeltisi ile (5 kez en az 350 µL olacak şekilde 30 saniye boyunca) yıkama işlemi gerçekleştirilmiştir. Sıvısından kurtarılmış plakta her bir kuyucuğa 50 µL Kromojen A ve 50 µL Kromojen B ilave edilip tekrar 37°C’de 10 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Kör olarak da sadece 50 µL Kromojen A ve 50 µL Kromojen B konulmuş kuyucuklar gereklidir. 10 dakika bittikten sonra, her bir kuyucuğa 50 µL stop çözeltisi eklenmiştir. Bu esnada mavi renk sarıya dönmüştür. Stop çözeltisi ilavesinden sonra 10 dakika içerisinde 450 nm’de absorbanslar ölçülmüştür.

iii. SOD Kit Deneyi; Konsantre protein testi uygulanmıştır. 96 kuyucuklu plakada, her bir kuyucuğa Kör 1 için; 20 µL distile su, 200 µL water-soluble tetrazolium salt (WST) çözeltisi ve 20 µL enzim çalışma çözeltisi, Kör 2 için; 20 µL örnek, 200 µL WST çözeltisi ve 20 µL seyreltme tamponu, Kör 3 için; 20 µL distile su, 200 µL WST çözeltisi ve 20 µL seyreltme tamponu konulmuştur. Standart çözelti ve standart dilüsyonu kullanılarak stok çözelti ile birlikte yedi farklı konsantrasyonda (200 U/mL, 100 U/mL, 50 U/mL, 20 U/mL, 10 U/mL, 5 U/mL, 1 U/mL) standart çözeltileri hazırlanmıştır. 96 kuyucuklu plak kullanılan deneyde, 20 µL her bir standart çözelti ve örnek üzerine de 200 µL WST çözeltisi ve 20 µL enzim çalışma çözeltisi eklenmiştir. İyice karıştırıldıktan sonra 37°C’de 20 dakika inkübasyona bırakılmıştır. 20 dakika sonunda, 450 nm’de absorbanslar ölçülmüştür. % inhibisyon oranı körler kullanılarak hesaplanmıştır

Antienflamatuvar aktivite tayini

Whittle testi yöntemi kullanılarak asetik asit nedenli kapiller enflamasyon deney modeli kullanılarak kapiller permeabilite artışında değerlendirme ile enflamasyona karşı bitki ekstresinin aktivitesi değerlendirilmiştir (Whittle, 1964; Yeşilada ve Küpeli, 2002). Metanollü *S. melongena* ekstresinden % 0,5 karboksimetil selüloz (CMC) içerisinde 0,2 mL/20 g dozda olacak şekilde hazırlanan süspansiyon farelere oral yoldan verildikten yarım saat sonra, kuyruk venasından 0,1 mL % 4'lük Evans Blue çözeltisi enjekte edilmiştir. Enjeksiyondan 10 dk sonra da 0,4 mL % 0,5'lik asetik asit çözeltisi intraperitoneal yolla farelere uygulanmıştır.

Deney grupları;

- 1.Grup: Kontrol (n=7): Deney süresince standart fare yemi ve musluk suyu uygulanan grup
- 2.Grup (n=7): İntraperitoneal 0,4 mL % 0,5 asetik asit uygulanarak enflamasyon oluşturulan grup
- 3.Grup (n=7): İntraperitoneal 0,4 mL % 0,5 asetik asit+ Oral yolla indometazin (10 mg/kg) uygulanan grup
- 4.Grup (n=7): İntraperitoneal 0,4 mL % 0,5 asetik asit+ Oral yolla *S. melongena* ekstresi (250 mg/kg) uygulanan grup
- 5.Grup (n=7): İntraperitoneal 0,4 mL % 0,5 asetik asit+ Oral yolla *S. melongena* ekstresi (500 mg/kg) uygulanan grup

Asetik asit uygulamasından 20 dk sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş, periton açılmıştır. iç organları çıkartılmıştır. Daha sonra distile su ile yıkamak suretiyle ve 0,1 N NaOH içeren 10 mL'lik balon jojelere aktarılmıştır. Distile su ile 10 mL'ye tamamlanmış balon jojelerdeki çözeltilerin 590 nm'de absorbansları okunmuştur. İltihaplanma inhibisyonu aşağıdaki formüle göre hesaplanmış ve ANOVA ile sonuçlar değerlendirilmiştir. ANOVA testi ile kontrol grubuna karşı istatistiksel analiz yapılmıştır ($p<0,001:***$, $p<0,01:**$, $p<0,05:*$ olarak istatistiksel belirginlik).

$$\% \text{ inhibisyon} = \frac{A_{\text{ö}} - X}{A_k} \times 100$$

$A_{\text{ö}}$: Örnek-referans madde uygulanan gruptaki boyar madde absorbansı

A_k : Kontrol grubundaki boyar madde absorbansı





4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Çalışma Bulguları

4.1.1. Ekstraksiyon verim hesabı

Toz hale getirilmiş kaliks doğrudan metanolle ekstraksiyon sonucu verim % 11,40 g/g olarak hesaplanmıştır. Sulu ekstrenin verimi ise % 7,5 g/g olarak bulunmuştur.

4.1.2. Fitokimyasal analiz ve yapı tayini çalışma bulguları

S. melongena bitkisinin metanollü ekstresinden açık kolon kromatografisi yardımıyla madde izolasyonuna giden aşamalara ait fraksiyonlama sonrası elde edilen miktarlar Çizelge 4. 1.- 4. 3. 'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. *S. melongena* bitkisinin metanollü ekstresinin poliamit kolon ana fraksiyonları

Fraksiyon kodu	Fraksiyon miktarı	Fraksiyonun elüe edildiği mobil faz (% MeOH)
Fr. 1-2	1,380 g	% 0
Fr. 3	211,3 mg	% 10
Fr. 4-5	17,56 g	% 20, % 30
Fr. 6-8	401,7 mg	% 40, % 50, % 60
Fr. 9-10	320,1 mg	% 70, % 80
Fr. 11	192 mg	% 90
Fr. 12	111,4 mg	% 100
Fr. 13-14	143,7 mg	% 100

Çizelge 4.2. Metanollü ekstreden elde edilen ana fraksiyonlardan Fr. 4-5 fraksiyonunun RP kolon fraksiyonları

Fraksiyon kodu	Fraksiyon miktarı	Fraksiyonun elüe edildiği mobil faz (% MeOH)
Frk. 1-2	9,24 g	% 0
Frk. 3	148,9 mg	% 0
Frk. 4-5	139,6 mg	% 0, % 5
Frk. 6-7	116,8 mg	% 10
Frk. 8-9	77,1 mg	% 10
Frk. 10-11	69,1 mg	% 10
Frk. 12-14	77,7 mg	% 10, % 15

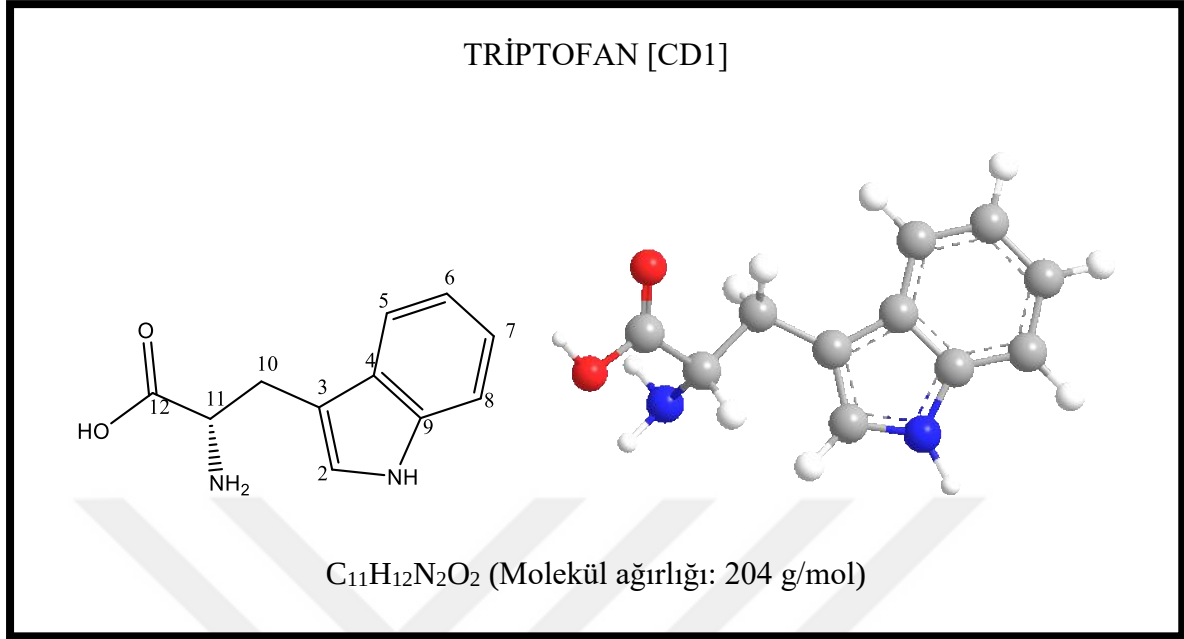
Çizelge 4.2. (devam) Metanollü ekstreden elde edilen ana fraksiyonlardan Fr. 4-5 fraksiyonunun RP kolon fraksiyonları

Fraksiyon kodu	Fraksiyon miktarı	Fraksiyonun elüe edildiği mobil faz (% MeOH)
Frk. 15-16	66,1 mg	% 15
Frk. 17-18	40,5 mg	% 15, % 20
Frk. 19-22	67,2 mg	% 20
Frk. 23-24	49,9 mg	% 25
Frk. 25	22,7 mg	% 25
Frk. 26-32	116,9 mg	% 30, % 35
Frk. 33-34	19,3 mg	% 35
Frk. 35-36	16,8 mg	% 40
Frk. 37-41	26,6 mg	% 40, % 45
Frk. 42-50	21,7 mg	% 50, % 55

Çizelge 4.3. "Frk. 4-5 ve Frk. 6-7 fraksiyonları"nın silikajel kolon alt fraksiyonları

Fraksiyon kodu	Fraksiyon miktarı (mg)	Fraksiyonun elüe edildiği mobil faz
Frks. 1-3	4,5	DMS-80:20:2
Frks. 4	1,9	DMS-80:20:2
Frks. 5-6	8	DMS-80:20:2
Frks. 7-8	8,4	DMS-80:20:2
Frks. 9-10	5,3	DMS-80:20:2
Frks. 11-12	1,7	DMS-80:20:2
Frks. 13-14	1,2	DMS-80:20:2
Frks. 15-18	3,4	DMS-80:20:2
Frks. 19-21	3,7	DMS-80:20:2
Frks. 22-24	2,8	DMS-80:20:2
Frks. 25-32	7,7	DMS-80:20:2
Frks. 33-42	10,4	DMS-80:20:2
Frks. 43-46	4,9	DMS-80:20:2
Frks. 47-64	25,2	DMS-80:20:2
Frks. 65-85	22,1	DMS-80:20:2

Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) bulguları



Şekil 4.2. CD1-Triptofan ($C_{11}H_{12}N_2O_2$).

^1H NMR (CD_3OD , 500 MHz)	: Şekil 4. 3.
^{13}C NMR (CD_3OD , 125 MHz)	: Şekil 4. 4.
DEPT-135 (CD_3OD , 125 MHz)	: Şekil 4. 5.
COSY	: Şekil 4. 6.
HSQC	: Şekil 4. 7.
HMBC	: Şekil 4. 8.

Bu bileşiğin UV 366 nm’de floresans vermesi aromatik bir yapı taşıdığını düşündürmüştür. ^1H NMR spektrumunda (Çizelge 4. 4., Şekil 4. 3.) gözlenen aromatik proton sinyalleri (δ 7,04 t, $J=7,9$ Hz, H-6; δ 7,12 t, $J=7,5$ Hz, H-7; δ 7,36 d, $J=7,9$ Hz, H-8; δ 7,70 d, $J=7,9$ Hz, H-5) ve olefinik metin proton sinyalleri (δ 7,20 s, H-2) bileşiğin 3-sübstitüe indol halkası taşıdığını göstermiştir. İndol halkasındaki protonlar ayrıca ^1H - ^1H -COSY etkileşimleri ile doğrulanmıştır. ^{13}C NMR’da düşük alanda (173,2 ppm’de) karbonil grubunun varlığı tespit edilmiştir. 11. C’daki düşük alana kayma sebebi azotla olan yakın etkileşimdir.

Elde edilen tek boyutlu ve çift boyutlu NMR dataları triptofan yapısındaki bileşiklerin dataları ile karşılaştırıldığında dataların triptofan bileşiği ^1H -NMR dataları ile bire bir

örtüştüğü gözlenmiş ve bu sonuç kütle spektrumundan elde edilen molekül ağırlığı ile de doğrulanmıştır (Lopez-Gresa ve diğerleri, 2012).

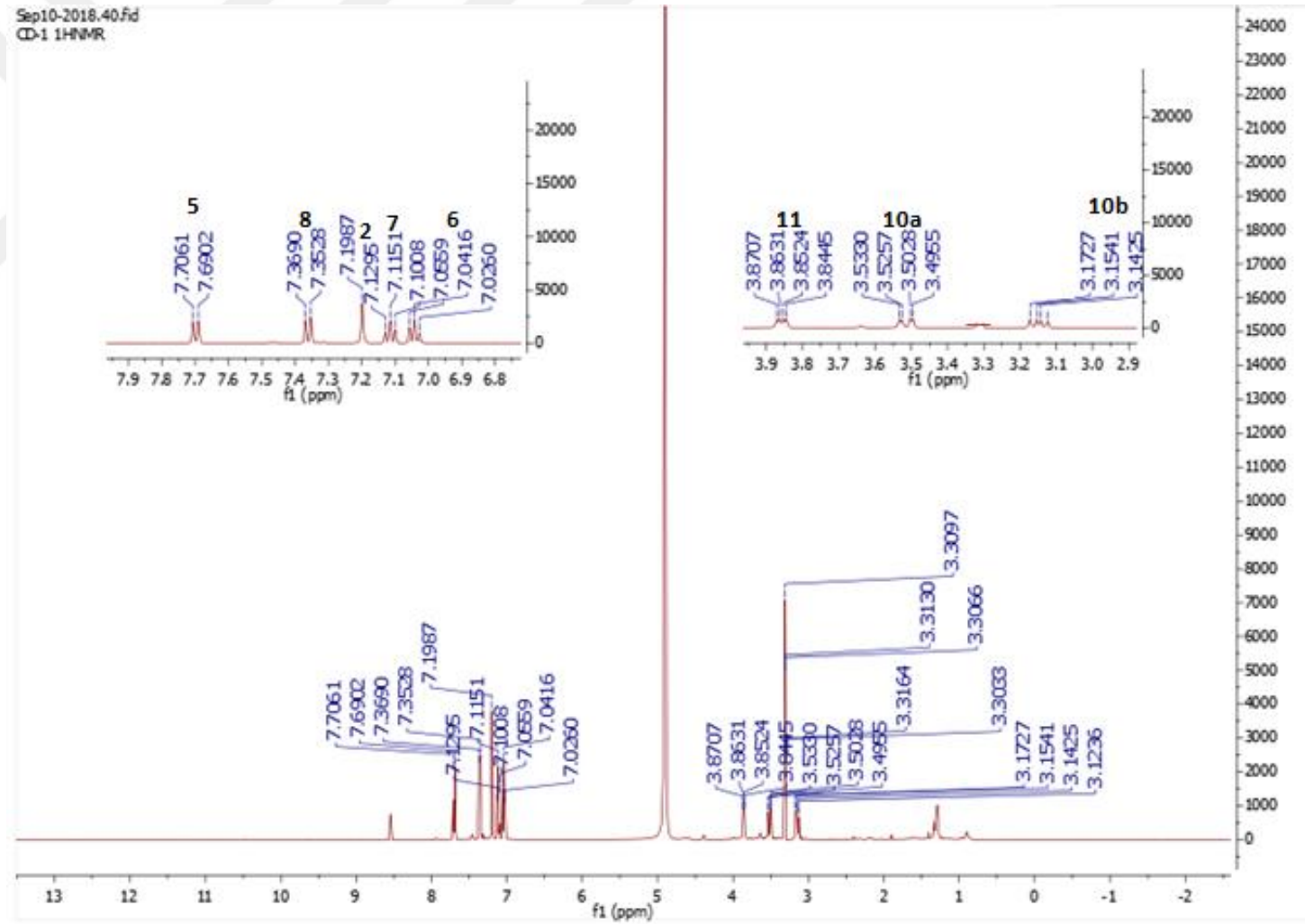
CD1-Triptofan bileşiğinin açık formülü şekil 4. 2.'de, spektral analiz sonuçları çizelge 4. 4.'de belirtilmiştir.

Çizelge 4.4. CD1 bileşiğine ait spektral analiz sonuçları

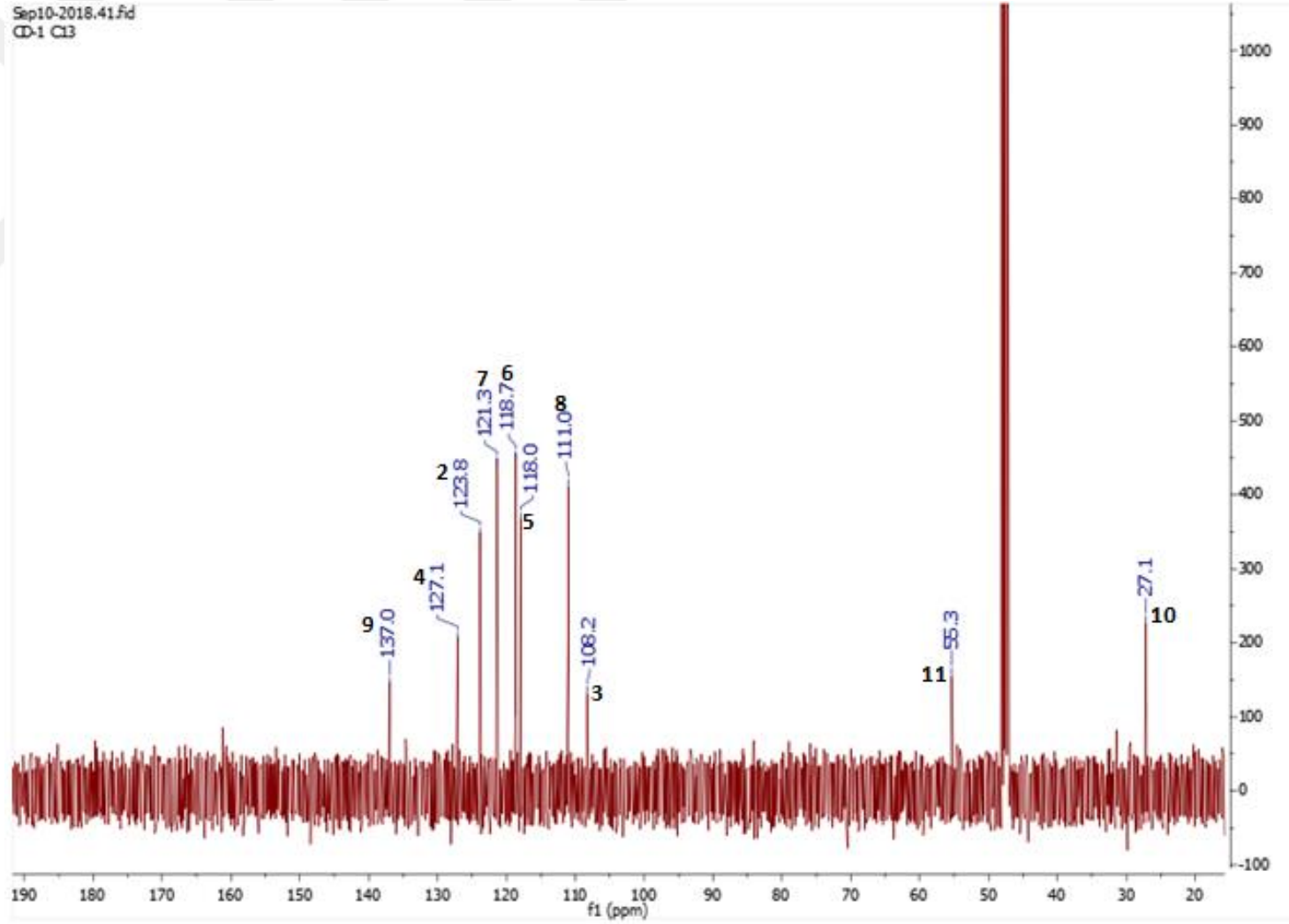
Atom No	δ_C (ppm)-DEPT	δ_H (ppm), J (Hz)	COSY	HMBC (protondan karbona)
2	123,77 CH	7,20 s (1H)		3, 4, 9, 10
3	108,2 C	-		
4	127,09 C	-		
5	117,96 CH	7,70 d, ($J=7,9$ Hz, 1H)	6	3, 7, 9
6	118,69 CH	7,04 t, ($J=7,5$ Hz, 1H)	5	4, 8
7	121,33 CH	7,12 t ($J=7,5$ Hz, 1H)	8	5, 9
8	111,04 CH	7,36 d, ($J=7,9$ Hz, 1H)	7	4, 6
9	137 C	-		
10	27,1 CH ₂	3,15 dd ($J=15,1;7,9$ Hz, 1H) 3,51 dd ($J=15,1;3,9$ Hz, 1H)	11	1, 2, 3, 4, 11
11	55,3 CH	3,86 dd, ($J=9,2;3,9$ Hz, 1H)	10	1, 3, 10
12	173,2 C=O	8,56 s (1H)		

¹H NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)

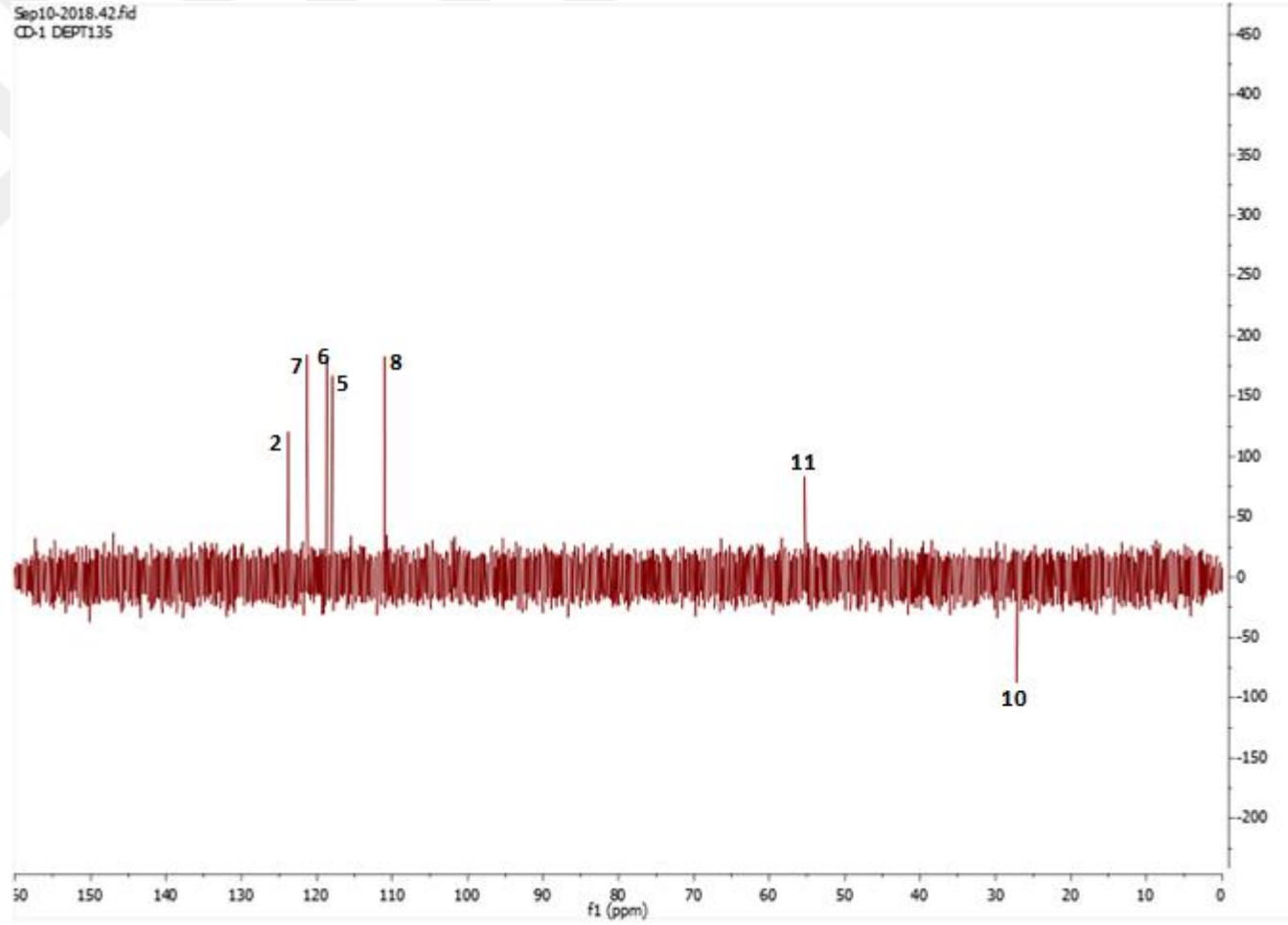
¹³C ve DEPT-135 NMR Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)



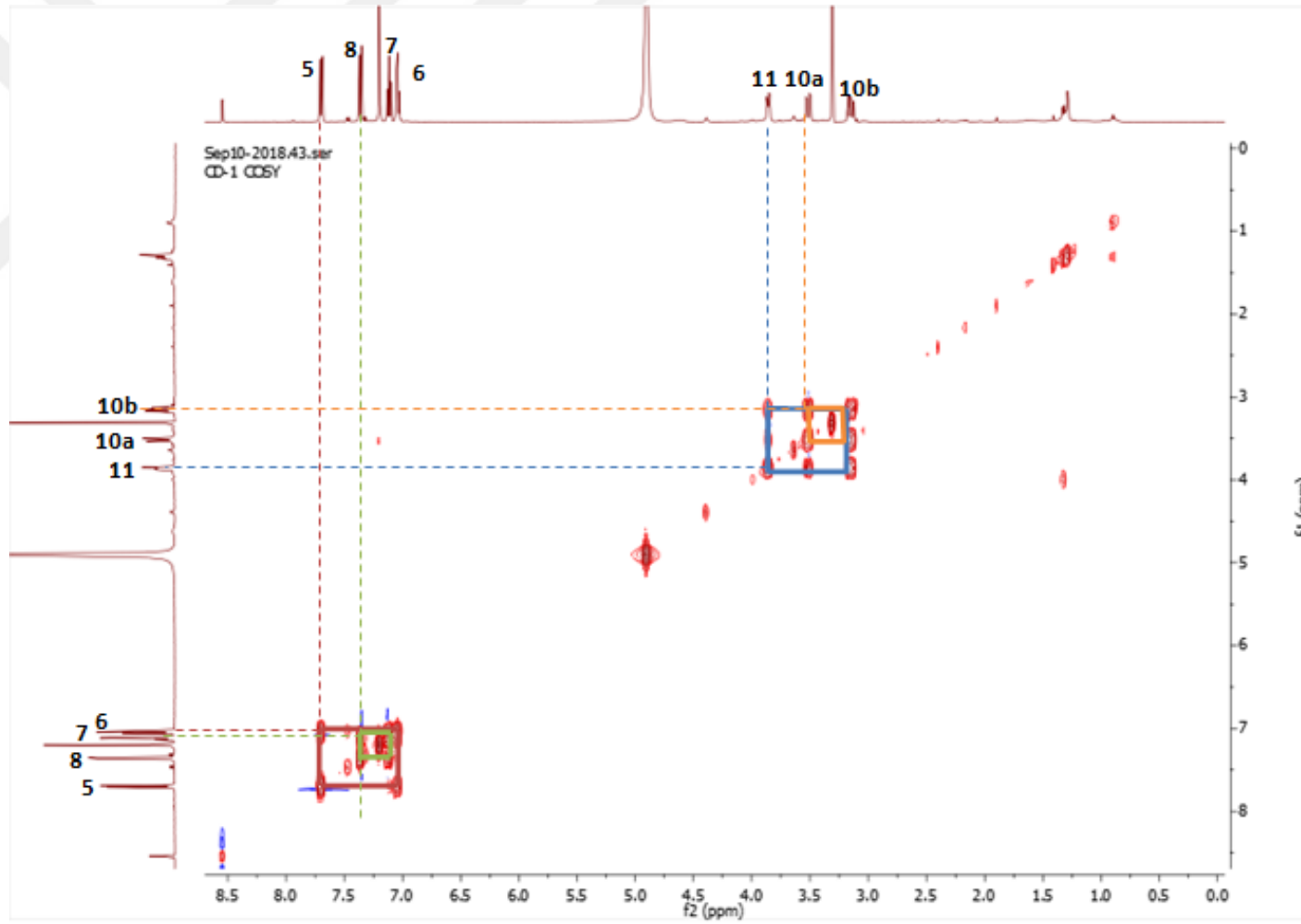
Şekil 4.3. CD1 bileşiğine ait ¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz).



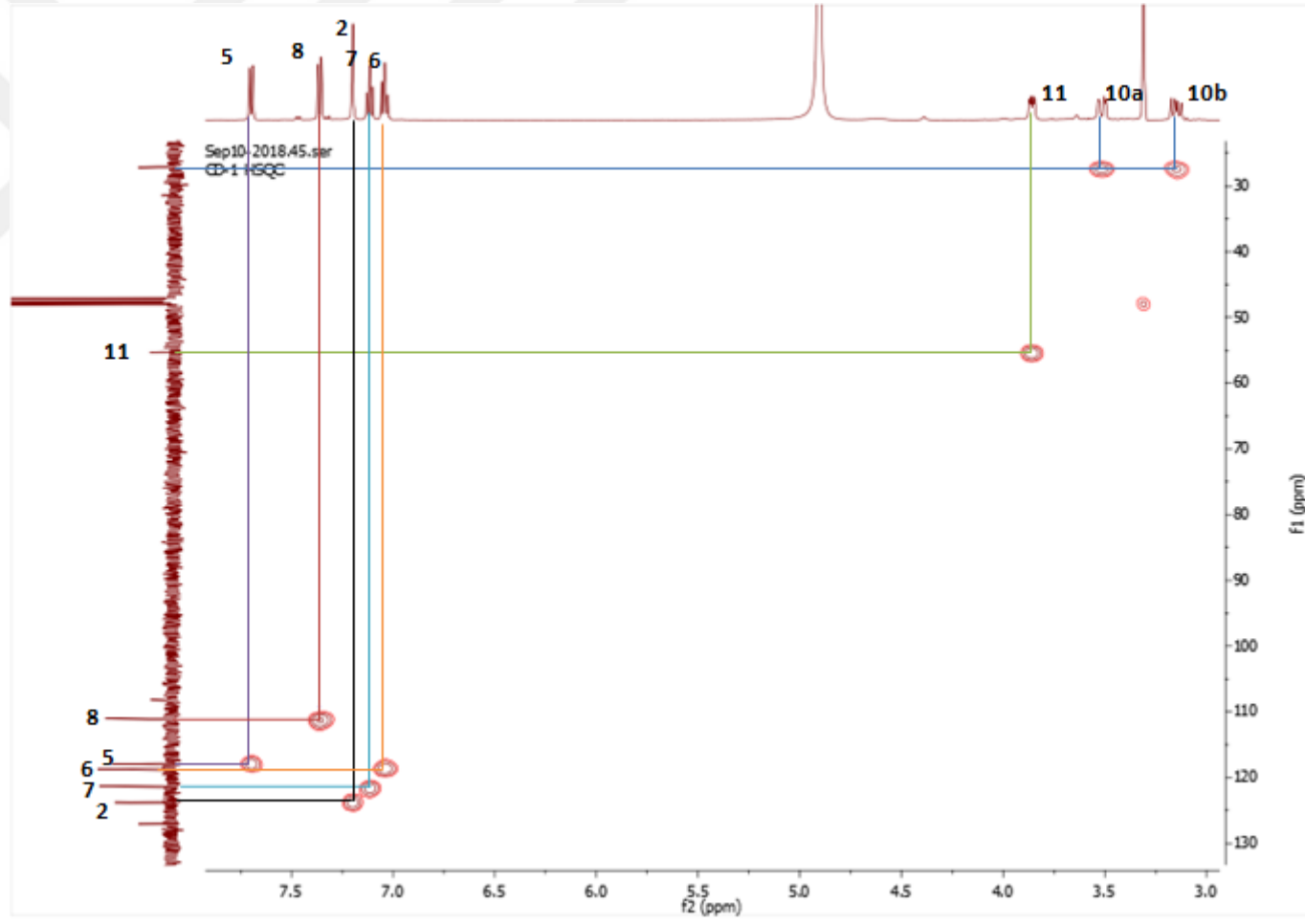
Şekil 4.4. CD1 bileşiğine ait ^{13}C -NMR Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz).



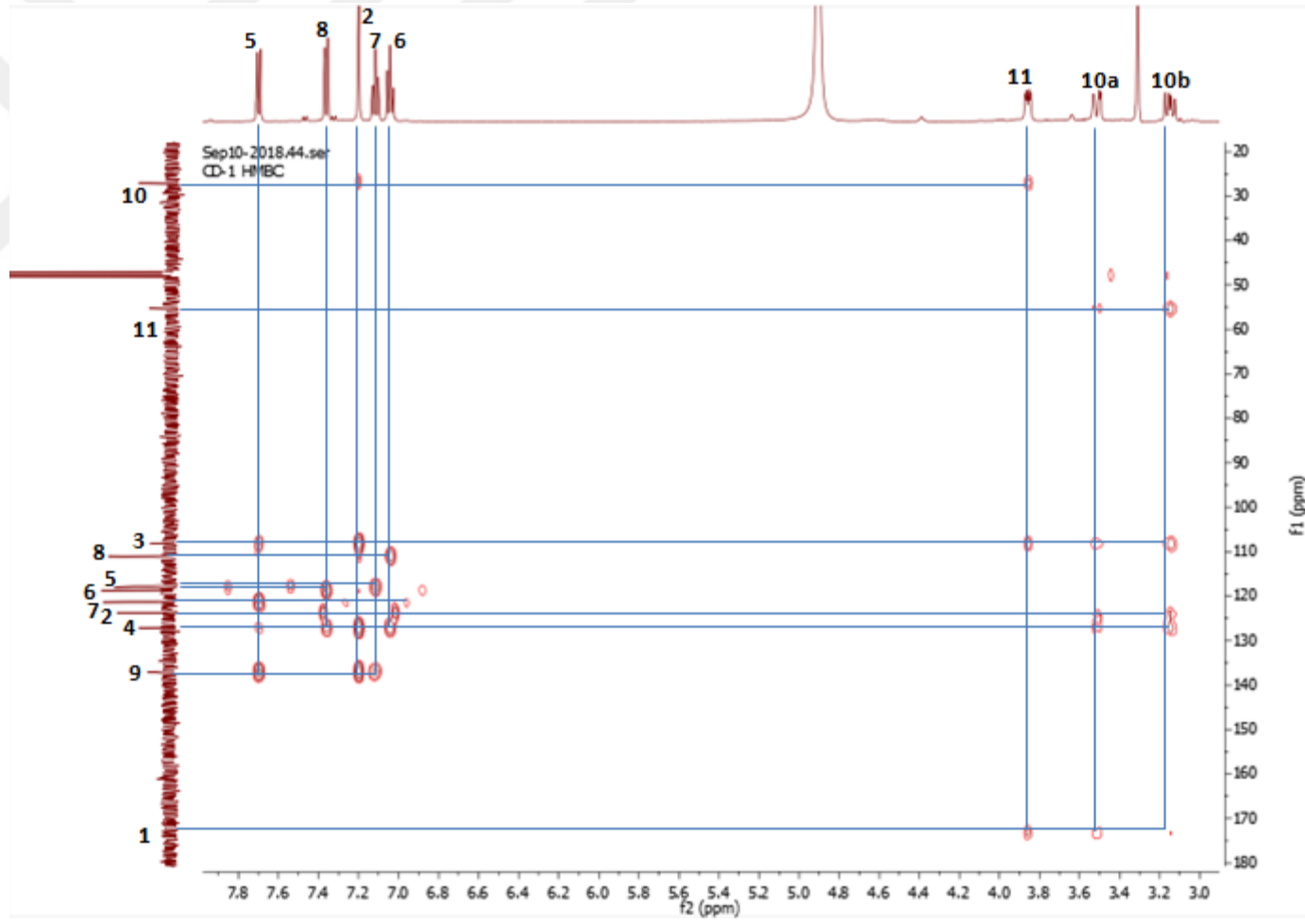
Şekil 4.5. CD1 bileşiğine ait DEPT-135 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz).



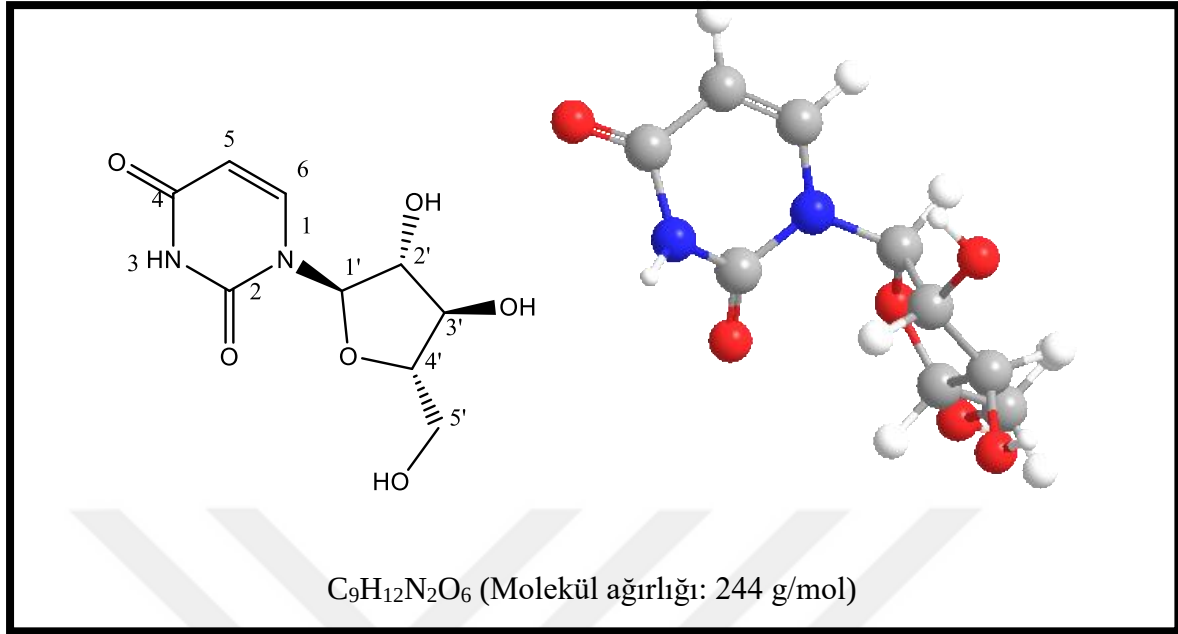
Şekil 4.6. CD1 bileşiğine ait COSY Spektrumu.



Şekil 4.7. CD1 bileşiğine ait HSQC Spektrumu.



Şekil 4.8. CD1 bileşiğine ait HMBC Spektrumu.

ÜRİDİN [CD₂]Şekil 4.9. CD₂-Üridin ($C_9H_{12}N_2O_6$).

^1H NMR (CD ₃ OD, 500 MHz)	: Şekil 4. 10.
^{13}C NMR (CD ₃ OD, 125 MHz)	: Şekil 4. 11.
DEPT-135 (CD ₃ OD, 125 MHz)	: Şekil 4. 12.
COSY	: Şekil 4. 13.
HSQC	: Şekil 4. 14.
HMBC	: Şekil 4. 15.

Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda (Çizelge 4. 5., Şekil 4. 10.) 5,90 ppm (d, $J = 4,6$ Hz, 1H)'de gözlenen anomerik proton sinyali yapıda bir ozun olduğunu göstermektedir. ^{13}C NMR spektrumunda (Çizelge 4. 5., Şekil 4. 11.) şeker karbonlarına ait rezonansların 5 tane olması, bu şekerin bir pentoz olduğunu belirtmektedir. Anomerik karbon sinyaline ek olarak δ_C 86,4 (d), 75,7 (d), 71,3 (d) ve 62,3 (t)'de gözlenen diğer karbon sinyalleri ve anomerik protonun kenetlenme sabiti değeri, bileşiğin taşıdığı oz ünitesinin α -riboz olduğunu göstermiştir. ^1H NMR spektrumunda δ_H 5,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H) ve 8,0 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)'de bir AB sistemi şeklinde gözlenen sinyaller ve ^{13}C NMR spektrumunda gözlenen keton karbonları (δ_C 166,2 ve 152,5) ve δ_C 102,7 ile 142,7'de görülen metin sinyalleri birlikte değerlendirildiğinde bileşiğin bir urasil yapısına sahip olduğu görülmüştür (Pretsch, Clerc, Seibl ve Simon, 1976).

1D ve 2D NMR bulguları birlikte değerlendirildiğinde ve literatür ile karşılaştırılması sonucunda bileşiğin üridin yapısında olduğu anlaşılmıştır (Kang, Ryu, Lee ve Seo, 2018).

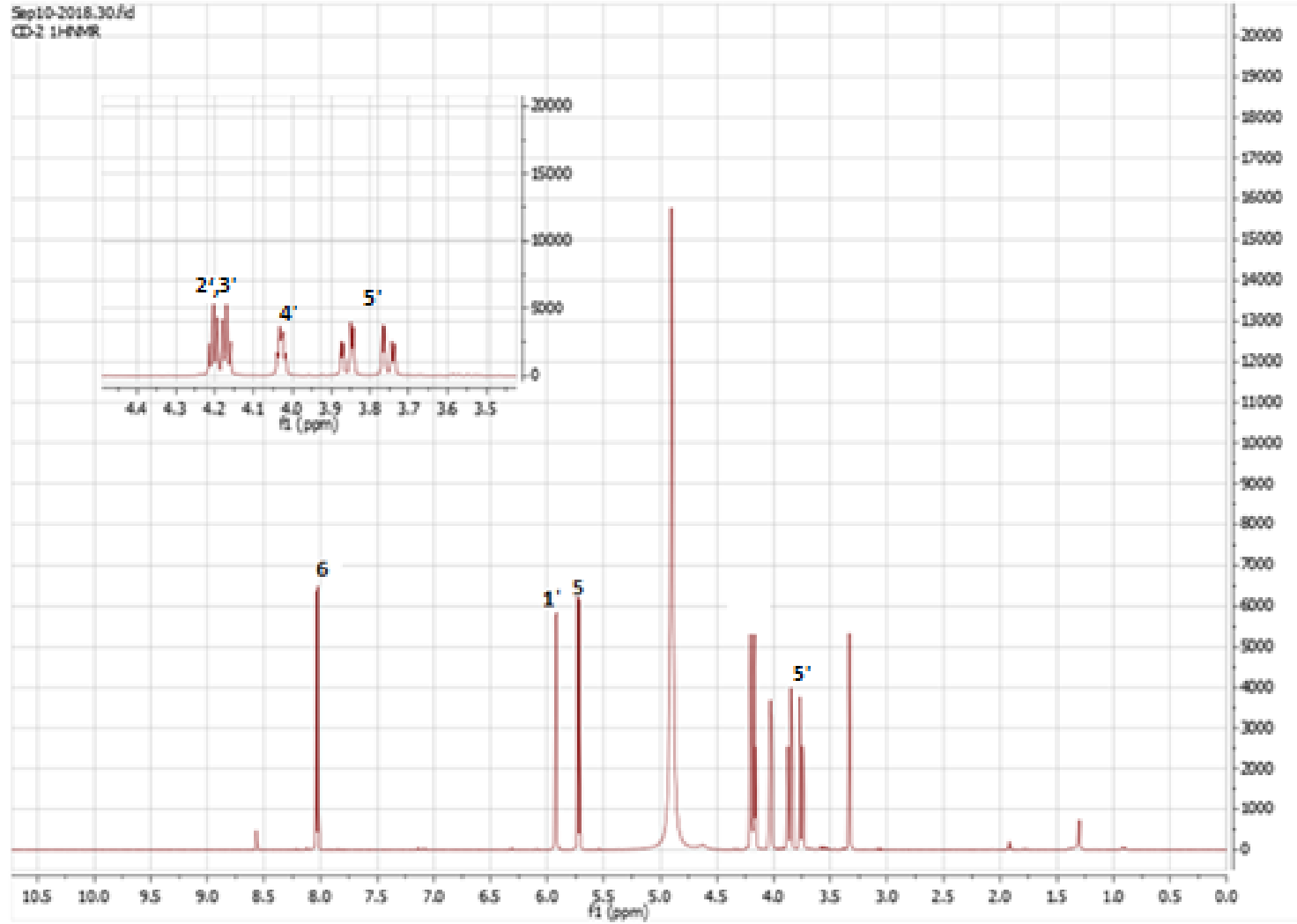
CD2-Üridin bileşiğinin açık formülü şekil 4. 9.'da, spektral analiz sonuçları çizelge 4. 5.'de belirtilmiştir.

Çizelge 4.5. CD2 bileşiğine ait spektral analiz sonuçları

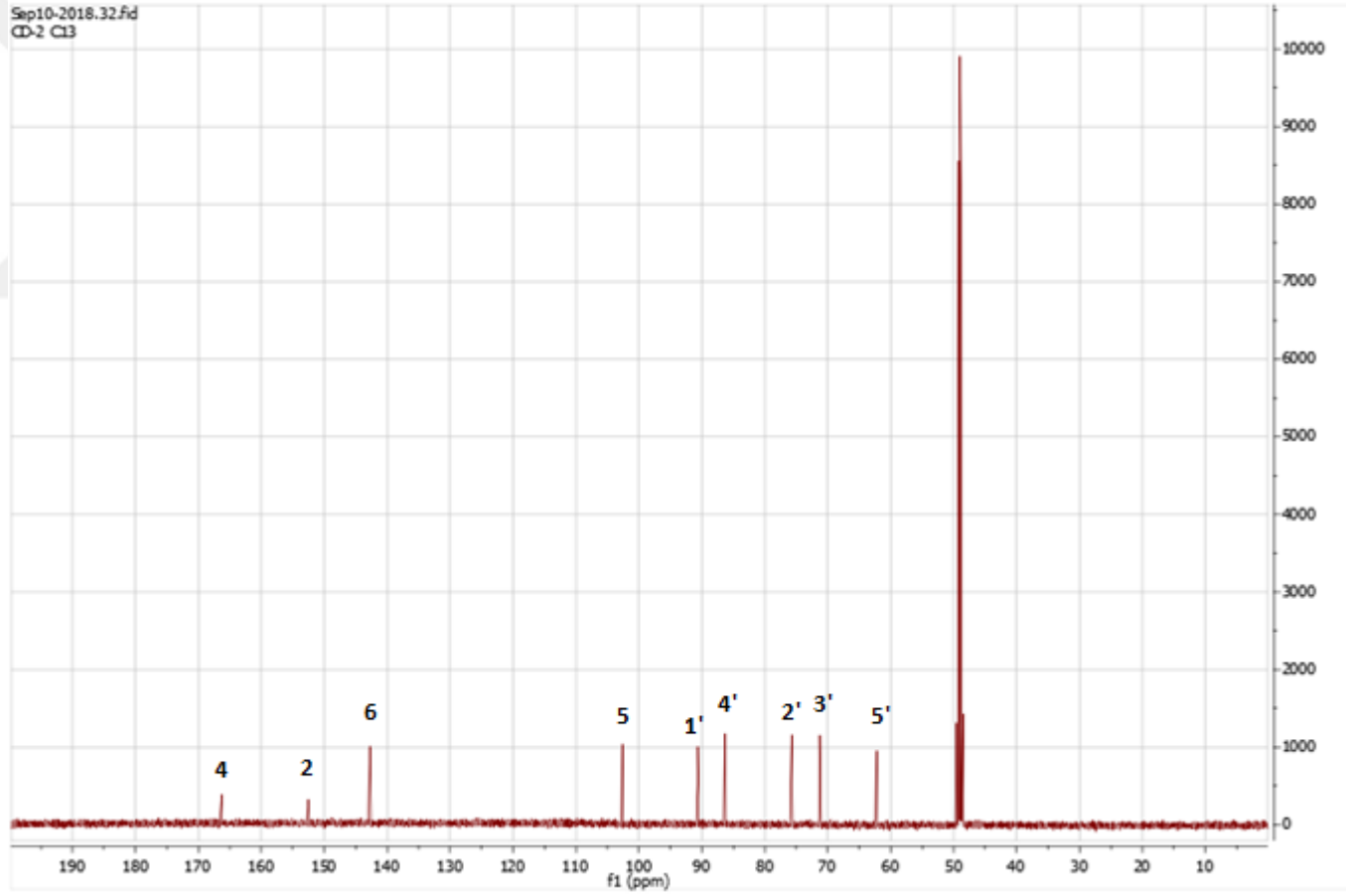
Atom No (Aglikon)	δ_C (ppm)-DEPT	δ_H (ppm), J (Hz)	COSY	HMBC (protondan karbona)
1	-			
2	152,5 C			
3	-			
4	166,2 C			
5	102,7 CH	5,70 d ($J = 8,1$ Hz, 1H)	6	4, 6
6	142,7 CH	8,0 d ($J = 8,1$ Hz, 1H)	5	6
Atom No (Riboz)	δ_C (ppm)-DEPT	δ_H (ppm), J (Hz)	COSY	HMBC (protondan karbona)
1'	90,7 CH	5,90 d ($J = 4,6$ Hz, 1H)	2'	2, 6, 2'
2'	75,7 CH	4,18 t ($J =$ 16,85;5,08 Hz, 1H)	1'	1', 4'
3'	71,3 CH	4,14 t ($J =$ 16,85;5,08 Hz, 1H)		4', 5'
4'	86,4 CH	4,0 m		1'
5'	62,3 CH ₂	3,73 dd ($J =$ 12,3;2,7 Hz, 1H) 3,83 dd ($J =$ 12,2; 2,7 Hz, 1H)		2', 3', 4'

¹H NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)

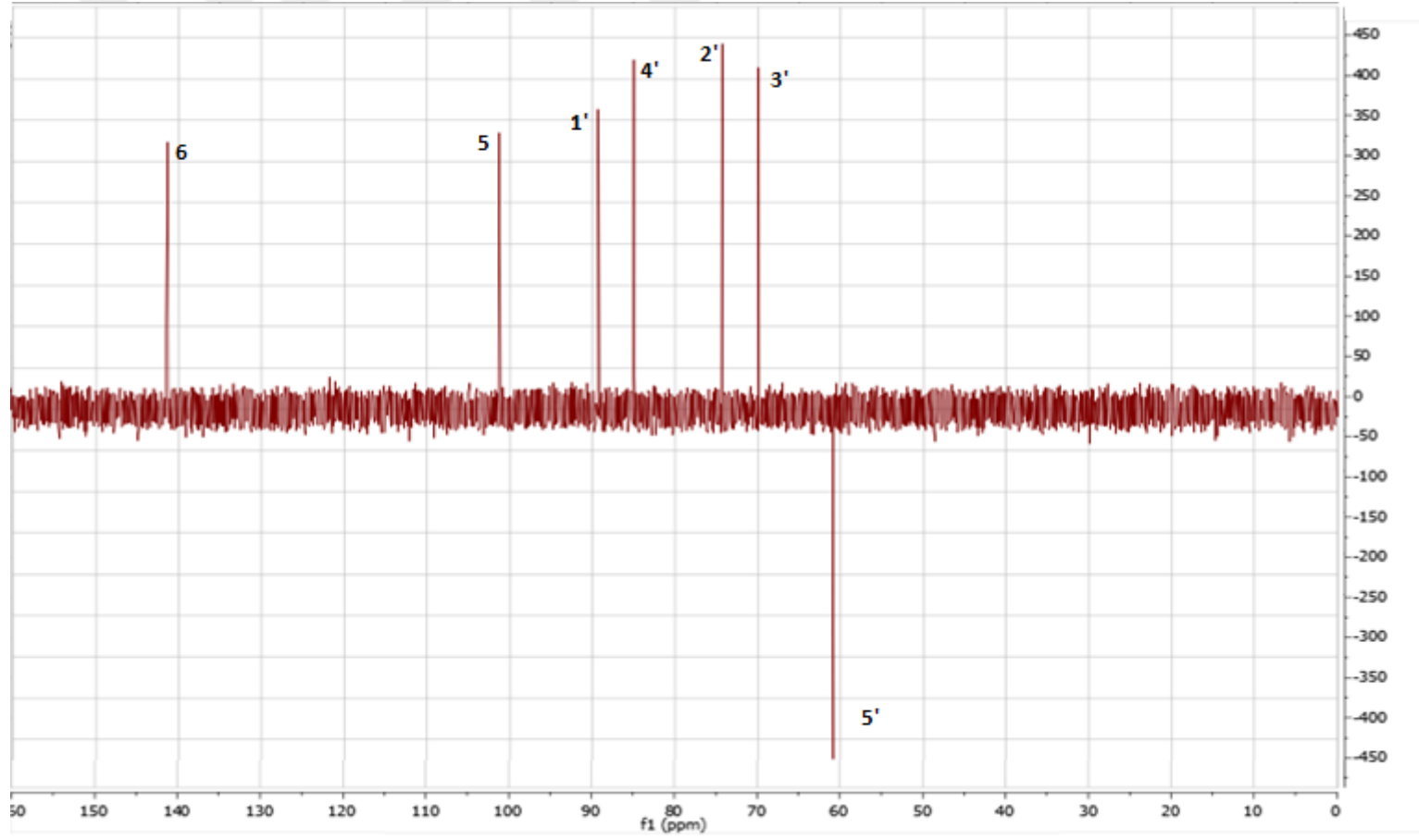
¹³C ve DEPT-135 NMR Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)



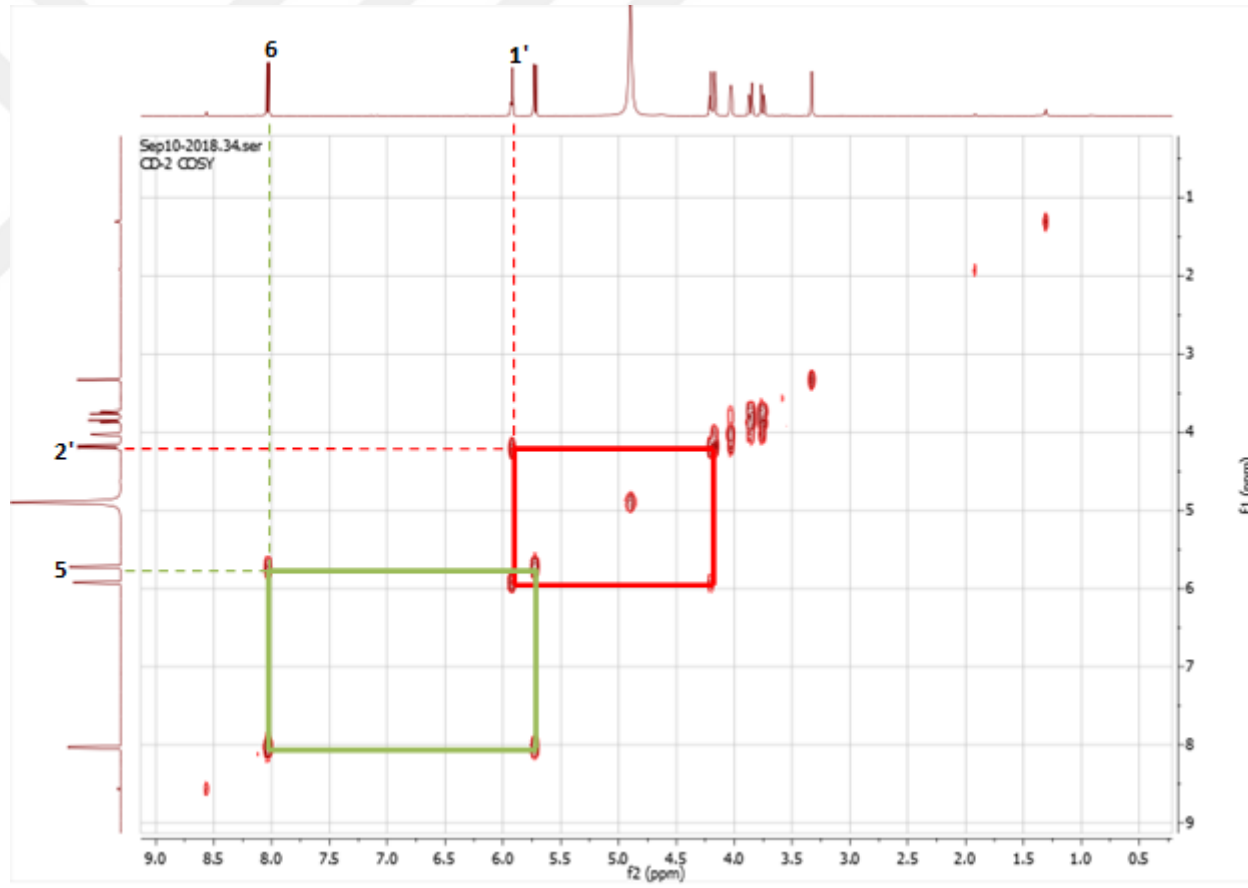
Şekil 4.10. CD2 bileşiğine ait ^1H -NMR Spektrumu (CD_3OD , 500 MHz).



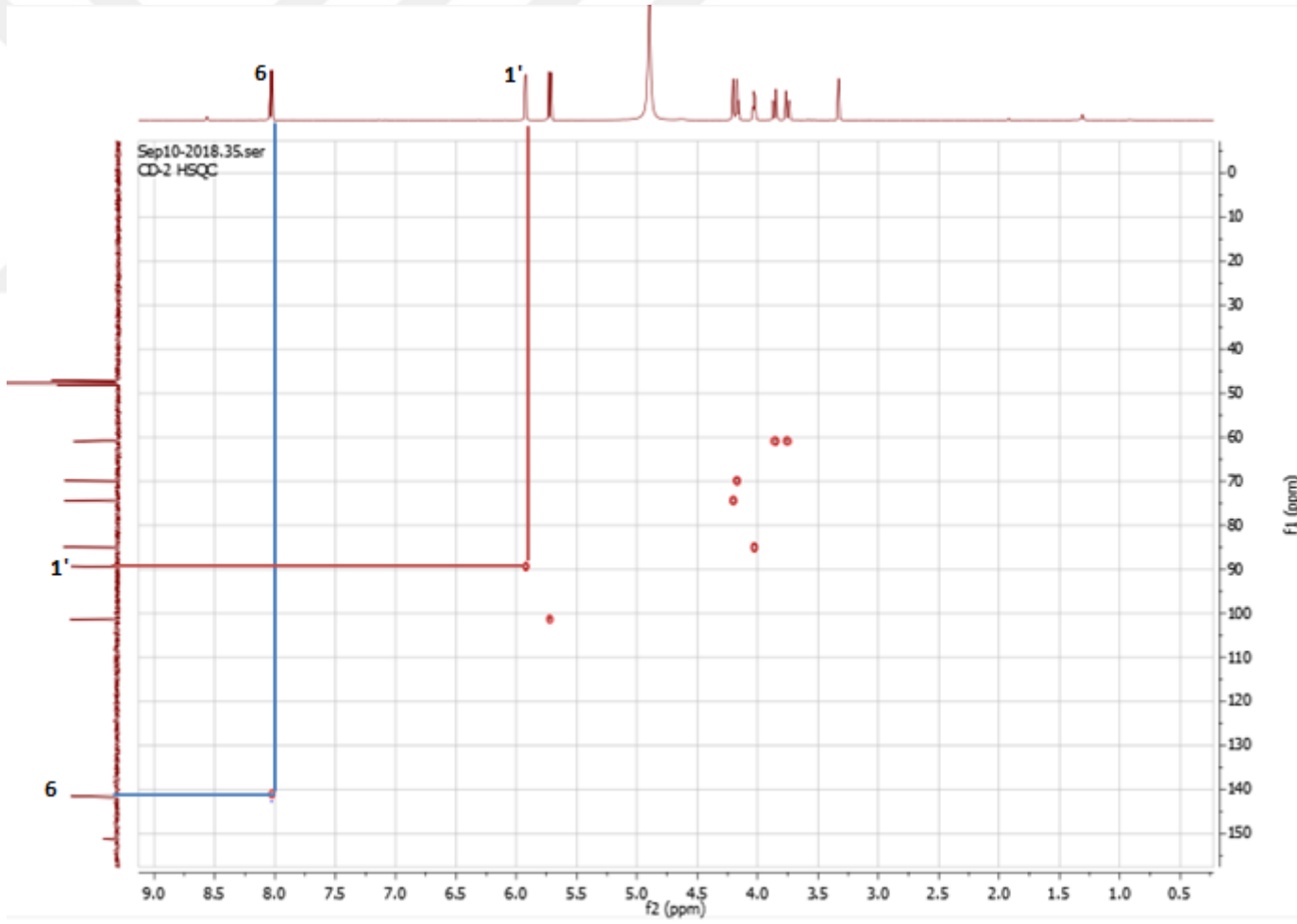
Şekil 4.11. CD2 bileşiğine ait ^{13}C -NMR Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz).



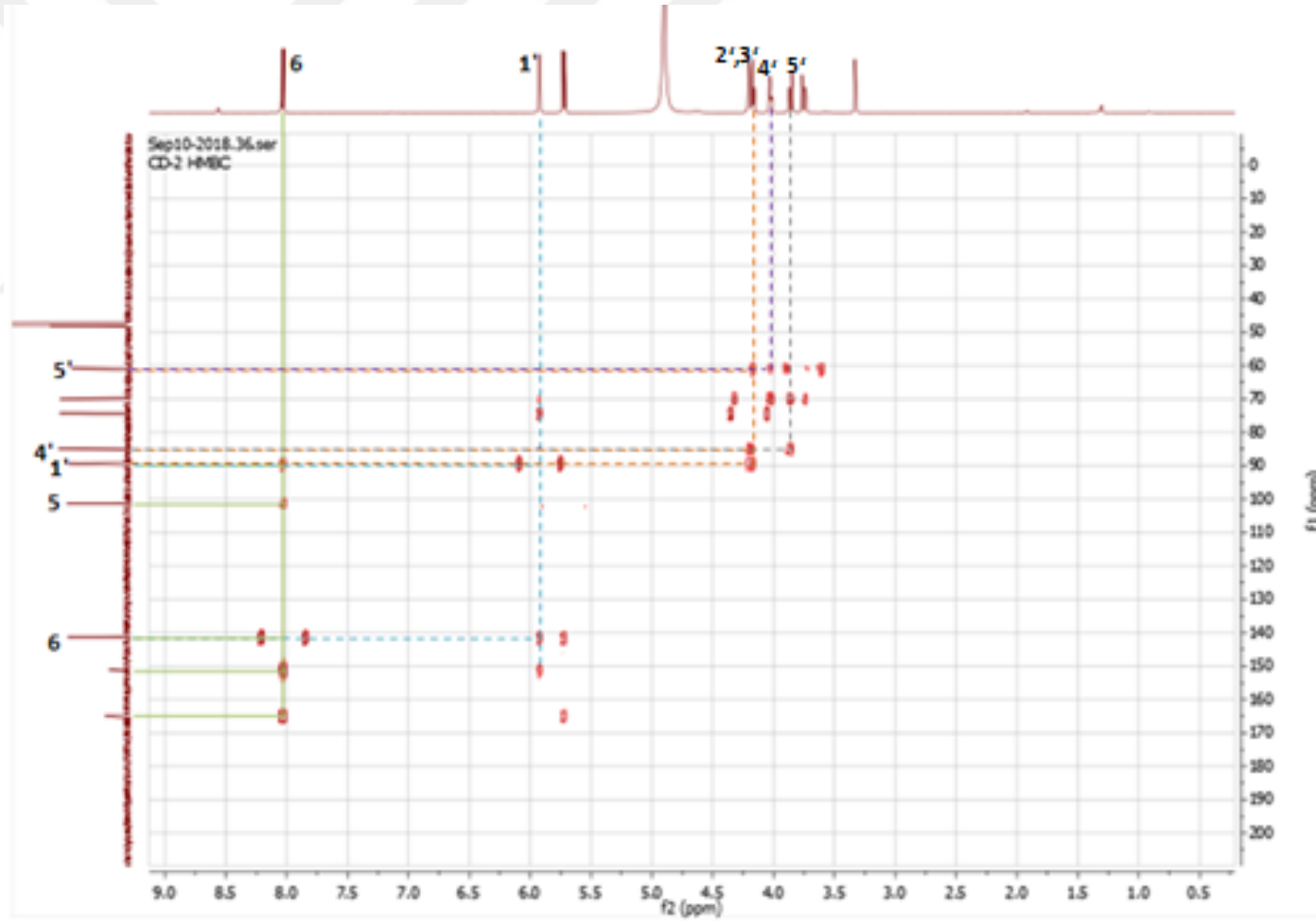
Şekil 4.12. CD2 bileşiğine ait DEPT-135 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz).



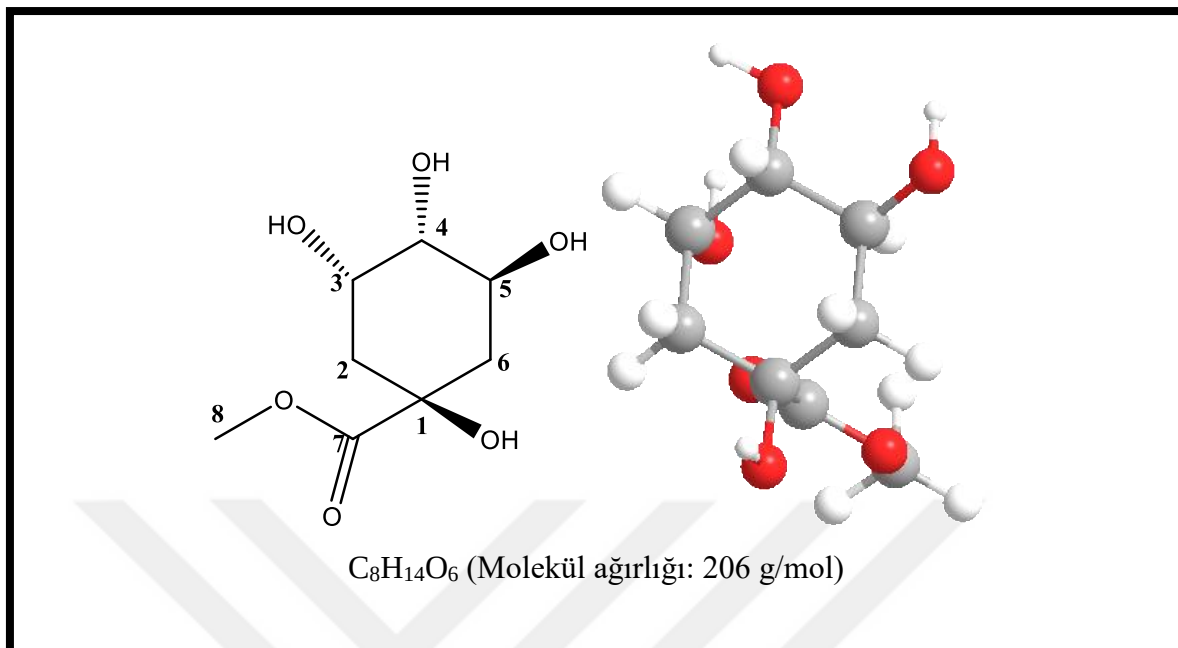
Şekil 4.13. CD2 bileşiğine ait COSY Spektrumu.



Şekil 4.14. CD2 bileşiğine ait HSQC Spektrumu.



Şekil 4.15. CD2 bileşiğine ait HMBC Spektrumu.

METİLKİNAT [CD₃]Şekil 4.16. CD₃-Metilkinat ($C_8H_{14}O_6$).¹H NMR (CD₃OD, 500 MHz) : Şekil 4. 17.¹³C NMR (CD₃OD, 125 MHz) : Şekil 4. 18.DEPT-135 (CD₃OD, 125 MHz) : Şekil 4. 19.

COSY : Şekil 4. 20.

HSQC : Şekil 4. 21.

HMBC : Şekil 4. 22.

¹³C ve DEPT-135 NMR spektrumu değerlendirildiğinde iki katerner, 3 metin, 2 metilen karbon taşıdığı bulunmuştur. Metin gruplarının ¹³C ve ¹H kimyasal kayma değerleri [δ_C 76,48; 71,35; 68,16 ve δ_H 3,00 dd ($J= 7,8; 2,5$ Hz, 1H) ; 3,66 td ($J= 7,6; 3,5$ Hz, 1H); 3,58 td ($J= 7,6; 2,5$ Hz, 1H)] oksijene komşu olduklarını düşündürmüştür. Mass spektrumu ve bu veriler değerlendirildiğinde moleküler formülü $C_8H_{14}O_6$ olarak tespit edilmiştir. Doymamışlık sayısı hesaplandığında 2 olarak bulunmuştur. 175,93 ppm'de gözlenen karbonil sinyali 1 doymamışlık sayısını açıklamıştır. Kalan 1 doymamışlık ise yapıda bir halka yapısı olduğuna işaret etmiştir. ¹³C NMR spektrumunda gözlenen 2 CH₂, 3 CH ve bir C sinyalleri değerlendirildiğinde bu halkanın sikloheksan triol olduğu düşünülmüştür. 3.30 ppm'de singlet bir karbometoksi sinyalinin gözlenmesi yapının bir ester grubu taşıdığını göstermiştir. Bütün datalar literatür verileri ile birlikte yorumlandığında yapının kinik asit

metil esteri olduğu bulunmuştur (Flores-Parra, Gutiérrez-Avella, Contreras ve Khuong-Huu, 1989; Li ve diğerleri, 2016).

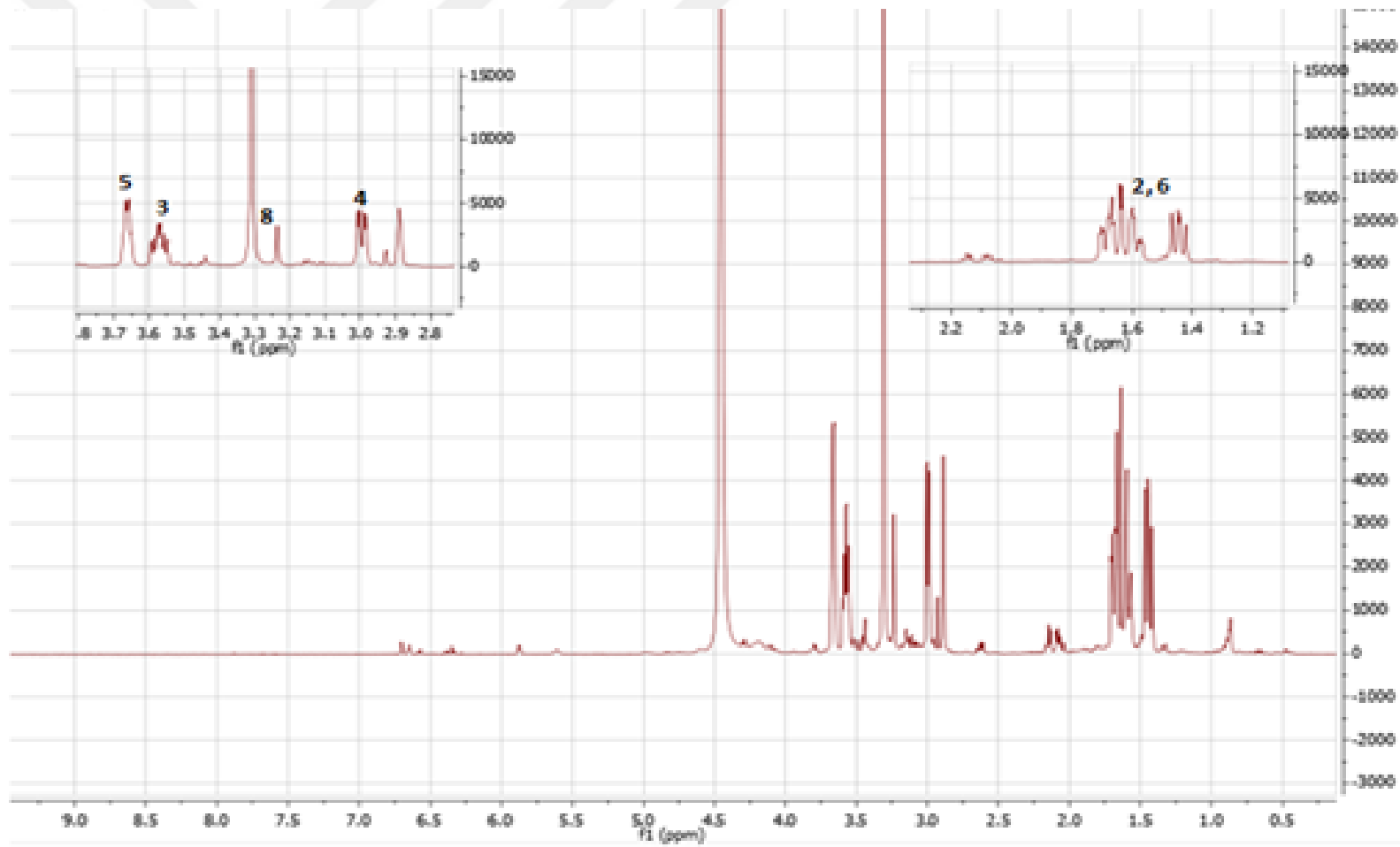
CD3-Metilkinat bileşiğinin açık formülü Şekil 4. 16.'da, spektral analiz sonuçları Çizelge 4. 6.'da belirtilmiştir.

Çizelge 4.6. CD3 bileşiğine ait spektral analiz sonuçları

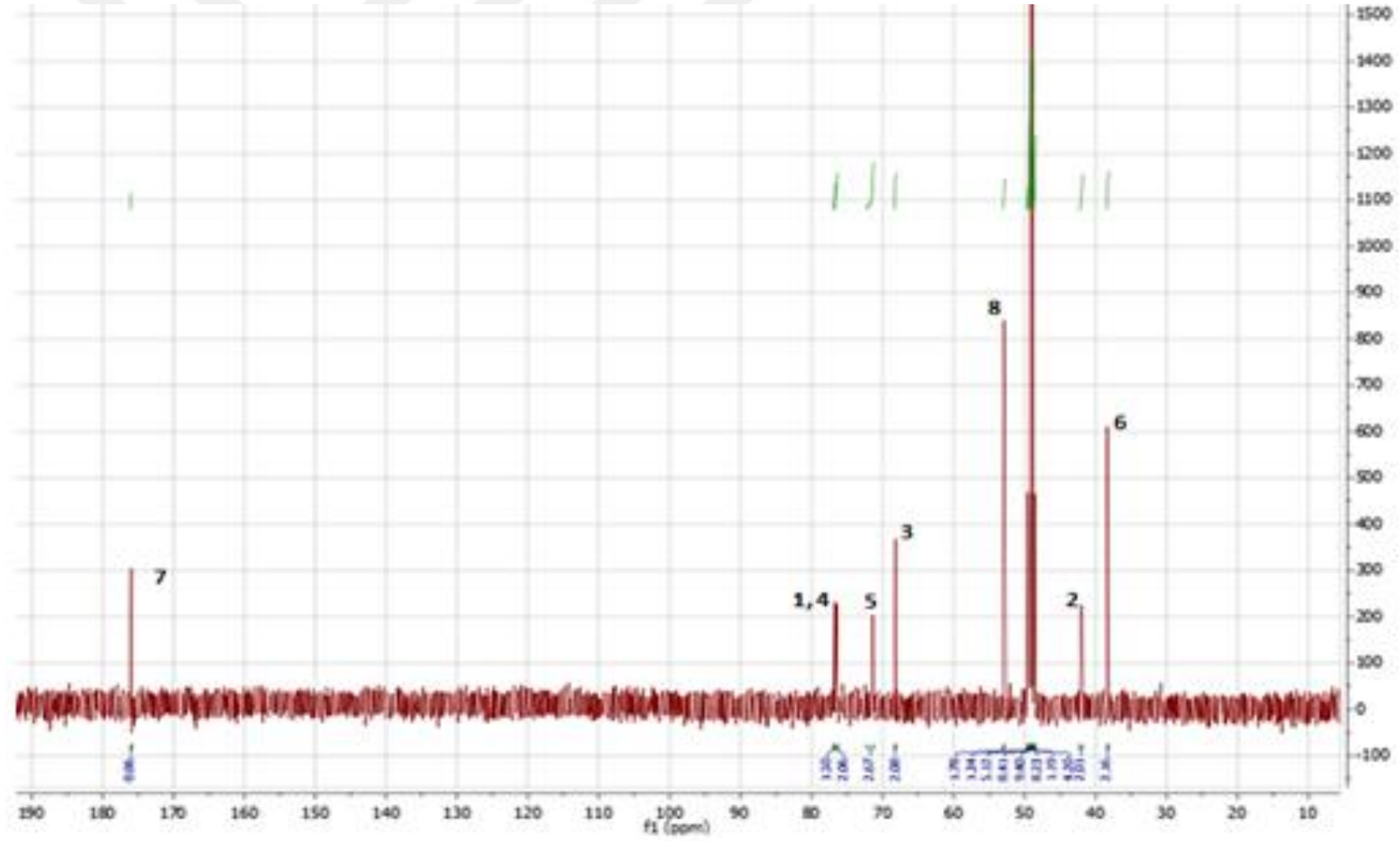
Atom No	δ_C (ppm)-DEPT	δ_H (ppm), J (Hz)	COSY	HMBC (protondan karbona)
1	76,78 C-OH			
2	41,92 CH ₂	1,44 dd ($J= 13,4; 3,5$ Hz, 1H) 1,69 dd ($J= 13,5; 3,5$ Hz, 1H)	3	3, 4, 6, 7
3	68,16 CH	3,58 td ($J= 7,6; 2,5$ Hz, 1H)	2	2, 4, 5
4	76,48 CH	3,00 dd ($J= 7,8; 2,5$ Hz, 1H)	5	2, 3
5	71,35 CH	3,66 td ($J= 7,6; 3,5$ Hz, 1H)	4	3, 4, 6
6	38,26 CH ₂	1,59 dd ($J= 13,2; 4,4$ Hz, 1H) 1,65 dd ($J= 13,1; 4,4$ Hz, 1H)		2, 4, 5, 7
7	175,93 C=O			
8	52,9 CH ₃	3,30 s (3H)		7

¹H NMR Spektrumu (CD₃OD, 500 MHz)

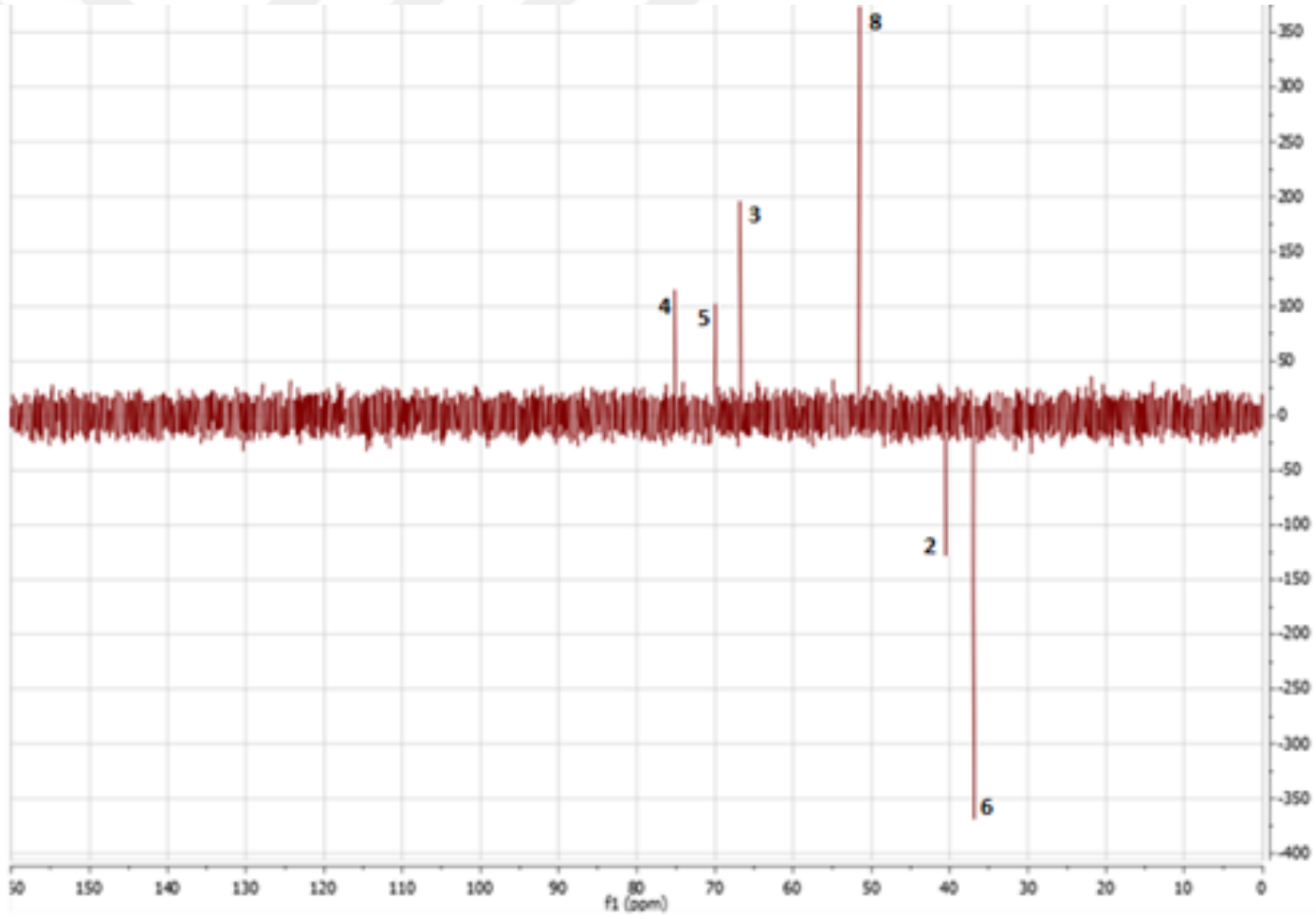
¹³C ve DEPT-135 NMR Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz)



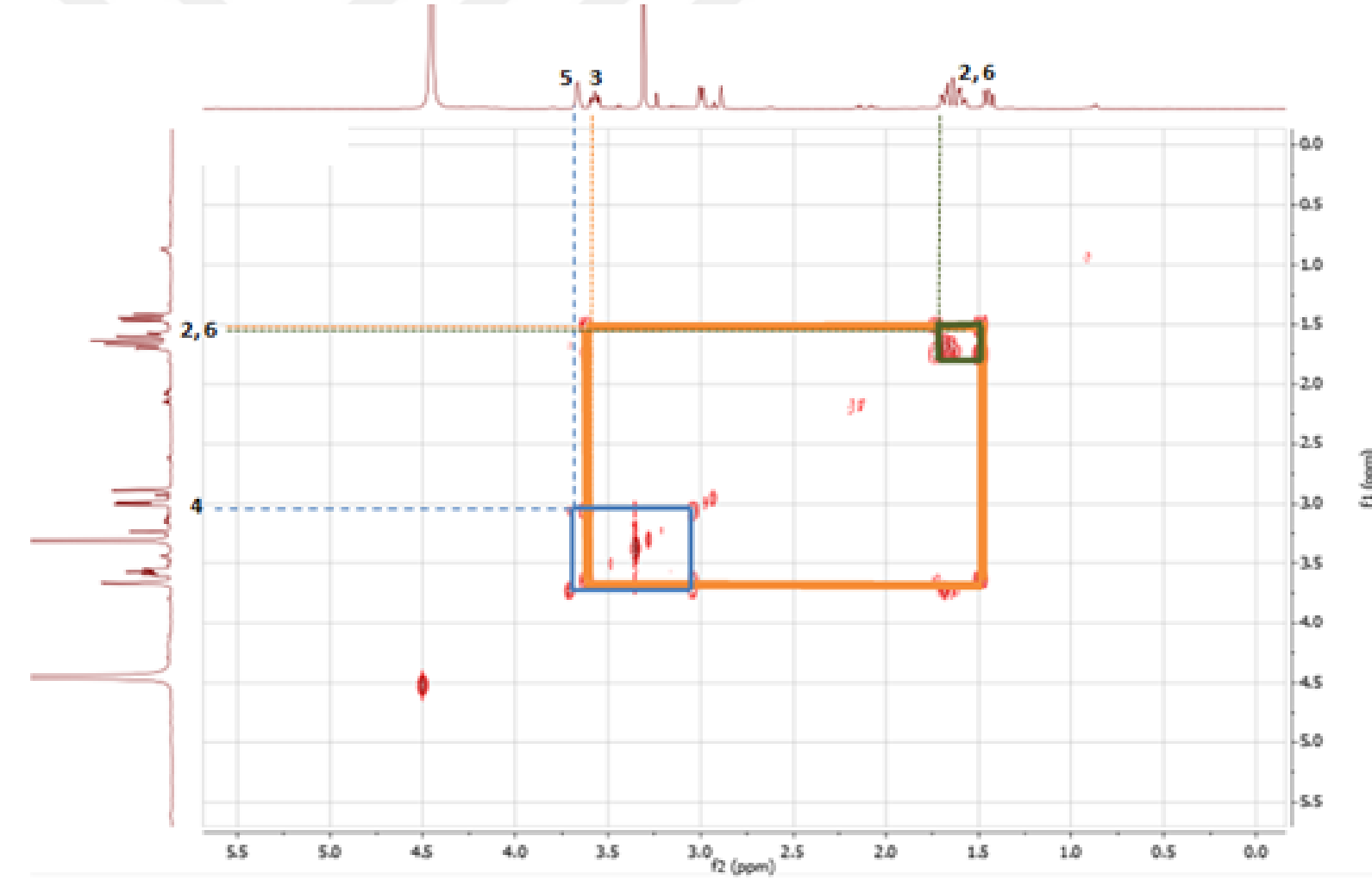
Şekil 4.17. CD3 bileşiğine ait ^1H -NMR Spektrumu (CD_3OD , 500 MHz).



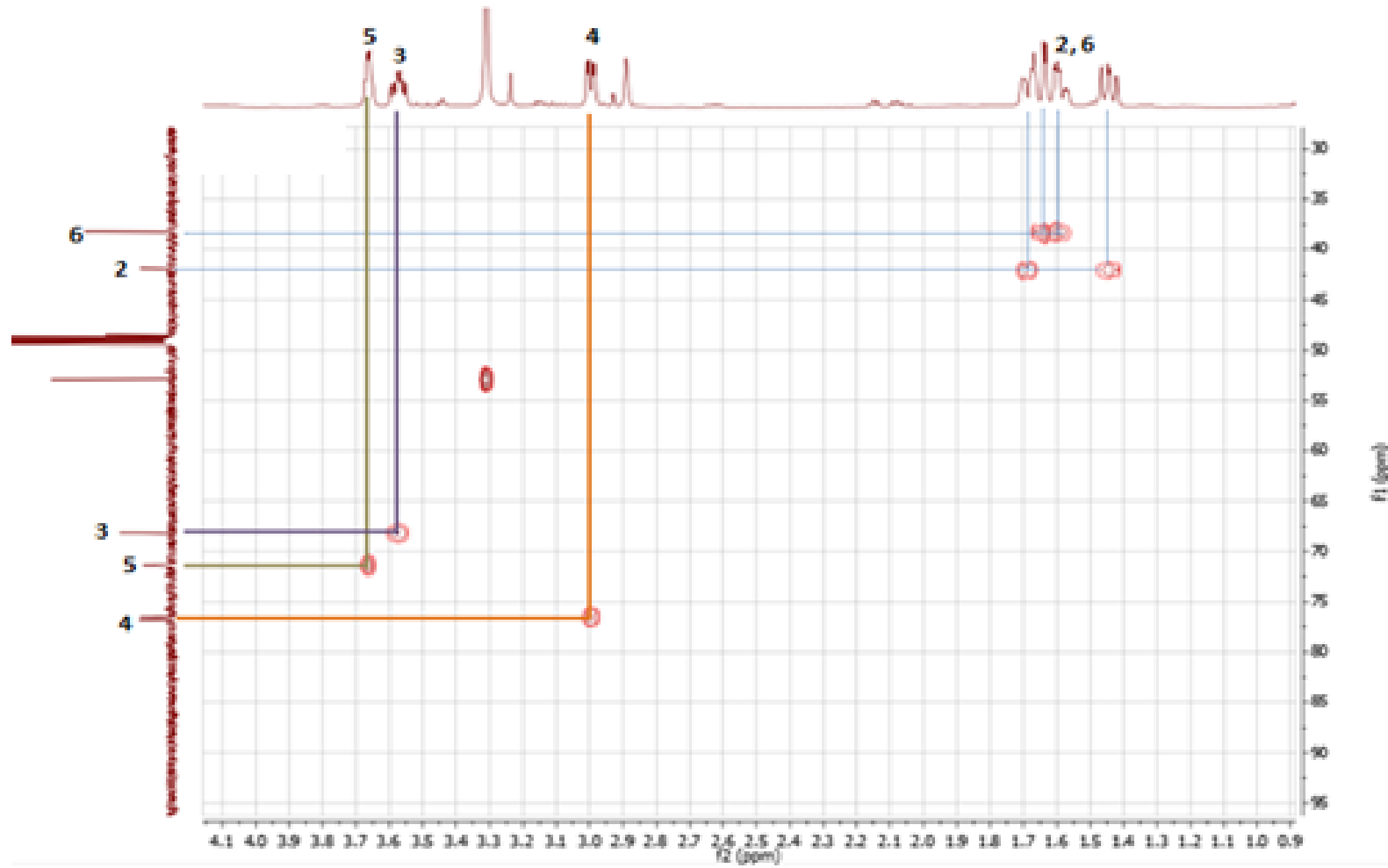
Şekil 4.18. CD3 bileşiğine ait ^{13}C -NMR Spektrumu (CD_3OD , 125 MHz).



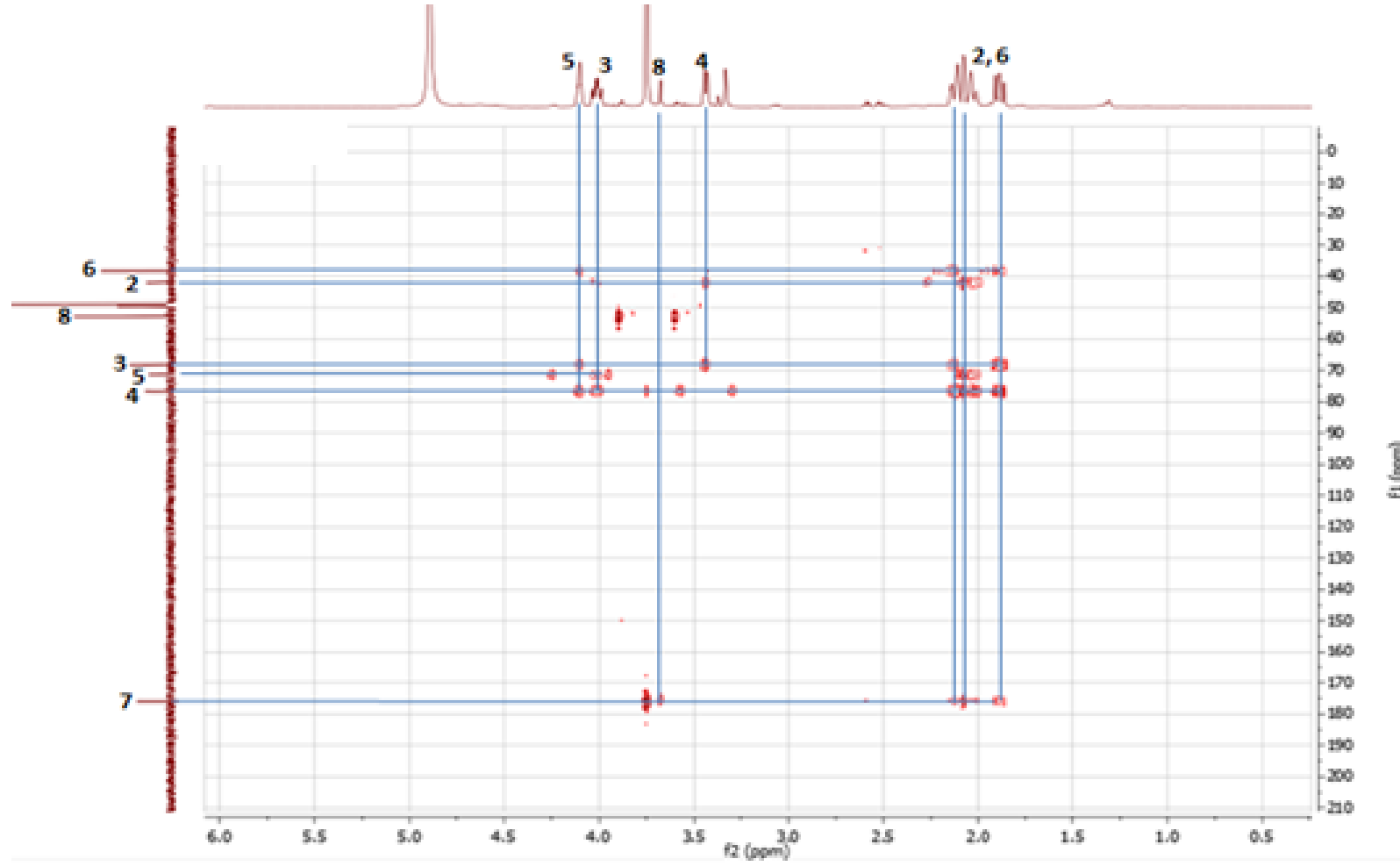
Şekil 4.19. CD3 bileşiğine ait DEPT-135 Spektrumu (CD₃OD, 125 MHz).



Şekil 4.20. CD3 bileşiğine ait COSY Spektrumu.



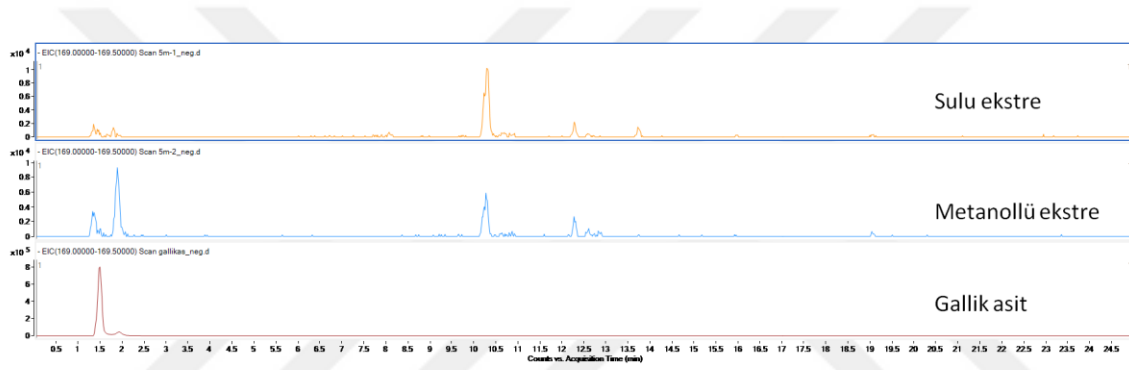
Şekil 4.21. CD3 bileşiğine ait HSQC Spektrumu.



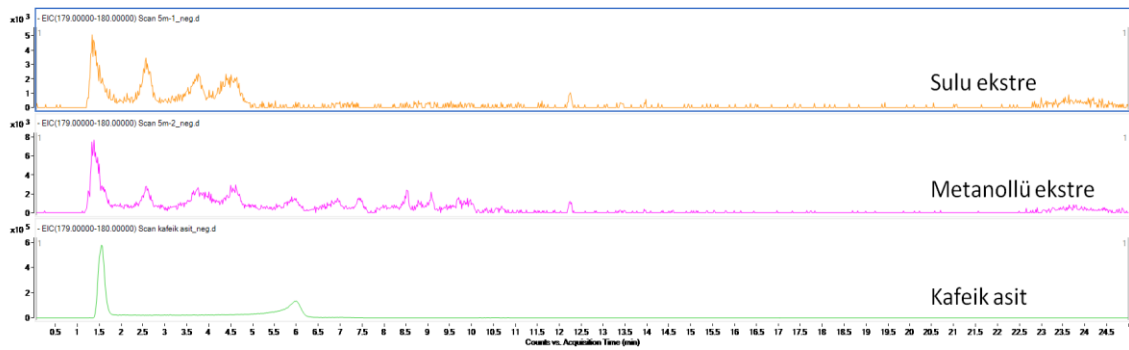
Şekil 4.22. CD3 bileşiğine ait HMBC Spektrumu.

Sıvı kromatografisi-uçuş zamanlı-kütle spektrometresi (LC-QTOF-MS) sonuçları

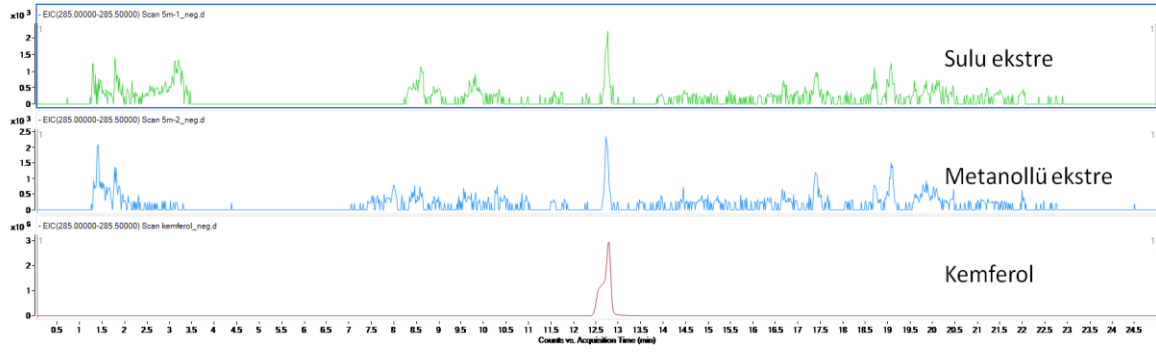
Sulu ve metanollü bitki ekstraktlarındaki bazı fenolik bileşiklerin (gallik asit, kafeik asit, kemferol, kersetin, klorojenik asit, naringin) ile varlığının belirlenmesi amacıyla LC-QTOF-MS analizi yapılmış, spektral sonuçları değerlendirilmiştir. Hem sulu hem de metanollü ekstraktlarda kemferol, kersetin ve klorojenik asit varlığına rastlanmıştır. Gallik asit ve naringin her iki ekstrakte mevcut olmakla birlikte, gallik asitin metanollü ekstrakte, naringinin ise sulu ekstrakte daha belirgin olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bunun sebebi olarak da naringin'in, naringenin'in oz bağlı türevi olmasından kaynaklanmaktadır. Kafeik asit ise yalnızca metanollü ekstrakte tespit edilmiştir (Şekil 4. 23.-4. 28.).



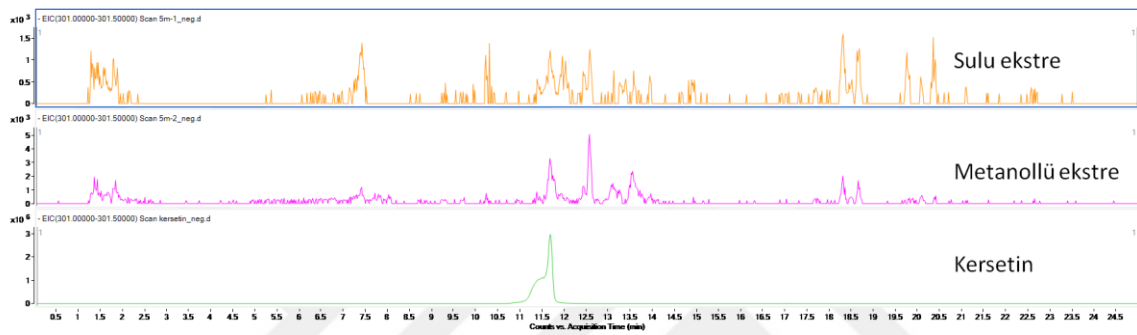
Şekil 4.23. Gallik asit ile ekstraktların LC-QTOF-MS yöntemi ile karşılaştırılması.



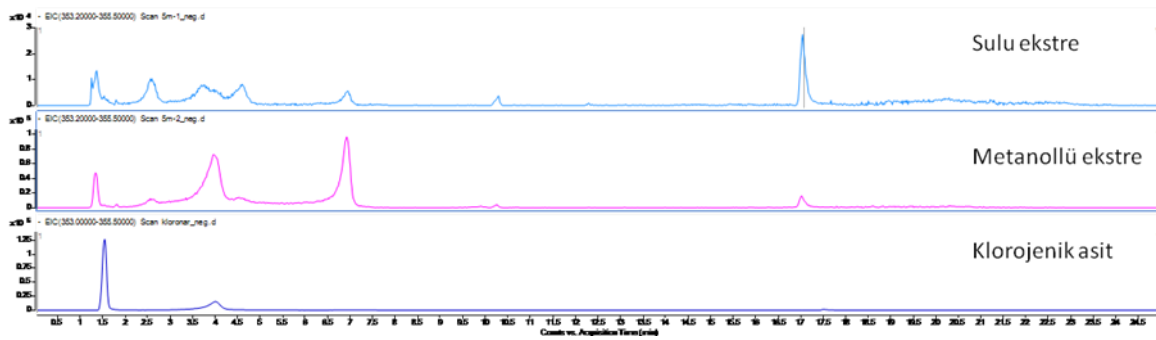
Şekil 4.24. Kafeik asit ile ekstraktların LC-QTOF-MS yöntemi ile karşılaştırılması.



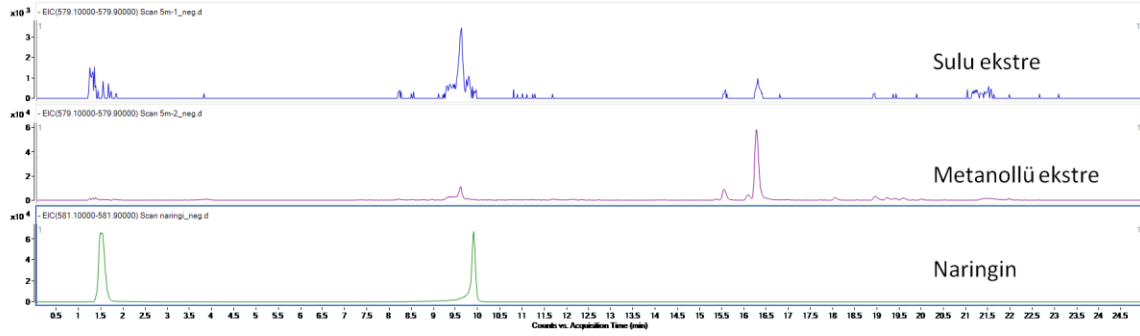
Şekil 4.25. Kemferol ile ekstrelerin LC-QTOF-MS yöntemi ile karşılaştırılması.



Şekil 4.26. Kersetin ile ekstrelerin LC-QTOF-MS yöntemi ile karşılaştırılması.



Şekil 4.27. Klorojenik asit ile ekstrelerin LC-QTOF-MS yöntemi ile karşılaştırılması.



Şekil 4.28. Naringin ile ekstrelerin LC-QTOF-MS yöntemi ile karşılaştırılması.

4.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları Bulguları

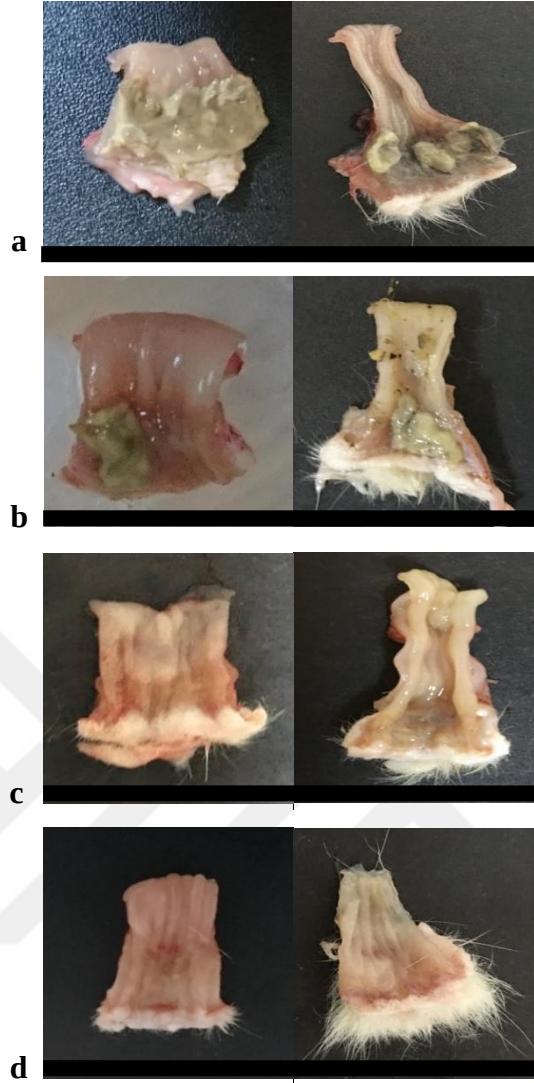
4.2.1. Dahilen antihemoroidal aktivite bulguları

Serumlarda TNF- α , VEGF ve SOD düzeyleri Çizelge 4. 7.'de tablo halinde verilmiştir.

Çizelge 4.7. Dahilen uygulama yapılan grupların serumlarındaki TNF- α , VEGF ve SOD düzeyleri

Deney grubu	TNF- α (ortalama $\pm$ SD) (ng/L)	VEGF (ortalama $\pm$ SD) (ng/L)	SOD (ortalama $\pm$ SD)
Kontrol	216,88 $\pm$ 1,84	401,09 $\pm$ 6,77	81,72 $\pm$ 4,30
%1 Tween	193,99 $\pm$ 1,69***	316,50 $\pm$ 6,14***	84,19 $\pm$ 1,78
<i>S. melongena</i> (250 mg/kg)	164,48 $\pm$ 0,81***	289,17 $\pm$ 3,99***	89,82 $\pm$ 2,34
<i>S. melongena</i> (500 mg/kg)	149,47 $\pm$ 3,20***	272,51 $\pm$ 4,17***	93,05 $\pm$ 2,34**
Pilex® tablet	179,92 $\pm$ 4,51***	299,01 $\pm$ 5,47***	88,26 $\pm$ 3,15
*:p<0,05; **:p<0,01; ***:p<0,001; SD: Standart sapma değeri			

Dahilen uygulama yapılan gruplara ait anorektal doku örnekleri aşağıda gösterilmiştir (Resim 4. 1.). Bu doku örneklerinden hareketle hesaplanmış AEK değerleri Çizelge 4. 8.'de verilmiştir.



Resim 4.1. a) Kontrol grubuna, b) % 1 Tween uygulanan gruba, c) Pilex® tablet verilen gruba, d) 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarda *S.melongena* ekstresi verilen gruplara ait anorektal doku örnekleri (sırasıyla).

Çizelge 4.8. Dahilen uygulama yapılan grupların anorektal dokulara ait anorektal etkinlik katsayılarına ait bulgular

Deney grubu	AEK (ortalama $\pm$ SD)
Kontrol	3,569 $\pm$ 0,057
% 1 Tween	3,476 $\pm$ 0,069
<i>S. melongena</i> (250 mg/kg)	1,971 $\pm$ 0,019***
<i>S. melongena</i> (500 mg/kg)	2,074 $\pm$ 0,024***
Pilex® tablet	2,483 $\pm$ 0,052***
*:p<0,05; **:p<0,01; ***:p<0,001; SD: Standart sapma değeri	

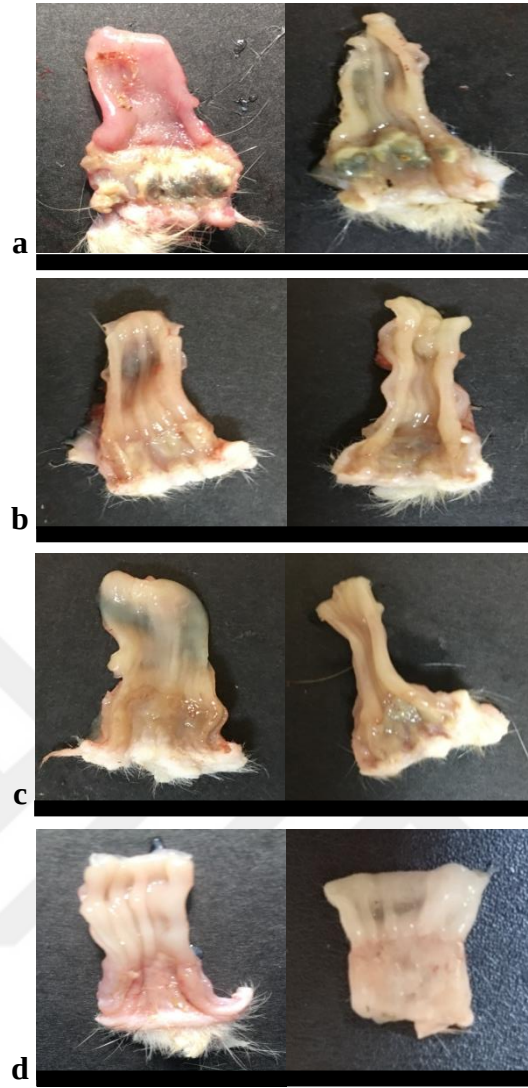
4.2.2. Haricen antihemoroidal aktivite bulguları

Serumlarda TNF- α , VEGF ve SOD düzeyleri Çizelge 4. 9.'da tablo halinde verilmiştir.

Çizelge 4.9. Haricen uygulama yapılan grupların serumlardaki TNF- α , VEGF ve SOD düzeyleri

Deney grubu	TNF- α (ortalama $\pm$ SD) (ng/L)	VEGF (ortalama $\pm$ SD) (ng/L)	SOD (ortalama $\pm$ SD)
Kontrol	217,30 $\pm$ 1,35	400,17 $\pm$ 6,387	84,16 $\pm$ 1,73
Baz krem	192,79 $\pm$ 3,65***	319,45 $\pm$ 6,69***	86,74 $\pm$ 1,88
<i>S. melongena</i> (% 50)	176,93 $\pm$ 1,00***	269,56 $\pm$ 2,56***	91,00 $\pm$ 1,87*
Pilex® krem	186,50 $\pm$ 1,42***	282,17 $\pm$ 6,55***	89,51 $\pm$ 1,30
*:p<0,05; **:p<0,01; ***:p<0,001; SD: Standart sapma değeri			

Haricen uygulama yapılan gruplara ait anorektal doku örnekleri aşağıda gösterilmiştir (Resim 4. 2.). Bu doku örneklerinden hareketle hesaplanmış AEK değerleri Çizelge 4. 10.'da verilmiştir.



Resim 4.2. a) Kontrol grubuna, b) Baz krem uygulanan gruba, c) Pilex® krem uygulanan gruba, d) % 50 oranda *S. melongena* içeren krem uygulanan gruba ait anorektal doku örnekleri.

Çizelge 4.10. Haricen uygulama yapılan grupların anorektal dokulara ait anorektal etkinlik katsayılarına ait bulgular

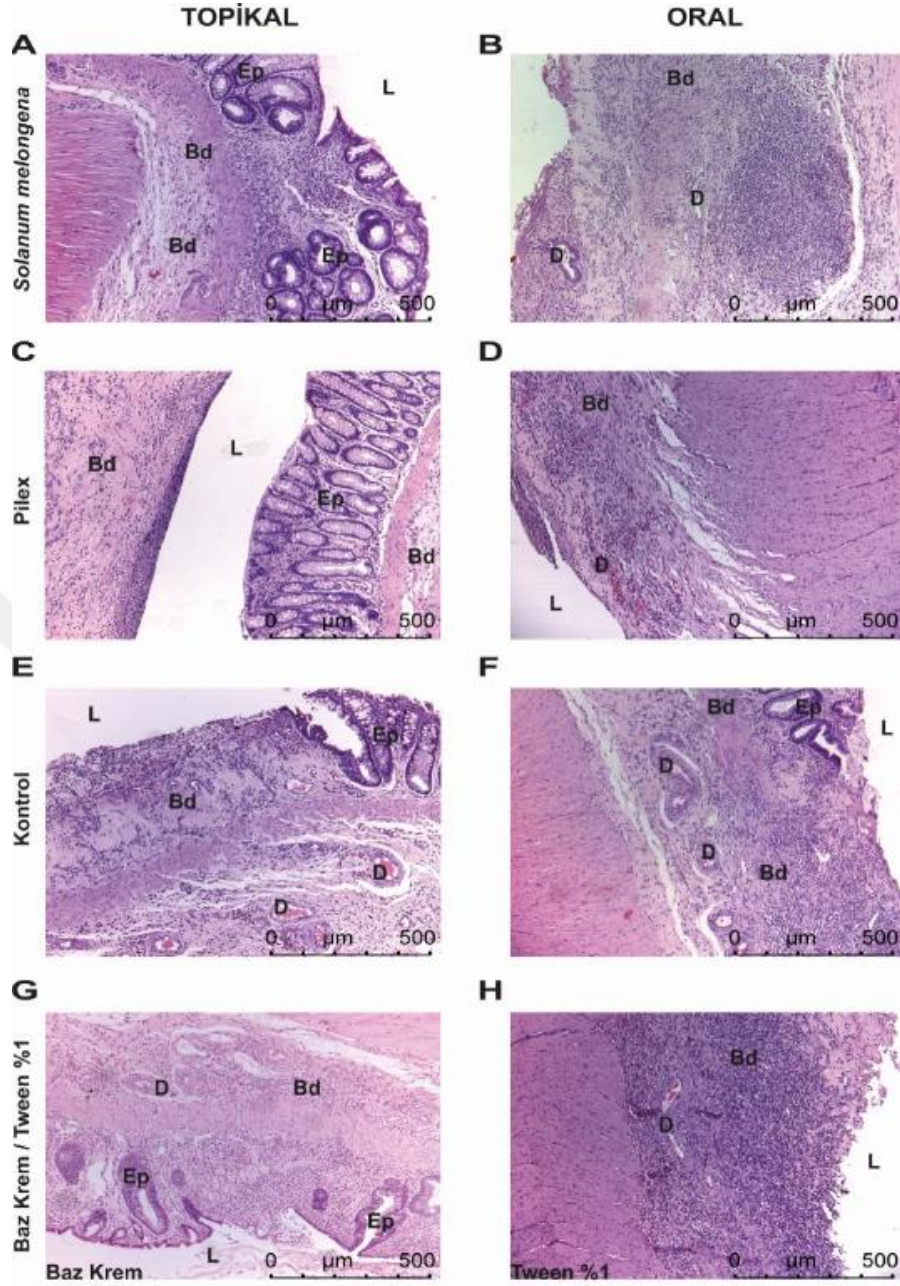
Deney grubu	AEK (ortalama $\pm$ SD)
Kontrol	3,502 $\pm$ 0,032
Baz krem	3,429 $\pm$ 0,047
<i>S. melongena</i> (% 50)	2,007 $\pm$ 0,024***
Pilex® krem	2,255 $\pm$ 0,039***
*:p<0,05; **:p<0,01; ***:p<0,001; SD: Standart sapma değeri	

4.2.3. Histopatolojik bulgular

Araştırma kapsamında deneysel hemoroit modelinde rektal (negatif kontrol grubu, baz krem grubu, Pilex® krem grubu, *S. melongena* kremi grubu) ve oral (negatif kontrol grubu, %1 Tween 80 taşıyıcı grubu, Pilex® tablet grubu, *S. melongena* ekstre (250 mg/kg) grubu ve *S. melongena* ekstre (500 mg/kg) grubu) yoldan 7 gün süreyle günde iki kez uygulanmış ve 7. günün sonunda tedavi sonlandırılmış sıçanlardan elde edilen lezyona ait doku örnekleri ışık mikroskobu (Leica DMB6 B (Wetzlar, Almanya)) altında incelenmiştir. Değerlendirilen parametreler üzerinden toplam histomorfometrik skor hesaplanarak raporlanmıştır.

Topikal uygulama

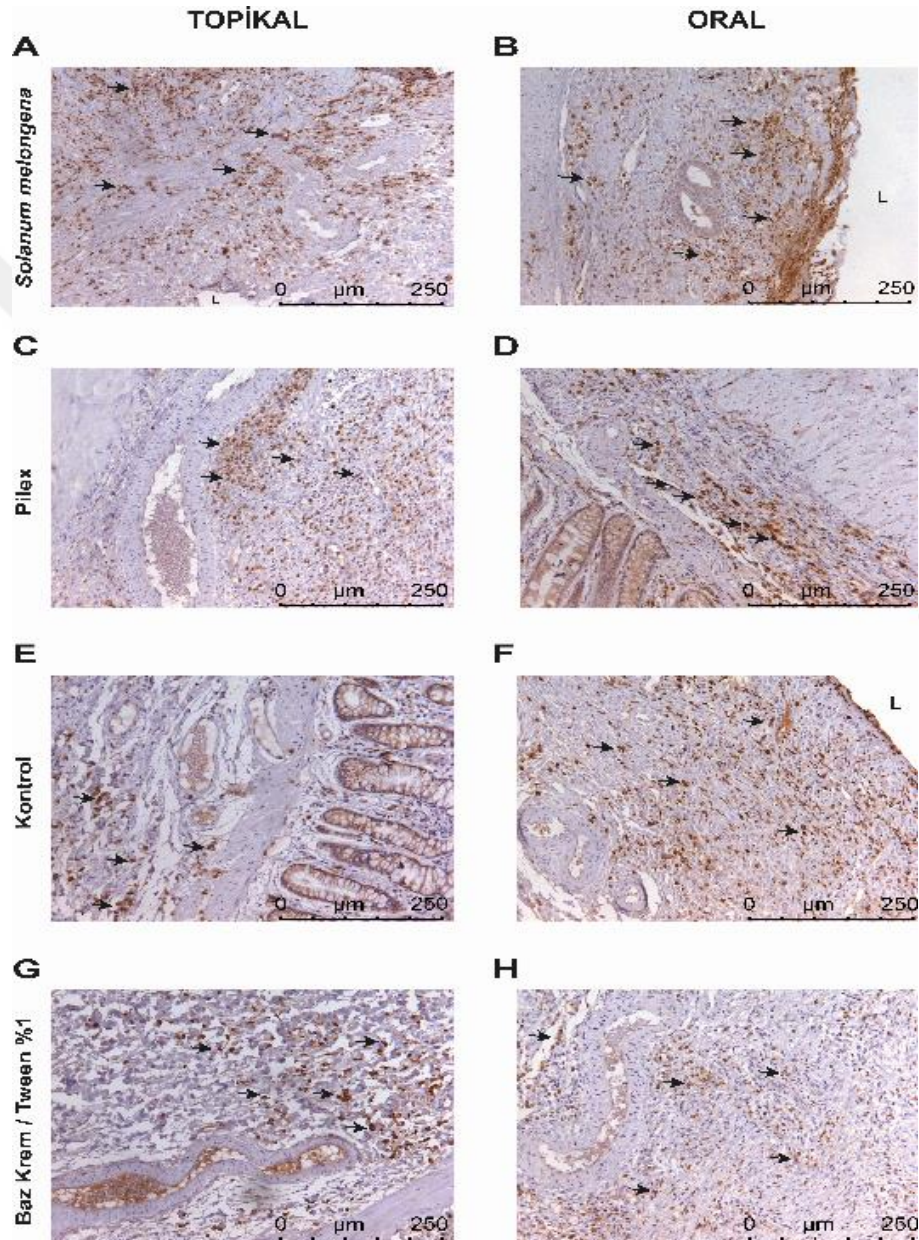
Histolojik incelemede hemoroit oluşturulan alanda deney ve kontrol gruplarında kalınlaşmış mukozada yaygın enflamasyon, ödem ve konjesyonun olduğu dikkati çekmiştir. Genellikle nekrotik ve fibrotik değişikliklere sınırlı olarak rastlanmıştır. *S. melongena* metanollü ekstresi içeren krem uygulanan sıçanların lezyonları toplam histomorfometrik skor açısından değerlendirildiğinde kontrole göre anlamlı iyileşme olduğu izlenmiştir ($p=0,016$). *S. melongena* metanollü ekstresi içeren krem uygulanan grup, baz krem ve Pilex krem uygulanan gruplar ile karşılaştırıldığında toplam histomorfometrik skor açısından istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlamamıştır. Diğer yandan baz krem uygulanan grupta histomorfometrik parametrelerin kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır (Resim 4. 3.).



Resim 4.3. Hematoksilen-Eozin yöntemi ile elde edilen histolojik bulgular.

Sol kolonda topikal sağda ise oral örnek uygulanan gruplar ile kontrol gruplarından elde edilen lezyon bölgelerine ait kesit mikrografları görülmektedir. İlaç uygulanmayan kontrol grupları ile (E, F) çözücü uygulanan (G, H) gruplarda daha belirgin olmak üzere epitel kaybı ve mukoza ile submukozaya ait bağ dokularında hasar görülmektedir. B, D, E, F, G ve H fotoğraflarındaki enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve konjestif damarların oranı görülmektedir. A fotoğrafında epitel doku daha iyi durumdadır. Ep: Epitel, Bd: Bağ dokusu, D: Damar, L: Lümen. Hematoksilen-Eozin X100.

İmmünohistokimyasal incelemede enflamatuvar alanlardaki hücrelere ait miyeloperoksidaz immün reaktivitesinin *S. melongena* metanollü ekstresi uygulamasıyla baz krem ve ilaç uygulanmayan kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermediği görülmüştür. Miyeloperoksidaz immün reaktivitesi baz krem uygulanan grupla ilaç uygulanmayan kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Resim 4. 4.).



Resim 4.4. Miyeloperoksidaz yöntemi ile elde edilen immunohistokimyasal bulgular.

Sol kolonda topikal sağ kolonda ise oral ilaç uygulanan gruplar ile kontrol gruplarından elde edilen lezyon bölgelerine ait miyeloperoksidaz işaretlenmesini gösteren kesit mikrograflarıdır. Miyeloperoksidaz ile pozitif immün reaktivite gösteren enflamatuvar

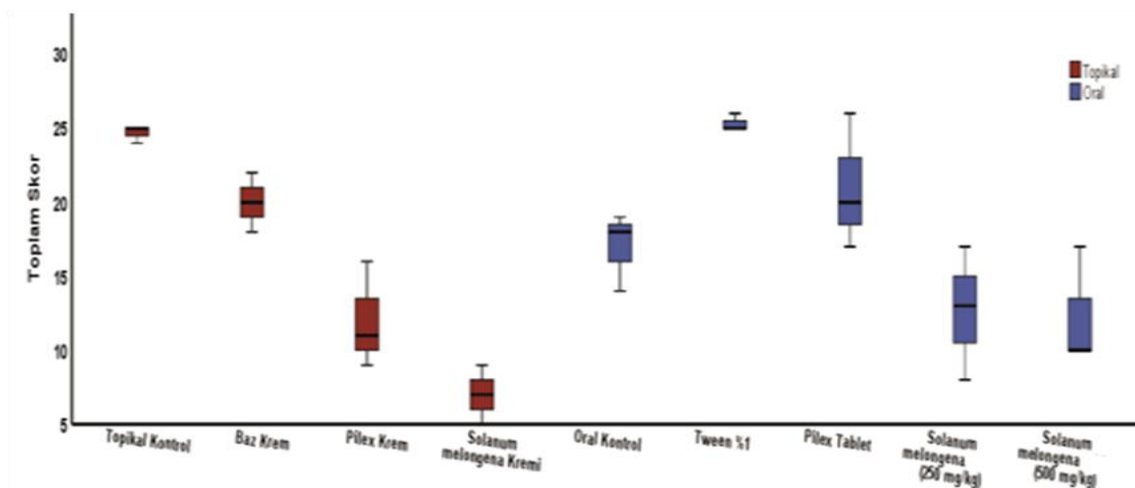
hücreler (Ok) kahverengi işaretlidir. İlaç uygulanan gruplarda (A, B, C, D) immün peroksidaz ile işaretli enflamatuvar hücre yoğunluğunun daha az olduğu gözlenmiştir. İlaç uygulanmayan kontrol grupları ile (E, F) çözücü uygulanan (G, H) gruplarda daha belirgin olmak üzere mukozal ve submukozal bağ dokusunda immün peroksidaz ile işaretli enflamatuvar hücreler dikkati çekmektedir. L: Lümen. İmmün peroksidaz, kromojen diaminobenzidin X200.

Oral uygulama

Histolojik incelemede *S. melongena* bitkisinin metanollü ekstresinin oral olarak uygulandığı sıçanlarda 8. günde lezyon alanında toplam histomorfometrik skor değerlendirildiğinde her iki dozdaki *S. melongena* metanollü ekstresi uygulaması ile kontrol grubu ve % 1 Tween 80 çözeltisi uygulanan gruplara göre çok anlamlı bir iyileşme izlenmemiştir. Referans madde grubu olan Pilex tablet grubu ile iki dozdaki (250 mg/kg ve 500 mg/kg) *S. melongena* ekstresi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Benzer şekilde Pilex ile % 1 Tween 80 ve kontrol grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (Resim 4. 3.).

İmmünohistokimyasal incelemede enflamatuvar alanlardaki hücrelere ait miyeloperoksidaz immün reaktivitesinin *S. melongena* oral uygulamasıyla % 1 Tween 80 uygulanan grup ve ilaç uygulanmayan kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklılık göstermediği görülmüştür. Miyeloperoksidaz immün reaktivitesi Pilex uygulanan grup ile % 1 Tween 80 ve ilaç uygulanmayan kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Resim 4. 4.).

Oral yolla *S. melongena* ekstresi uygulaması ile topikal uygulaması karşılaştırıldığında toplam histomorfometrik hasar skoru ve miyeloperoksidaz aktivitesinin topikal uygulanan grupta oral uygulanan gruba göre daha düşük olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmiştir. Sonuç olarak *S. melongena* bitkisinin intrarektal topikal uygulamasının oral uygulamaya göre daha etkili olduğu belirlenmiştir (Şekil 4. 29.).



Şekil 4.29. Histomorfometrik ölçüm parametrelerinin minimum, maksimum ve medyan değerleri olarak toplam skor grafiği.

Topikal ve oral yoldan *S. melongena* metanollü ekstresi uygulanan gruplar ve kontrol grupları minimum, maksimum ve medyan değerleri cinsinden kutu-çizgi grafiğinde gösterilmiştir. *S. melongena* bitkisinin topikal uygulaması oral uygulamaya göre daha etkili olsa da bu etki istatistiksel anlamlı bulunmamıştır.

4.2.4. Antienflamatuvar aktivite bulguları

Referans madde indometasin'in gösterdiği inhibisyonun % 52,5 bulunduğu deney sonucunda *S. melongena*'nın metanollü ekstresinin 250 mg/kg dozda uygulanması ile kaydadeğer bir aktivite gözlenmemiştir. Artan dozda (500 mg/kg) istatistiksel olarak anlamlı (% 29,9) inhibisyon görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır (Çizelge 4. 11.).

Çizelge 4.11. *S. melongena* kalikslerinden hazırlanan metanollü ekstresinin asetik asit-nedenli kapiller permeabilite artışının inhibisyonu üzerindeki etkisi

Örnek	Doz (mg/kg)	Evans blue konsantrasyonu ($\mu\text{g/mL}$) $\pm$ O. S. H.	İnhibisyon (%)
Kontrol	-	13,21 $\pm$ 1,02	-
<i>S. melongena</i>	250	10,14 $\pm$ 0,87	23,2
	500	9,25 $\pm$ 0,76	29,9*
İndometazin	10	6,27 $\pm$ 0,23	52,5***
* : p < 0,05; ** : p < 0,01; *** : p < 0,001; O. S. H. : Ortalama standart hata			



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, kroton yağlı solüsyon ile oluşturulan hemoroit indüklenmesi sonrasında, ödem varlığı ve büyüklüğü hakkında bilgi veren parametrelerden anorektal katsayısının kontrol grubunda tedavi gruplarına kıyasla belirgin bir şekilde yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Sonuçlar önceki çalışmalar ile uyumluluk göstermiştir (Azeemuddin ve diğerleri, 2014; Dey ve diğerleri, 2016). *S. melongena*'nın kalikslerinden hazırlanan metanollü ekstrenin 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozlarda dahilen, % 50 metanollü ekstre içeren krem formülasyonunun ise haricen uygulandığı hayvanlarda referansa kıyasla ekstrenin tedavi edici etkisine işaret eden hemoroidal parametrelerde belirgin bir iyileşme olduğu görülmüştür.

Anorektal bölgedeki kroton yağı uygulaması, damarlarda şiddetli vazodilatasyona ve ardından hemoroidin karakteristik bir özelliği olan enflamasyona neden olmaktadır (Azeemuddin ve diğerleri, 2014; Nishiki ve diğerleri, 1988). En sık görülen hemoroit şikayeti, hemoroidin değerlendirilmesinde tanısal bir test olan kanamadır (Kaidar-Person, Person ve Wexner, 2007).

Bu çalışmada, *S. melongena*'nın metanollü ekstresinin kapiller permeabilite üzerine etkisi değerlendirildiğinde, sonuçlar Evans mavisinin konsantrasyonundaki artış vazodilatasyon miktarı ile doğru orantılı olması nedeniyle ekstrenin istatistiksel olarak anlamlı bir antienflamatuvar etki gösterdiği belirlenmiştir. 500 mg/kg dozda verilen bitki ekstresi % 29,9 oranında antienflamatuvar etki göstermiştir.

Histolojik değerlendirmelerde kontrol grubunda belirgin ödem, kanama ve enflamasyon gösteren anorektal dokular gözlemlenmiştir. Kontrol grubuna kıyasla, referans ilaç Pilex® ve ekstre örneği uygulanan anorektal dokuların histolojik sonuçları değerlendirildiğinde ise topikal olarak *S. melongena* ekstresi içeren krem formülasyonu uygulanan gruba ait toplam histomorfometrik skor, ilaç uygulanmayan kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı biçimde düşük bulunmuştur. Oral uygulama gerçekleştirilen grupta ise aktivite olmasına karşın istatistiksel olarak çok anlamlı bulunmamıştır. Enflamatuvar hücre derecesi, dejeneratif değişiklikler, nekroz, mukozal hücrelerin hipertrofisi ve vazodilatasyon ile birlikte anorektal dokuda daha az hemorajik lekeler görülmüştür. Önceki çalışmalarda,

enflamatuvar hücre çoğalması ile birlikte dokularda lipit peroksidaz ve miyeloperoksidaz aktivitelerinde ve bunu takiben kininler, nitrik oksitler, sitokinlerin salgılanmasında artış olduğu ortaya konulmuştur (Feghali ve Wright, 1997; Gürel ve diğerleri, 2013). Miyeloperoksidaz aktivite değerlendirmemiz de literatürle uyumlu olarak antienflamatuvar etkinin görüldüğü belirlenmiştir.

Kroton yağlı solüsyonun uygulandığı negatif kontrol gruplarında serum TNF- α ve IL-6 seviyelerinde ve doku miyeloperoksidaz aktivitesinde önemli derecede artış görülmüştür (Azeemuddin ve diğerleri, 2014; Dey ve diğerleri, 2016; Gürel ve diğerleri, 2013). Serum VEGF ve TNF- α düzeyleri topikal uygulama yapılan grupta sırasıyla $269,56 \pm 2,60$ ng/L ve $176,93 \pm 1,00$ ng/L iken oral uygulama yapılan deney grubunda 250 mg/kg dozda $289,17 \pm 3,99$ ng/L ve $164,48 \pm 0,81$ ng/L, 500 mg/kg dozda $272,51 \pm 4,17$ ng/L ve $149,47 \pm 3,20$ ng/L olarak belirlenmiştir. Yukarda yapılan çalışmalar, *in vivo* antihemoroidal etki göstermiş ekstrelerin antienflamatuvar rolünü de desteklemiştir (Han ve diğerleri, 2003). Miyeloperoksidaz aktivitesi, doku nötrofil konsantrasyonunun bir belirteçidir (Bradley, Priebat, Christensen ve Rothstein, 1982). İltihaplanma sırasındaki nötrofillerin ve makrofajların akışı, miyeloperoksidaz salınmasından dolayı yüksek derecede doku hasarına neden olmaktadır. Ekstre ve Pilex® verilen gruplarda dokulardaki miyeloperoksidaz oranında belirgin bir azalma ve oksidatif hasarın inhibe edildiği sonucuna ulaşılmıştır.

SOD aktivitesi ile oksidatif hasarın değerlendirilmesi sağlanmıştır. Çalışma sonunda, SOD inhibisyonu, 500 mg/kg dozda oral yoldan ekstre uygulanan grupta $\% 93,05 \pm 2,34$ ve $\% 50$ ekstre içeren krem uygulanan grupta ise $\% 91,00 \pm 1,87$ olarak kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ekstre ve Pilex® verilen gruplarda SOD aktivitesi kontrol grubuna kıyasla daha yüksek çıkmıştır. Sonuçlar, antioksidan özelliği nedeniyle peroksidatif doku hasarının inhibe edildiğini göstermiştir. Referans ilaç olan Pilex®'in, antioksidan ve antienflamatuvar özellikler yoluyla antihemoroidal etki gösterdiği ortaya konulmuş ve bulgularla desteklenmiştir. Hem oral hem de topikal tedavide kontrol gruplarıyla kıyaslama yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Hem kapiller permeabilite hem de antienflamatuvar yolakların her ikisinin de belirli düzeyde etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bitkideki kimyasal bileşiklerin sinerjik etkili olup olmadığının belirlenmesi amacıyla da fitokimyasal çalışmalar yapılmıştır. Kromatografik yöntemler ışığında primer metabolit olarak triptofan ve üridin, sekonder metabolit olarak da metilkinat izole edilmiştir. Triptofan birçok sekonder metabolitin prekürsörü olan bir aminoasittir. Bitkinin kalikslerinde fazla bulunması da son derece doğaldır. *In vivo* bir çalışmada, lokal uygulanan üridinin serum pro-enflamatuvar sitokinlerin düzeyinde azalma meydana getirdiği ortaya konulmuştur. Bu çalışmadan yola çıkılarak hemoroidin iyileşmesinde antienflamatuvar etkisi sayesinde üridinin de rol almış olabileceği düşünülmüştür (Narendra, Chalise, Magnusson ve Uppugunduri, 2015). Ayrıca, bitkideki majör bileşiklerden klorojenik asit, kinik asit gibi fenolik bileşiklerin antienflamatuvar etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Bundan hareketle de kinik asitin metil esteri olan ve ilk kez tarafımızca *S. melongena*'dan izole edilen metil kinatın da enflamasyon üzerine etkisi olabileceği öngörülmüştür (Chauhan ve diğerleri, 2011). Metil kinat/üridin bileşiklerinin *S. melongena* bitkisinin hemoroit önleyici etkisinden sorumlu fitokimyasal bileşikler olabileceği fikrini akıllara getirmiştir. LC-QTOF-MS sonuçlarına göre ekstrede varlığı tespit edilen klorojenik asitin vasküler geçirgenlik üzerine etki göstermek yoluyla da antienflamatuvar aktivite gösterdiği düşünülmüştür. Antioksidan etkisinin de hücre hasarını azaltmada önemi bulunmaktadır (Naveed ve diğerleri, 2018).

S. melongena ekstresi hem oral hem de rektal uygulamada kroton yağının neden olduğu hemoroit üzerinde belirgin bir iyileştirici etki göstermiştir. *S. melongena* kaliks metanollü ekstresi, çalışılan parametrelerin (Whittle test, ano-rektal etkinlik katsayısı, histolojik değerlendirme) hepsinde önemli sonuçlar göstermiştir. Bu bağlamda mevcut bileşik grubu veya grupları üzerinden miktar tayini ile standardize ekstre hazırlanması düşünülmektedir. Optimum etkinin elde edilebilmesi ve her kullanımda aynı etkinin gözlenmesi amacıyla bitkide tespit edilen fenolik bileşiklerden olan klorojenik asitin yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile miktar tayini yapılarak metanollü ekstrenin klorojenik asit üzerinden standardize edilmesi ve sonraki aşamalarda da haricen uygulamaya yönelik formülasyon oluşturulması tarafımızca planlanmıştır. Genel sonuçlar açısından değerlendirme yapılacak olursa, *S. melongena*'nın besin olarak kullanılmayan kısımlarının iyileştirici etkiye sahip olduğu ve hemoroit tedavisinde daha fazla terapötik fayda sağlayabileceği, atık olan ürünlerin de değerlendirilebileceği görüşüne varılmıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, geleneksel tedaviden yola çıkılarak antihemoroidal amaçla kullanılan *Solanum melongena* bitkisinin etkisi bilimsel platformda kanıtlanmıştır. Ayrıca oral kullanıma kıyasla halkın kullanımının dışında kalikslerin metanollü ekstresinin topikal yolla uygulanmasının da oldukça etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Geleneksel kullanımdan yola çıkarak, etnobotanik bilgilerin değerlendirilmesi ve bu bilgilerin bilimsel platforma taşınması, sonuç ürüne doğru gidilmesi açısından Farmakognozlar olarak üzerimize oldukça önemli görevler düşmektedir. Bu kapsamda formülasyon oluşumu ile ilgili preklinik çalışmalar yazılarak proje temeli atılmış, gerekli finans sağlandıktan sonra klinik çalışmaları tamamlanan *S. melongena* ekstresi içeren farklı formülasyonda preparatlar hazırlanarak gerekli izinler alındıktan sonra toplumun hizmetine sunulması önerilmektedir.



KAYNAKLAR

- Abdel-Monem, A.R. (2009). Non alkaloidal constituents and antimicrobial activity of *Solanum glabratum* var. *sepicula* Dun. *Bulletin of the Faculty of Pharmacy*, 47(1), 59-66.
- Abdel-Sattar, E., Farag, M.A., and Mahrous, E.A. (2015). Chemical Constituents from *Solanum glabratum* Dunal var. *sepicula*. *Records of Natural Products*, 9(1), 94-104.
- Abramowitz, L., Sobhani, I., Benifla, J.L., Vuagnat, A., Darai, E., Mignon, M., and Madelenat, P. (2002). Anal fissure and thrombosed external hemorrhoids before and after delivery. *Diseases of the Colon & Rectum*, 45(5), 650-655.
- Ahmed, E., Sharif, A., Nawaz, H., Mukhtar, H., Rasool, M.A., Nafeesa, K., Begum, R., Ashraf, M., and Mahmud, T. (2011). Bioassay directed isolation studies on *Solanum surattense*. *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 33, 682.
- Aigner, F., Gruber, H., Conrad, F., Eder, J., Wedel, T., Zelger, B., Engelhardt, V., Lametschwandtnr, A., Wienert, V., Bohler, U., Margreiter, R., and Fritsch, H. (2009). Revised morphology and hemodynamics of the anorectal vascular plexus: impact on the course of hemorrhoidal disease. *International Journal of Colorectal Disease*, 24(1), 105-113.
- Aka-Dönmez, C., Boyacıoğlu, Ö., Korkusuz, P., and Koca-Caliskan, U. (2019). *From a traditional remedy to modern therapy; in vivo antihemorrhoidal study of Malva sylvestris L.* The Fifth International Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants, Cappadocia-Turkey, 260-265.
- Akanitapichat, P., Phraibung, K., Nuchklang, K., and Prompitakkul, S. (2010). Antioxidant and hepatoprotective activities of five eggplant varieties. *Food and Chemical Toxicology*, 48(10), 3017-3021.
- Al-Oqail, M., Hassan, W.H.B., Ahmad, M.S., and Al-Rehaily, A.J. (2012). Phytochemical and biological studies of *Solanum schimperianum* Hochst. . *Saudi Pharmaceutical Journal*, 20(4), 371-379.
- Al-Rehaily, A.J., Ahmad, M.S., Mustafa, J., Al-Oqail, M.M., Hassan, W.H., Khan, S.I., and Khan, I.A. (2013). Solanopubamine, a rare steroidal alkaloid from *Solanum schimperianum*: synthesis of some new alkyl and acyl derivatives, their anticancer and antimicrobial evaluation. *Journal of Saudi Chemical Society*, 17(1), 67-76.
- Al Sinani, S.S., Eltayeb, E.A., Kamal, Y.T., Khan, M.S., and Ahmad, S. (2016). Variations in the cytotoxic glycoalkaloids solamargine and solasonine in different parts of the *Solanum incanum* plant during its growth and development in Oman. *Journal of Taibah University for Science*, 10(6), 813-822.
- Alipour, B., Rashidkhani, B., and Edalati, S. (2016). Dietary flavonoid intake, total antioxidant capacity and lipid oxidative damage: A cross-sectional study of Iranian women. *Nutrition*, 32(5), 566-572.
- Altomare, D.F., and Giannini, I. (2013). Pharmacological treatment of hemorrhoids: a narrative review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 14(17), 2343-2349.

- Alves, T.M.A., Moengo, S., Machado, C., Caldeira, R., Carvalho, O., Isaias, R.M.S., Stehmann, J.R., and Zani, C. (2007). Morphological, anatomical, macro and micromolecular markers for *Solanum cernuum* identification. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 17(4), 542-548.
- Andreozzi, G.M. (2007). Effectiveness of mesoglycan in patients with previous deep venous thrombosis and chronic venous insufficiency. *Minerva Cardioangiologica*, 55(6), 741-753.
- Arthan, D., Svasti, J., Kittakoo, P., Pittayakhachonwut, D., Tanticharoen, M., and Thebtaranonth, Y. (2002). Antiviral isoflavonoid sulfate and steroidal glycosides from the fruits of *Solanum torvum*. *Phytochemistry*, 59(4), 459-463.
- Aybak, H.Ç. (2001). *Patlıcan Yetiştiriciliği*. İstanbul: Hasad Yayıncılık., 27.
- Azeemuddin, M., Viswanatha, G.L., Rafiq, M., Thippeswamy, A.H., Baig, M.R., Kavya, K.J., Patki, P.S., and Shyam, R. (2014). An improved experimental model of hemorrhoids in rats: evaluation of antihemorrhoidal activity of an herbal formulation. *International Scholarly Research Network Pharmacology*, 2014, 1-7.
- Badawy, A., Ahmed, S., and Hassanean, H. (2013). Phytochemical and pharmacological studies of *Solanum elaeagnifolium* growing in Egypt. *Journal of Natural Products*, 6, 156-167.
- Balachandran, C., Emi, N., Arun, Y., Yamamoto, Y., Ahilan, B., Sangeetha, B., Duraipandiyan, V., Inaguma, Y., Okamoto, A., Ignacimuthu, S., Al-Dhabi, N.A., and Perumal, P.T. (2015). In vitro anticancer activity of methyl caffeate isolated from *Solanum torvum* Swartz. fruit. *Chemico-Biological Interactions*, 242, 81-90.
- Banov, L., Jr., Knoepp, L.F., Jr., Erdman, L.H., and Alia, R.T. (1985). Management of hemorrhoidal disease. *Journal of the South Carolina Medical Association*, 81(7), 398-401.
- Bayazeid, O., Eylem, C.C., Recber, T., Yalcin, F.N., Kir, S., and Nemutlu, E. (2018). An LC-ESI-MS/MS method for the simultaneous determination of pronuciferine and roemerine in some *Papaver* species. *Journal of Chromatography B*, 1096, 223-227.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye'de Bitkiler İle Tedavi* (Vol. 2). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 278.
- Belcaro, G.V., Grimaldi, R., and Guidi, G. (1990). Improvement of capillary permeability in patients with venous hypertension after treatment with TTFCA. *Angiology*, 41(7), 533-540.
- Bello, S.O., Muhammad, B., Gammaniel, K.S., Aguye, A.I., Ahmad, H., and Njoku, C.H. (2004). Randomized double blind placebo controlled clinical trial of *Solanum melongena* L. fruit in moderate to severe asthmatics. *Journal of Medical Sciences*, 4, 263-269.
- Bhatt, B. (2011). Chemical constituents of *Solanum xanthocarpum*. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(3), 176-181.

- Bouskela, E., Cyrino, F.Z., and Marcelon, G. (1993). Inhibitory effect of the *Ruscus* extract and of the flavonoid hesperidine methylchalcone on increased microvascular permeability induced by various agents in the hamster cheek pouch. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 22(2), 225-230.
- Bouskela, E., Cyrino, F.Z., and Marcelon, G. (1994). Possible mechanisms for the inhibitory effect of *Ruscus* extract on increased microvascular permeability induced by histamine in hamster cheek pouch. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 24(2), 281-285.
- Bradley, P.P., Priebat, D.A., Christensen, R.D., and Rothstein, G. (1982). Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *Journal of Investigative Dermatology*, 78(3), 206-209.
- Bremer, B. (1996). Phylogenetic studies within Rubiaceae and relationships to other families based on molecular data. *Opera Botanica Belgica*, 7, 33-50.
- Brinkhaus, B., Lindner, M., Schuppan, D., and Hahn, E.G. (2000). Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine*, 7(5), 427-448.
- Burkitt, D.P. (1975). Hemorrhoids, varicose veins and deep vein thrombosis: epidemiologic features and suggested causative factors. *Canadian Journal of Surgery*, 18, 483-488.
- Burkitt, D.P., and Graham Stewart, C.W. (1975). Hemorrhoids – postulated pathogenesis and proposed prevention. *Postgraduate Medicine*, 51, 631-636.
- Caliskan, U.K., Aka, C., and Oz, M.G. (2017). Plants used in Anatolian traditional medicine for the treatment of hemorrhoid. *Records of Natural Products*, 11(3), 235-250.
- Casati, L., Pagani, F., Braga, P.C., Scalzo, R.L., and Sibilia, V. (2016). Nasunin, a new player in the field of osteolast protection against oxidative stress. *Journal of Functional Foods*, 23(2016), 474-484.
- Casati, L., Pagani, F., Fibiani, M., Lo Scalzo, R., and Sibilia, V. (2018). Potential of delphinidin-3-rutinoside extracted from *Solanum melongena* L. as promoter of osteoblastic MC3T3-E1 function and antagonist of oxidative damage. *European Journal of Nutrition*, 58(3), 1019-1032.
- Cham, B.E. (2012). Intralesion and curadermBEC5 topical combination therapies of solasodine rhamnosyl glycosides derived from the eggplant or devil's apple result in rapid removal of large skin cancers: methods of treatment compared. *International Journal of Clinical Medicine*, 3, 2012.
- Chauhan, P.S., Satti, N.K., Sharma, V.K., Dutt, P., Suri, K.A., and Bani, S. (2011). Amelioration of inflammatory responses by chlorogenic acid via suppression of pro-inflammatory mediators. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(4), 67.
- Chen, R., Feng, L., Li, H.D., Zhang, H., and Yang, F. (2009). Two novel oligosaccharides from *Solanum nigrum*. *Carbohydrate Research*, 344(13), 1775-1777.

- Chong, P.S., and Bartolo, D.C. (2008). Hemorrhoids and fissure in ano. *Gastroenterology Clinics of North America*, 37(3), 627-644.
- Chou, C.H., Hsu, Y.M., Huang, T.J., Liu, F.C., and Weng, J.R. (2012). Steroidal sapogenins from *Solanum torvum*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 45, 108-110.
- Chou, S.C., Huang, T.J., Lin, E.H., Huang, C.H., and Chou, C.H. (2012). Antihepatitis B virus constituents of *Solanum erianthum*. *Natural Product Communications*, 7(2), 153-156.
- Colmenares, A.P., Rojas, L.B., Mitaine-Offer, A.C., Pouységu, L., Quideau, S., Miyamoto, T., Tanaka, C., Paululat, T., Usubillaga, A., and Lacaille-Dubois, M.A. (2013). Steroidal saponins from the fruits of *Solanum torvum*. *Phytochemistry*, 86, 137-143.
- Cornelius, M.T.F., Alves, C.C.F., Silva, T.M.S., Alves, K.Z., Carvalho, M.G., Braz-Filho, R., and Agra, M.F. (2004). Solasonina e flavonoides isolados do *Solanum crinitum* Lam. . *Revista Brasileira de Farmácia*, 85(2), 57-59.
- Cornelius, M.T.F., Carvalho, M.G., Silva, T.M.S., Alves, C.C.F., Siston, A.P.N., Alves, K.Z., Sant'anna, C.M.R., Neto, M.B., Eberlin, M.N., and Braz-Filho, R. (2010). Other chemical constituents isolated from *Solanum crinitum* Lam. (Solanaceae). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 21(12), 2211-2219.
- Daji, G., Steenkamp, P., Madala, N., and Dlamini, B. (2018). Phytochemical composition of *Solanum retroflexum* analysed with the aid of ultra-performance liquid chromatography hyphenated to quadrupole-time-of-flight mass spectrometry (uplc-qtof-ms). *Journal of Food Quality*, 2018, 1-8.
- Das, M., and Barua, N. (2013). Pharmacological activities of *Solanum melongena* Linn. (Brinjal plant). *International Journal of Green Pharmacy*, 7(4), 274-277.
- Dat, A.D., Poon, F., Pham, K.B., and Doust, J. (2012). *Aloe vera* for treating acute and chronic wounds. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2, CD008762.
- Davis, P.H. (1978). *Flora of Turkey and The East Aegean Islands* (Vol. 6). Scotland: Edinburg University Press, 442.
- Dey, Y.N., Wanjari, M.M., Kumar, D., Lomash, V., and Jadhav, A.D. (2016). Curative effect of *Amorphophallus paeoniifolius* tuber on experimental hemorrhoids in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 192, 183-191.
- Dhellit, J.R., Matouba, E., Maloumbi, M.G., Nzikou, J.M., Dzondo, M.G., Linder, M., Parmentier, M., and Desobry, S. (2006). Extraction and nutritional properties of *Solanum nigrum* L. seed oil. *African Journal of Biotechnology*, 5(10), 987-991.
- Diehm, C., Trampisch, H.J., Lange, S., and Schmidt, C. (1996). Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet*, 347(8997), 292-294.
- Elabbar, F.A., Bozkeha, N.M.A., and El Tuonsia, A.T.M. (2014). Extraction, separation and identification of compounds from leaves of *Solanum elaeagnifolium* Cav. (Solanaceae). *International Current Pharmaceutical Journal*, 3(3), 234-239.

- Eltayeb, E.A., Al-Ansari, A.S., and Roddick, J.G. (1997). Changes in the steroidal alkaloid solasodine during development of *Solanum nigrum* and *Solanum incanum*. *Phytochemistry*, 46(3), 489-494.
- Ernst, E. (1999). Herbal medications for common ailments in the elderly. *Drugs Aging*, 15(6), 423-428.
- Esteves-Souza, A., Silva, T.M.S., Alves, C.C.F., Carvalho, M.G., Braz-Filho, R., and Echevarria, A. (2002). Cytotoxic activities against Ehrlich carcinoma and human K562 leukaemia of alkaloids and flavonoid from two *Solanum* species. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 13(6), 838-842.
- Evans, W.C. (2009). *The plant and animal kingdoms as a sources of drugs- A taxonomic aproach to the study of medicinal plants and animal derived drugs* (Vol. 16). Edinburgh: WB Saunders, 37.
- Everhart, J.E., and Ruhl, C.E. (2009). Burden of digestive diseases in the United States part II: lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*, 136(3), 741-754.
- Facino, R.M., Carini, M., Stefani, R., Aldini, G., and Saibene, L. (1995). Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Archiv der Pharmazie*, 328(10), 720-724.
- Feghali, C.A., and Wright, T.M. (1997). Cytokines in acute and chronic inflammation. *Frontier in Bioscience*, 2, 12-26.
- Ferguson, J.A., and Heaton, J.R. (1959). Closed hemorrhoidectomy. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2(2), 176-179.
- Flores-Parra, A., Gutiérrez-Avella, D.M., Contreras, R., and Khuong-Huu, F. (1989). ¹³C and ¹H NMR investigations of quinic acid derivatives: complete spectral assignment and elucidation of preferred conformations. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 27(6), 544-555.
- Fossen, T., Øvstedal, D.O., Slimestad, R., and Andersen, Ø.M. (2003). Anthocyanins from a Norwegian potato cultivar. *Food Chemistry*, 81, 433-437.
- Fujita, T., Sezik, E., Tabata, M., Yesilada, E., Honda, G., Takeda, Y., Tanaka, T., and Takaishi, Y. (1995). Traditional medicine in Turkey VII. Folk medicine in middle and west Black Sea region. *Economic Botany*, 49(4), 406-422.
- Gallo, G., Sacco, R., and Sammarco, G. (2018). Epidemiology of hemorrhoidal disease. In Ratto, C. (Ed.), *Hemorrhoids-Coloprogtology* (Vol. 2, pp. 3-7). Italy: Springer.
- Gandhi, G.R., Ignacimuthu, S., Paulraj, M.G., and Sasikumar, P. (2011). Antihyperglycemic activity and antidiabetic effect of methyl caffeate isolated from *Solanum torvum* Swartz. fruit in streptozotocin induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 670(2-3), 623-631.
- Ganz, R.A. (2013). The Evaluation and Treatment of Hemorrhoids: A Guide for the Gastroenterologist. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(6), 593-603.

- Gazzani, G., Papetti, A., Daglia, M., Berte, F., and Gregorotti, C. (1998). Protective activity of water soluble components of some common diet vegetables on rat liver microsome and the effect of thermal treatment. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(10), 4123-4127.
- Giannini, I., Amato, A., Basso, L., Tricomi, N., Marranci, M., Pecorella, G., Tafuri, S., Pennisi, D., and Altomare, D.F. (2015). Flavonoids mixture (diosmin, troxerutin, hesperidin) in the treatment of acute hemorrhoidal disease: a prospective, randomized, triple-blind, controlled trial. *Techniques in Coloproctology*, 19(6), 339-345.
- Gionchetti, P., Campieri, M., Belluzzi, A., Brignola, C., Miglioli, M., and Barbara, L. (1992). 5-ASA suppositories in hemorrhoidal disease. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 6, 18-20.
- Goenka, M.K., Kocchar, R., Nagi, B., and Mehat, S.K. (1991). Rectosigmoid varices and other mucosal changes in patients with portal hypertension, The American Journal of Gastroenterology. *The American Journal of Gastroenterology*, 86, 1185-1189.
- Gohil, K.J., Patel, J.A., and Gajjar, A.K. (2010). Pharmacological Review on *Centella asiatica*: A Potential Herbal Cure-all. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(5), 546-556.
- Goligher, J.C. (1980). Haemorrhoids or piles. In Goligher, J.C. (Ed.), *Surgery of the Anus, Rectum and Colon* (Vol. 4, pp. 96). London: Bailliere Tindall.
- Gu, X.Y., Shen, X.F., Wang, L., Wu, Z.W., Li, F., Chen, B., Zhang, G.L., and Wang, M.K. (2018). Bioactive steroidal alkaloids from the fruits of *Solanum nigrum*. *Phytochemistry*, 147, 125-131.
- Guillaume, M., and Padioleau, F. (1994). Veinotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneimittelforschung*, 44(1), 25-35.
- Guimaraes, P.R., Galvao, A.M., Batista, C.M., Azevedo, G.S., Oliveira, R.D., Lamounier, R.P., Freire, N., Barros, A.M., Sakurai, E., Oliveira, J.P., Vieira, E.C., and Alvarez-Leite, J.I. (2000). Eggplant (*Solanum melongena*) infusion has a modest and transitory effect on hypercholesterolemic subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33(9), 1027-1036.
- Gupta, M.P., and Dutta, S. (1938). Chemical examination of the seeds of *Solanum xanthocarpum* Schard & Wendel. Part II- The constituents. *Journal of the Indian Chemical Society*, 15, 95-100.
- Gupta, P.J., Kalaskar, S., Taori, S., and Heda, P.S. (2011). Doppler-guided hemorrhoidal artery ligation does not offer any advantage over suture ligation of grade 3 symptomatic hemorrhoids. *Techniques in Coloproctology*, 15(4), 439-444.
- Gül, S., Ahmed, S., Gül, H., and Kaneez, K.F. (2011). Investigating the protective effects of *Solanum melongena*. *Asian Scientific Journals*, 1(1), 276-294.
- Günay, A. (1992). *Özel Sebze Yetiştiriciliği* (Vol. 4). Ankara: A.Ü. Ziraat Fakültesi Bahçe Bitkileri Bölümü, 24.

- Güneş, S., Savran, A., Paksoy, M.Y., Koşar, M., and Çakılcıoğlu, U. (2017). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Karaisalı and its surrounding (Adana-Turkey). *Journal of Herbal Medicine*, 8, 68-75.
- Gürbüz, N., Karabey, F., Öztürk, T.K., Kiliç, A., Frary, A., and Doganlar, S. (2015). Glycoalkaloid isolation from *Solanum linnaeanum* berries. *Fruits*, 70(6), 371-375.
- Gürel, E., Üstünova, S., Ergin, B., Tan, N., Caner, M., Tortum, O., and Demirci-Tansel, C. (2013). Herbal haemorrhoidal cream for haemorrhoids. *Chinese journal of physiology*, 56(5), 253-262.
- Haas, P.A., Haas, G.P., Schmaltz, S., and Fox, T.A. (1983). The prevalence of hemorrhoids. *Diseases of the Colon & Rectum*, 26, 435-439.
- Haliński, Ł.P., Paszkiewicz, M., Gołębiowski, M., and Stepnowski, P. (2012). The chemical composition of cuticular waxes from leaves of the eggplant (*Solanum macrocarpon* L.). *Journal of Food Composition and Analysis*, 25(1), 74-78.
- Han, S.W., Tae, J., Kim, J.A., Kim, D.K., Seo, G.S., Yun, K.J., Choi, S.C., Kim, T.H., Nah, Y.H., and Lee, Y.M. (2003). The aqueous extract of *Solanum melongena* inhibits PAR2 agonist-induced inflammation. *Clinical Chimica Acta*, 328(1-2), 39-44.
- Hao, L.J., Wang, S., Zhu, J.J., Wang, Z.M., and Wei, S.H. (2014). Chemical constituents from *Solanum rostratum*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 39(11), 2034-2038.
- Hawas, U.W., Soliman, G.M., Abou El-Kassem, L.T., Farrag, A.R., Mahmoud, K., and Leon, F. (2013). A new flavonoid C-glycoside from *Solanum elaeagnifolium* with hepatoprotective and curative activities against paracetamol-induced liver injury in mice. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 68(1-2), 19-28.
- Herold, A., Dietrich, J., and Aitchison, R. (2012). Intra-anal Ifeanserin 10 mg BID for hemorrhoid disease: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Therapeutics*, 34(2), 329-340.
- Hillebrand, S., Naumann, H., Kitzinski, N., Köhler, N., and Winterhalter, P. (2009). Isolation and characterization of anthocyanins from bluefleshed potatoes (*Solanum tuberosum* L.). *Food*, 3, 96-101.
- Hurtado, N.H., Morales, A.L., Miret, M.L.G., Gilete, M.L.E., and Heredia, F.J. (2009). Colour, pH stability and antioxidant activity of anthocyanin rutinosides isolated from tamarillo fruit (*Solanum betaceum* Cav.). *Food Chemistry*, 117(1), 88-93.
- Hyam, L., and Philpot, J. (1970). An epidemiological investigation of hemorrhoids. *American Journal of Proctology*, 21, 177-193.
- Ichiiyanagi, T., Kashiwada, Y., Shida, Y., Ikeshiro, Y., Kaneyuki, T., and Konishi, T. (2005). Nasunin from eggplant consists of cis-trans isomers of delphinidin 3-[4-(p-coumaroyl)-L-rhamnosyl (1→6)glucopyranoside]-5-glucopyranoside. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(24), 9472-9477.

Igwe, S.A., Akunyili, D.N., and Ogbogu, C. (2003). Effects of *Solanum melongena* (garden egg) on some visual functions of visually active Igbos of Nigeria. *Journal of Ethnopharmacology*, 86(2-3), 135-138.

Ikeda, T., Tsumagari, H., and Nohara, T. (2000). Steroidal oligoglycosides from *Solanum nigrum*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 48(7), 1062-1064.

İnternet: Everhart, J.E. (2008). Burden of digestive diseases in the United States Report. URL:

<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fhttps%3A+%2F%2Fwww.niddk.nih.gov%2Fabout-niddk%2Fstrategic-plans-reports%2Fburden-of-digestive-diseases-in-united-states%2Fburden-of-digestive-diseases-in-the-united-states-report&date=2019-05-22>, Son Erişim Tarihi: 22.05.2019.

İnternet: Food and Agriculture Organization of the United Nations (2014). Proposals for New York on codex standards for fresh fruits and vegetables project document. Food and Agriculture Organization of the United Nations. URL:http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.fao.org%2Ftempref%2Fcodex%2FMeetings%2FCCFFV%2Fccffv18%2Fff18_10_Add2e.pdf&date=2019-05-22, Son Erişim Tarihi: 22.05.2019.

İnternet: The Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database (2016). Eggplant. URL:

<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FEggplant&date=2019-05-22>, Son Erişim Tarihi: 22.05.2019.

İnternet: The Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database (2019). Countries - Select All Regions World (Total) Elements - Production Quantity Items - Eggplants (aubergines). URL:

<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.fao.org%2Ffaostat%2Fen%2F%23data%2FQC%2F&date=2019-05-22>, Son Erişim Tarihi: 22.05.2019.

İnternet: The Plant List.(2013) *Solanum melongena* L. Version 1.1. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.theplantlist.org%2Ftpl1.1%2Frecord%2Ftro-29600121&date=2019-05-22>, Son Erişim Tarihi: 22.05.2019.

İnternet: Türk Dermatoloji Derneği (2017). Lokal anestezi. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fturkdermatoloji.org.tr%2Ficerik%2Fdetay%2F95&date=2019-05-22>, Son Erişim Tarihi: 22.05.2019.

İnternet: Türkiye İstatistik Kurumu (2015). Bitkisel Üretim İstatistikleri- Patlıcan. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fbiruni.tuik.gov.tr%2Fmedas%2F%3Fkn%3D92%26locale%3Dtr&date=2019-05-22>, Son Erişim Tarihi: 22.05.2019.

İnternet: Tüzün, S. (2015). *Solanum melongena* L.. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.gapteyap.org%2Fwp-content%2Fuploads%2F2015%2F05%2FPATLICAN-YET%25C4%25B0%25C5%259ET%25C4%25B0R%25C4%25B0C%25C4%25B0L%25C4%25B0%25C4%259E%25C4%25B0.pdf&date=2019-05-22>, Son Erişim Tarihi: 22.05.2019.

- Jabri, M.A., Wannes, D., Hajji, N., Sakly, M., Marzouki, L., and Sebai, H. (2017). Role of laxative and antioxidant properties of *Malva sylvestris* leaves in constipation treatment. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 89, 29-35.
- Jayakumar, K., and Murugan, K. (2016). *Solanum alkaloids* and their pharmaceutical roles: a review. *Journal of Analytical and Pharmaceutical Research*, 3(6), 1-14.
- Jing, P., Qian, B., Zhao, S., Qi, X., Ye, L., Monica Giusti, M., and Wang, X. (2015). Effect of glycosylation patterns of Chinese eggplant anthocyanins and other derivatives on antioxidant effectiveness in human colon cell lines. *Food Chemistry*, 172, 183-189.
- Johanson, J.F. (2002). Nonsurgical treatment of hemorrhoids. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 6(3), 290-294.
- Johanson, J.F., and Sonnenberg, A. (1990). The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. *Gastroenterology*, 98, 380-386.
- Johanson, J.F., and Sonnenberg, A. (1991). Temporal changes in the occurrence of hemorrhoids in the United States and England. *Diseases of the Colon & Rectum*, 34, 585-591.
- Joksimovic, N., Spasovski, G., Joksimovic, V., Andreevski, V., Zuccari, C., and Omini, C.F. (2012). Efficacy and tolerability of hyaluronic acid, tea tree oil and methyl-sulfonyl-methane in a new gel medical device for treatment of haemorrhoids in a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Updates in Surgery*, 64(3), 195-201.
- Kaidar-Person, O., Person, B., and Wexner, S.D. (2007). Hemorrhoidal disease: A comprehensive review. *Journal of the American College of Surgeons*, 204(1), 102-117.
- Kanada, R.M., Simionato, J.I., Arruda, R.F., Santin, S.M.O., Souza, M.C., and Silva, C.C. (2012). N-trans-feruloyltyramine and flavonol glycosides from the leaves of *Solanum sordidum*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22(3), 502-506.
- Kang, U., Ryu, S.M., Lee, D., and Seo, E.K. (2018). Chemical constituents of the leaves of *Brassica oleracea* var. *acephala*. *Chemistry of Natural Compounds*, 54(5), 1023-1026.
- Kapoor, B.B.S., Khatri, J.S., Bhumika, and Ranga, P. (2004). New source of ascorbic acid. *Journal of Phytochemical Research*, 17(1), 111-112.
- Kara, H. (2015). Laksatifler ve pürgeatifler. *Güncel Gastroenteroloji*, 19(1), 30-33.
- Karawya, M.S., Balbaa, S.I., and Afifi, M.S. (1971). Investigation of the carbohydrate contents of certain mucilaginous plants. *Planta Medica*, 20(1), 14-23.
- Kawasaki, Y., Tamaki, H., Nunoshiba, T., and Nishioka, K. (1988). Antimutagenic activity of eggplant (*Solanum melongena* L.) extract. *Mutation Research*, 203(5), 375-376.
- Kelly, S.M., Sanowski, R.A., Foutch, P.G., Bellapravalu, S., and Haynes, W.C. (1986). A prospective comparison of anoscopy and fiberendoscopy in detecting anal lesions. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 8(6), 658-660.

- Khanam, S., and Sultana, R. (2012). Isolation of β -sitosterol & stigmasterol as active immunomodulatory constituents from fruits of *Solanum xanthocarpum* (Solanaceae). *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(4), 1057-1060.
- Kiuchi, T., Asakura, K., Nakano, M., and Omae, K. (2017). Bidet toilet use and incidence of hemorrhoids or urogenital infections: a one-year follow-up web survey. *Preventive Medicine*, 6, 121-125.
- Koliani-Pace, J., and Lacy, B.E. (2017). Update on the Management of Chronic Constipation. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 15(1), 126-134.
- Kraemer, M., Kara, D., Rzepisko, M., and Sayfan, J. (2015). A simple tool to evaluate common disorders: validation of a "proctological symptom scale". *International Journal of Colorectal Disease*, 30(5), 679-682.
- Krawisz, J.E., Sharon, P., and Stenson, W.F. (1984). Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. Assessment of inflammation in rat and hamster models. *Gastroenterology*, 87(6), 1344-1350.
- Kritchevsky, D., Tepper, S.A., and Story, J.A. (1975). Influence of an eggplant (*Solanum melongena*) preparation on cholesterol metabolism in rats). *Experimentelle Pathologie (Jena)*, 10(3-4), 180-183.
- Kwon, Y.I., Apostolidis, E., and Shetty, K. (2008). In vitro studies of eggplant (*Solanum melongena*) phenolics as inhibitors of key enzymes relevant for type 2 diabetes and hypertension. *Bioresource Technology*, 99(8), 2981-2988.
- Lang, L. (2008). The Food and Drug Administration approves lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology*, 135(1), 7.
- Lee, S.J., and Lim, K.T. (2006). 150 kDa glycoprotein isolated from *Solanum nigrum* Linne stimulates caspase-3 activation and reduces inducible nitric oxide production in HCT-116 cells. *Toxicology in Vitro*, 20(7), 1088-1097.
- Lee, Y.M., Jeong, H.J., Na, H.J., Ku, J.Y., Kim, D.K., Moon, G., Chae, H.J., Kim, H.R., and Kim, H.M. (2001). Inhibition of immunologic and nonimmunologic stimulation-mediated anaphylactic reactions by water extract of white eggplant (*Solanum melongena*). *Pharmacological Research*, 43(4), 405-409.
- Leff, E. (1987). Hemorrhoids: current approaches to an ancient problem. *Postgraduate Medicine*, 82(7), 95-101.
- Lembo, A., and Camilleri, M. (2003). Chronic constipation. *The New England Journal of Medicine*, 349(14), 1360-1368.
- Lestar, B., Penninckx, F., and Kerremans, R. (1989). The composition of anal basal pressure. An *in vivo* and *in vitro* study in man. *International Journal of Colorectal Disease*, 4(2), 118-122.
- Li, X., Grand, L., Pouleriguen, T., Queneau, Y., Da Silva, P., Rahbé, Y., Poëssel, J.L., and Moebs-Sanchez, S. (2016). Synthesis of new dicinnamoyl 4-deoxy quinic acid and methyl ester derivatives and evaluation of the toxicity against the pea aphid *Acyrtosiphon pisum*. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(8), 2487-2497.

- Lin, C.N., Lu, C.M., Cheng, M.K., Gan, K.H., and Won, S.J. (1990). The cytotoxic principles of *Solanum incanum*. *Journal of Natural Products*, 53(2), 513-516.
- Lin, Y.L., Wang, W.Y., Kuo, Y.H., and Chen, C.F. (2000). Nonsteroidal constituents from *Solanum incanum* L. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 47(1), 247-251.
- Loder, P.B., Kamm, M.A., Nicholls, R.J., and Philips, R.K. (1994). Haemorrhoids: pathology, pathophysiology and etiology. *British Journal of Surgery*, 81(7), 946-954.
- Lohsiriwat, V. (2012). Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. *World Journal of Gastroenterology*, 18(17), 2009-2017.
- Lohsiriwat, V. (2017). Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of Hemorrhoids. In Ratto C., Parello A., Litta F. (Eds.) *Hemorrhoids-Coloproctology* (pp. 9-17). Cham: Springer.
- Longo, A. (1988). *Treatment of hemorrhoid disease by reduction of mucosa and hemorrhoidal prolapse with a circular suturing device: a new procedure*. 6th World Congress Endoscopic Surgery, Italy, 777-784.
- Lopez-Gresa, M.P., Lison, P., Kim, H.K., Choi, Y.H., Verpoorte, R., Rodrigo, I., Conejero, V., and Belles, J.M. (2012). Metabolic fingerprinting of Tomato Mosaic Virus infected *Solanum lycopersicum*. *Journal of Plant Physiology*, 169(16), 1586-1596.
- Lord, A.C., Shaw, A., and Pucher, P.H. (2018). Classification of hemorrhoidal disease and impact on the choice of treatment. In Ratto, C. (Ed.), *Hemorrhoids-Coloproctology* (Vol. 2, pp. 19-34). Italy: Springer.
- Lozes, A., and Boccalon, H. (1984). Double blind study of *Ruscus* extract: venous plethysmographic results in man. *International Angiology*, 3, 95-98.
- Lu, Y., Luo, J., and Kong, L. (2011). Steroidal alkaloid saponins and steroidal saponins from *Solanum surattense*. *Phytochemistry*, 72 (7), 668-673.
- Lu, Y.Y., Luo, J.G., and Kong, L.Y. (2011). Chemical Constituents from *Solanum torvum*. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 9, 30-32.
- Lunniss, P.J., and Mann, C.V. (2004). Classification of internal haemorrhoids: a discussion paper. *Colorectal Disease*, 6(4), 226-232.
- Lyseng-Williamson, K.A., and Perry, C.M. (2003). Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs*, 63(1), 71-100.
- MacKay, D. (2001). Hemorrhoids and varicose veins: a review of treatment options. *Alternative Medicine Review*, 6(2), 126-140.
- MacRae, H.M., and McLeod, R.S. (1997). Comparison of hemorrhoidal treatments: a meta-analysis. *Canadian Journal of Surgery*, 40(1), 14-17.

- Mans, D.R., Toelsie, J., Mohan, S., Jurgens, S., Muhringen, M., Illes, S., Macnack, R., and Bipat, R. (2004). Spasmogenic effect of a *Solanum melongena* leaf extract on guinea pig tracheal chains and its possible mechanism(s). *Journal of Ethnopharmacology*, 95(2-3), 329-333.
- Matu, E.N. (2008). *Solanum incanum* L. In Schmelzer, G.H. and Gurib-Fakim, A. (Eds.), *Plant Resources of Tropical Africa 2 (1): Medicinal Plants* (pp. 525-528). Wageningen, Netherlands Backhuys Publishers.
- Maurya, A., Gupta, S., Negi, S., and Srivastava, S.K. (2009). pH-Zonerefining centrifugal partition chromatography for preparative isolation and purification of steroidal glycoalkaloids from *Solanum xanthocarpum*. *Journal of Separation Science*, 32(2009), 3126-3132.
- Miligan, E.T.C., Naunton-Morgan, C., and Jones, L. (1937). Surgical anatomy of the anal canal, and the operative treatment of haemorrhoids. *Lancet*, 230(5959), 1119-1124.
- Morgado, P.J., Suarez, J.A., Gomez, L.G., and Morgado, P.J., Jr. (1988). Histoclinical basis for a new classification of hemorrhoidal disease. *Diseases of the Colon and Rectum*, 31(6), 474-480.
- Morinaga, K., Hasuda, K., and Ikeda, T. (1995). A novel therapy for internal hemorrhoids: ligation of the hemorrhoidal artery with a newly devised instrument (Moricorn) in conjunction with a Doppler flowmeter. *The American Journal of Gastroenterology*, 90(4), 610-613.
- Mosavat, S.H., Ghahramani, L., Sobhani, Z., Haghighi, E.R., and Heydari, M. (2015). Topical *Allium ampeloprasum* subsp *iranicum* (Leek) extract cream in patients with symptomatic hemorrhoids: a pilot randomized and controlled clinical trial. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 20(2), 132-136.
- Mutalik, S., Paridhavi, K., Rao, C.M., and Udupa, N. (2003). Antipyretic and analgesic effect of leaves of *Solanum melongena* Linn. in rodents. *Indian Journal of Pharmacology*, 35(5), 312-315.
- Narendra, S.C., Chalise, J.P., Magnusson, M., and Uppugundri, S. (2015). Local but not systemic administration of uridine prevents development of antigen-induced arthritis. *PloS One*, 10(10), 141863.
- Navarre, D.A., and Brown, C.R. (2015). Phytonutrient content of *Solanum sisymbriifolium* Lam. berries. *Journal of Food Composition and Analysis*, 44, 73-79.
- Naveed, M., Hejazi, V., Abbas, M., Kamboh, A.A., Khan, G.J., Shumzaid, M., Ahmad, F., Babazadeh, D., FangFang, X., Modarresi-Ghazani, F., WenHua, L., and XiaoHui, Z. (2018). Chlorogenic acid (CGA): a pharmacological review and call for further research. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 67-74.
- Nisar, P.J., and Scholefield, J.H. (2003). Managing haemorrhoids. *British Medical Journal*, 327(7419), 847-851.
- Nishiki, K., Nishinaga, K., Kudoh, D., and Iwai, K. (1988). Croton oil induced hemorrhoid model in rat: comparison of anti-inflammatory activity of diflucortolone valerate with other glucocorticoids. *Folia Pharmacologica Japonica*, 92(4), 215-225.

- Noda, Y., Kneyuki, T., Igarashi, K., Mori, A., and Packer, L. (2000). Antioxidant activity of nasunin, an anthocyanin in eggplant peels. *Toxicology*, 148(2-3), 119-123.
- O'Boyle, C.A. (1992). Assessment of quality of life in surgery. *British Journal of Surgery*, 79(5), 395-398.
- Ohtsuki, T., Miyagawa, T., Koyano, T., Kowithayakorn, T., and Ishibashi, M. (2010). Isolation and structure elucidation of flavonoid glycosides from *Solanum verbascifolium*. *Phytochemistry Letters*, 3(2), 88-92.
- Ono, M., Uenosono, Y., Umaoka, H., Shiono, Y., Ikeda, T., Okawa, M., Kinjo, J., Yoshimitsu, H., and Nohara, T. (2009). Five new steroidal glycosides from the stems of *Solanum sodomaeum*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 57(2009), 759-763.
- Paksoy, M.Y., Selvi, S., and Savran, A. (2016). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Ulukışla (Niğde-Turkey). *Journal of Herbal Medicine*, 6(1), 42-48.
- Pereira, A.C., Oliveira, D.F., Silva, G.H., Figueiredo, H.C.P., Cavalheiro, A.J., Carvalho, D.A., Souza, L.P., and Chalfoun, S.M. (2008). Identification of the antimicrobial substances produced by *Solanum palinacanthum* (Solanaceae). *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 80(3), 427-432.
- Perera, N., Liolitsa, D., Iype, S., Croxford, A., Yassin, M., Lang, P., Ukaegbu, O., and van Issum, C. (2012). Phlebotonics for haemorrhoids. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, CD004322.
- Perrotti, P., Antropoli, C., Molino, D., De Stefano, G., and Antropoli, M. (2001). Conservative treatment of acute thrombosed external hemorrhoids with topical nifedipine. *Diseases of the Colon & Rectum*, 44(3), 405-409.
- Petticrew, M., Rodgers, M., and Booth, A. (2001). Effectiveness of laxatives in adults. *International Journal for Quality in Health Care*, 10(4), 268-273.
- Pinto, F.C.L., Uchoa, D.E.A., Silveira, E.R., Pessoa, O.D.L., and Braz-Filho, R. (2011). Glicoalcaloides antifúngicos, flavonoides e outros constituintes químicos de *Solanum asperum*. *Química Nova*, 34(2), 284-288.
- Poskus, T., Buzinskiene, D., Drasutiene, G., Samalavicius, N.E., Barkus, A., Barisauskiene, A., Tutkuvienė, J., Sakalauskaite, I., Drasutis, J., Jasulaitis, A., and Jakaitiene, A. (2014). Haemorrhoids and anal fissures during pregnancy and after childbirth: a prospective cohort study. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 121(13), 1666-1671.
- Prasad, G.C., Prakash, V., Tandon, A.K., and Deshpande, P.J. (1976). Studies on ethiopatogenesis of hemorrhoids. *American Journal of Proctology*, 27, 33-41.
- Pretsch, E., Clerc, T., Seibl, J., and Simon, W. (1976). ¹³C-NMR-Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden. (Vol. 15). Berlin: Springer, 154.

- Pucher, P.H., Qurashi, M., Howell, A.M., Faiz, O., Ziprin, P., Darzi, A., and Sodergren, M.H. (2015). Development and validation of a symptom-based severity score for haemorrhoidal disease: the Sodergren score. *Colorectal Disease*, 17(7), 612-618.
- Punchard, N.A., Greenfield, S.M., and Thompson, R.P. (1992). Mechanism of action of 5-aminosalicylic acid. *Mediators of Inflammation*, 1(3), 151-165.
- Qin, X.J., Lunga, P.K., Zhao, Y.L., Liu, Y.P., and Luo, X.D. (2016). Chemical constituents of *Solanum coagulans* and their antimicrobial activities. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 14(4), 308-312.
- Radwan, M.M., Badawy, A., Zayed, R., Hassanin, H., Elsohly, M.A., and Ahmed, S.A. (2015). Cytotoxic flavone glycosides from *Solanum elaeagnifolium*. *Medicinal Chemistry Research*, 24(3), 1326-1330.
- Rashed, K., Sahuc, M.E., Deloison, G., Calland, N., Brodin, P., Rouillé, Y., and Séron, K. (2014). Potent antiviral activity of *Solanum rantonnetii* and the isolated compounds against hepatitis C virus *in vitro*. *Journal of Functional Foods*, 11, 185-191.
- Ren, Y., Shen, L., and Dai, S. (2009). Studies on flavonoids and amides from herbs of *Solanum lyratum*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 34(6), 721-723.
- Ripperger, H., Schreiber, K., and Budzikiewicz, H. (1967). Isolation of neochlorogenin and puniculogenin from *Solanum paniculatum* L. *Chemische Berichte*, 100(5), 1741-1752.
- Riss, S., Weiser, F.A., Schwameis, K., Riss, T., Mittlböck, M., Steiner, G., and Stift, A. (2012). The prevalence of hemorrhoids in adults. *International Journal of Colorectal Disease*, 27, 215-220.
- Rojas-Padilla, C.R., Vazquez-Villalobos, V.J., Vital, C.E., Rojas, J.C., Rios, N.H., Lujan, A.P., Ninaquispe, V.P., and Espinoza, M.S. (2018). Phenolic compounds in native potato (*Solanum tuberosum* L.) cooking water, with potential antioxidant activity. *Food Science and Technology*, 39(1), 66-71.
- Sabudak, T., Kaya, O., and Cukurova, E. (2015). A new biflavonoid from *Solanum dulcamara* L. and investigation of anti-hyperglycaemic activity of its fruit extract. *Natural Product Research*, 29(4), 308-314.
- Sakai, Y., and Matsukuma, S. (2002). CD34+ stromal cells and hyalinized vascular changes in the anal fibroepithelial polyps. *Histopathology*, 41(3), 230-235.
- Sambo, H.S., Olatunde, A., and Kiyawa, A.S. (2016). Phytochemical, proximate and mineral analyses of *Solanum incanum* fruit. *International Journal of Chemical, Material and Environmental Research*, 3(1), 8-13.
- Sanchez, C., and Chinn, B.T. (2011). Hemorrhoids. *Clinical in Colon and Rectal Surgery*, 24(1), 5-13.
- Sato, Y., and Latham Jr, H.G. (1953). The isolation of diosgenin from *Solanum xanthocarpum*. *Journal of the American Chemical Society*, 75(23), 6067.

- Scaldaferri, F., Ingravalle, F., Zinicola, T., Holleran, G., and Gasbarrini, A. (2018). Medical Therapy of Hemorrhoidal Disease. In Gallo, G., Sacco, R., and Samalavicius, N.E. (Eds.), *Hemorrhoid* (Vol. 2, pp. 49-72). Italy: Springer.
- Schuurman, J.P., Borel Rinkes, I.H., and Go, P.M. (2012). Hemorrhoidal artery ligation procedure with or without Doppler transducer in grade II and III hemorrhoidal disease: a blinded randomized clinical trial. *Annals of Surgery*, 255(5), 840-845.
- Schwarz, A., Pinto, E., Haraguchi, M., Oliveira, C.A., Bernardi, M.M., and H.S., S. (2007). Phytochemical study of *Solanum lycocarpum* (St. Hil) unripe fruit and its effect on rat gestation. *Phytotherapy Research*, 21(2007), 1025-1028.
- Scondotto, G., De Fabritiis, A., Guastarobba, A., Amato, A.C., and Filippini, M. (1984). Use of a minor fibrinolytic drug (mesoglycan) in phlebitis. *Minerva Medica*, 75(28-29), 1733-1738.
- Sereno, A.B., Bampi, M., Dos Santos, I.E., Ferreira, S.M.R., Bertin, R.L., and Krüger, C.C.H. (2018). Mineral profile, carotenoids and composition of cocona (*Solanum sessiliflorum* Dunal), a wild Brazilian fruit. *Journal of Food Composition and Analysis*, 72, 32-38.
- Sevgi, E., and Kızılarıslan, Ç. (2013). Bir isim çok bitki Mayasıl Otu. *Avrasya Terim Dergisi*, 1(1), 17-29.
- Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., and Tanaka, T. (2001). Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in Central Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology*, 75, 95-115.
- Shanker, K., Gupta, S., Srivastava, P., Srivastava, S.K., Singh, S.C., and Gupta, M.M. (2011). Simultaneous determination of three steroidal glycoalkaloids in *Solanum xanthocarpum* by high performance thin layer chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 54(3), 497-502.
- Shen, G., Van Kiem, P., Cai, X.F., Li, G., Dat, N.T., Choi, Y.A., Lee, Y.M., Park, Y.K., and Kim, Y.H. (2005). Solanoflavone, a new biflavonol glycoside from *Solanum melongena*: seeking for anti-inflammatory components. *Archives of Pharmacal Research*, 28(6), 657-659.
- Shu, W., Zhou, G., and Ye, W. (2011). Chemical constituents of *Solanum torvum*. *Zhongcaoyao*, 42(3), 424-427.
- Shukla, A., Rasik, A.M., and Dhawan, B.N. (1999). Asiaticoside-induced elevation of antioxidant levels in healing wounds. *Phytotherapy Research*, 13(1), 50-54.
- Shum, O.L., and Chiu, K.W. (1991). Hypotensive action of *Solanum melongena* on normotensive rats. *Phytotherapy Research*, 5(2), 76-81.
- Silva, M.E., Santos, R.C., O'Leary, M.C., and Santos, R.S. (1999). Effect of aubergine (*Solanum melongena*) on serum and hepatic cholesterol and trygliserides in rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 42(3), 339-342.
- Silva, T.M.S., Braz-Filho, R., Carvalho, M.G., and Agra, M.F. (2002). Flavonoids and an alkamide from *Solanum paludosum* Moric. *Biochemical Systematics and Ecology*, 30, 479-481.

- Silva, T.M.S., Carvalho, M.G., and Braz-Filho, R. (2003). Ocorrência de flavonas, flavonóis e seus glicosídeos em espécies do gênero *Solanum* (Solanaceae). *Química Nova*, 26, 517.
- Silva, T.M.S., Carvalho, M.G., and Braz-Filho, R. (2009). Estudo espectroscópico em elucidação estrutural de flavonoides de *Solanum jabrense* Agra & Nee e *S. paludosum* Moric. . *Química Nova*, 32, 1119.
- Silva, T.M.S., Nascimento, R.J.B., Câmara, C.A., Castro, R.N., Braz-Filho, R., Agra, M.F., and Carvalho, M.G. (2004). Distribution of flavonoids and N-transcaffeoyl-tyramine in *Solanum* subg. *leptostemonum*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 32(5), 513-516.
- Simaratanamongkol, A., Umehara, K., Niki, H., Noguchi, H., and Panichayupakaranant, P. (2014). Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitory activity of *Solanum torvum* and isolation of a novel methyl salicylate glycoside. *Journal of Functional Foods*, 11, 557-562.
- Sneider, E.B., and Maykel, J.A. (2010). Diagnosis and management of symptomatic hemorrhoids. *Surgical Clinics of North America*, 90(1), 17-32.
- Soltis, D.E., and Soltis, P.S. (1997). Phylogenetic relationships and Saxifragaceae sensulato: a comparison of topologies on 18S rDNA and rbcL sequences. *American Journal of Botany*, 84(4), 504-522.
- State Administration of Traditional Chinese Medicine. (1999). *SATCM-Zhonghuabencao*. Shanghai: Shangai Science and Technology Publishing Company, 931-934.
- Sudheesh, S., Presannakumar, G., Vijayakumar, S., and Vijayalakshmi, N.R. (1997). Hypolipidemic effect of flavonoids from *Solanum melongena*. *Plant Foods for Human Nutrition*, 51(4), 321-330.
- Sudheesh, S., Sandhya, C., Saraj, K.A., and Vijayalakshmi, N.R. (1999). Antioxidant activity of flavonoids from *Solanum melongena*. *Phytotherapy Research*, 13, 393-396.
- Sukprasansap, M., Sridonpai, P., and Phiboonchaiyanan, P.P. (2019). Eggplant fruits protect against DNA damage and mutations. *Mutation Research*, 813, 39-45.
- Sun, J., Gu, Y.F., Su, X.Q., Li, M.M., Huo, H.X., Zhang, J., Zeng, K.W., Zhang, Q., Zhao, Y.F., Li, J., and Tu, P.F. (2014). Anti-inflammatory lignanamides from the roots of *Solanum melongena* L. *Fitoterapia*, 98, 110-116.
- Sun, L.X., Li, F.R., Wang, C.J., Li, W., Wang, M.W., and Bi, K.S. (2008). Isolation and identification of chemical constituents of *Solanum lyratum* Thunb. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University (Shenyang Yaoke Daxue Xuebao)*, 25(5), 364-366.
- Szopa, J., Wilczynski, G., Fiehn, O., Wenczel, A., and Willmitzer, L. (2001). Identification and quantification of catecholamines in potato plants (*Solanum tuberosum*) by GC-MS. *Phytochemistry*, 58(2), 315-320.

- Taherpour, A.A., Khodaei, M.M., Ameen, B.A.H., Ghaitouli, M., Mahdizadeh, N., Amjadian, H.R., and Larijani, K. (2017). Chemical composition analysis of the essential oil of *Solanum nigrum* L. by HS/SPME method and calculation of the biochemical coefficients of the components. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, 2372-2375.
- Tang, W.W., Liu, X.L., and Zeng, D.G. (2012). Natural products with bioactivity against *Plutella xylostella* L. isolated from *Solanum torvum* Swartz. *Acta Agriculturae Universitatis Jiangxiensis (Jiangxi Nongye Daxue Xuebao)*, 34, 483.
- Tanker, N., Koyuncu, M., and Coşkun, M. (2007). *Farmasötik Botanik-Solanaceae*. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 296-301.
- Tenni, R., Zanaboni, G., De Agostini, M.P., Rossi, A., Bendotti, C., and Cetta, G. (1988). Effect of the triterpenoid fraction of *Centella asiatica* on macromolecules of the connective matrix in human skin fibroblast cultures. *Italian Journal of Biochemistry*, 37(2), 69-77.
- Thomson, J.P.S., Leicester, R.J., and Smith, L.E. (1992). Haemorrhoids. In Henry, M.M. and Swash, M. (Eds.), *Coloproctology and the Pelvic Floor* (Vol. 2, pp. 373-393). Oxford: Butterworth Heinemann.
- Thomson, W.H. (1975). The nature of haemorrhoids. *British Journal of Surgery*, 62, 542-552.
- Tjandra, J.J., Tan, J.J., Lim, J.F., Murray-Green, C., Kennedy, M.L., and Lubowski, D.Z. (2007). Rectogesic (glyceryl trinitrate 0.2%) ointment relieves symptoms of haemorrhoids associated with high resting anal canal pressures. *Colorectal Disease*, 9(5), 457-463.
- Tomoda, M., Gonda, R., Shimizu, N., and Yamada, H. (1989). Plant mucilages. XLII. An anti-complementary mucilage from the leaves of *Malva sylvestris* var. *mauritiana*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 37(11), 3029-3032.
- Torres, M.C., Jorge, R.J., Ximenes, R.M., Alves, N.T., Santos, J.V., Marinho, A.D., Monteiro, H.S., Toyama, M.H., Braz-Filho, R., Silveira, E.R., and Pessoa, O.D. (2013). Solanidane and iminosolanidane alkaloids from *Solanum campaniforme*. *Phytochemistry*, 96, 457-464.
- Tournu, G., Abramowitz, L., Couffignal, C., Juguet, F., Senejoux, A., Berger, S., Wiart, A.L., Bernard, M., Provost, F., Pillant-Le Moul, H., Bouchard, D., Aubert, J.P., Group, G.S., and Group, M.-P.S. (2017). Prevalence of anal symptoms in general practice: a prospective study. *BMC Family Practice*, 18(1), 78.
- Tramonte, S.M., Brand, M.B., Mulrow, C.D., Amato, M.G., O'Keefe, M.E., and Ramirez, G. (1997). The treatment of chronic constipation in adults. A systematic review. *Journal of General Internal Medicine*, 12(1), 15-24.
- Trottier, M., Erebara, A., and Bozzo, P. (2012). Treating constipation during pregnancy. *Canadian Family Physician*, 58(8), 836-838.
- Tuan, N.H., Than, N.V., Thuan, N.D., Minh, C.V., and Kiem, P.V. (2008). A new C-methylflavonol from the leaves of *Solanum erianthum* D. Don. *Advances in Natural Sciences*, 9, 163-169.

- Tufano, A., Arturo, C., Cimino, E., Di Minno, M.N., Di Capua, M., Cerbone, A.M., and Di Minno, G. (2010). Mesoglycan: clinical evidences for use in vascular diseases. *International Journal of Vascular Medicine*, 2010, 390643.
- Tupkari, S.V., Saoji, A.N., and Deshmukh, V.K. (1972). Phytochemical study of *Solanum xanthocarpum*. *Planta Medica*, 22(2), 184-187.
- Usubillaga, A., Aziz, I., Tettamanzi, M.C., Waibel, R., and Achenbach, H. (1997). Steroidal alkaloids from *Solanum sycophanta*. *Phytochemistry*, 44(3), 537-543.
- Usubillaga, A., Paredes, A., Martinod, P., and Hidalgo, J. (1973). Alkaloids of *Solanum Ecuadorensis*. *Planta Medica*, 23(3), 286-289.
- Üstünes, L. (2016). Hemoroid. *Rx Media Pharma* ®, 09.11.2016, 001.
- Van Eck, J., and Snyder, A. (2006). *Eggplant (Solanum melongena L.)* (Vol. 343, pp. 439-447). New York: Humana Press-Springer.
- Varshney, I.P., and Sharma, S.C. (1965). Saponins and sapogenins-XXIX: The sapogenin of *Solanum nigrum* L. berries. *Phytochemistry*, 4(6), 967-968.
- Varut, L. (2012). Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World Journal of Gastroenterology*, 18(17), 2009-2017.
- Vázquez, A., Ferreira, F., Moyna, P., and Kenne, L. (1999). Structural elucidation of glycosides from *Solanum amygdalifolium*. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 10(4), 194-197.
- Vieira Junior, G.M., Rocha, C.Q., Rodrigues, T.S., Lima, C.K.H., and Vilegas, W. (2015). New steroidal saponins and antiulcer activity from *Solanum paniculatum* L. . *Food Chemistry*, 186, 160-167.
- Vohora, S.B., Kumar, I., and Khan, M.S.Y. (1984). Effect of alkaloids of *Solanum melongena* on the central nervous system. *Journal of Ethnopharmacology*, 11(3), 331-336.
- Warrier, P.K., Nambiar, W.P.K., and Rammanacutty, C. (1996). *Indian Medicinal Plants. Madras (India): a compendium of 500 species by Orient Logman*. India: Orient Blackswan, 1-379.
- Weissenberg, M. (2001). Isolation of solasodine and other steroidal alkaloids and sapogenins by direct hydrolysis-extraction of *Solanum* plants or glycosides therefrom. *Phytochemistry*, 58(3), 501-508.
- Welling, D.R., Wolff, B.G., and Dozois, R.R. (1988). Piles of defeat Napoleon at Waterloo. *Diseases of the Colon & Rectum*, 31(4), 303-305.
- Whittle, B.A. (1964). The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and nonnarcotic analgesics. *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, 22(2), 246-253.
- Wu, D., Chen, G.Y., Han, C.R., Liu, W.J., and Yang, H.Z. (2012). Chemical constituents from *Solanum nienkui*. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 43(6), 1068-1070.

- Yamaguchi, S., Matsumoto, K., Koyama, M., Tian, S., Watanabe, M., Takahashi, A., Miyatake, K., and Nakamura, K. (2019). Antihypertensive effects of orally administered eggplant (*Solanum melongena*) rich in acetylcholine on spontaneously hypertensive rats. *Food Chemistry*, 276, 376-382.
- Yang, J.Z., Guo, G.M., Zhou, L.X., and Ding, Y. (2002). Studies on chemical constituent of *Solanum lyratum*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 27(1), 42-43.
- Yang, L., Feng, F., and Gao, Y. (2009). Chemical constituents from herb of *Solanum lyratum*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 34(14), 1805-1808.
- Yazgan, A., and Aker, M. (1993). Tokat koşullarında tonifruit hormonunun bazı önemli patlıcan (*Solanum melongena* L.) çeşitlerinin verim ve erkenliği üzerinde araştırmalar. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 10(1993), 9-19.
- Yazıcıoğlu, A., and Tuzlacı, E. (1995). Folk medicinal plants of Trabzon (Turkey). *Marmara Üniversitesi Eczacılık Dergisi*, 11(1-2), 333-342.
- Yeşilada, E., and Küpeli, E. (2002). *Berberis crataegina* DC. root exhibits potent anti-inflammatory, analgesic and febrifuge effects in mice and rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 79(2), 237-248.
- Yeung, T.M., and D'Souza, N.D. (2013). Quality analysis of patient information on surgical treatment of haemorrhoids on the internet. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 95(5), 341-344.
- Yoshikawa, K., Inagaki, K., Terashita, T., Shishiyama, J., Kuo, S., and Shankel, D.M. (1996). Antimutagenic activity of extracts from Japanese eggplant. *Mutation Research*, 371(1-2), 65-71.
- Yoshikawa, M., Nakamura, S., Ozaki, K., Kumahara, A., Morikawa, T., and Matsuda, H. (2007). Structures of steroidal alkaloid oligoglycosides, robeneosides A and B, and antidiabetogenic constituents from the Brazilian medicinal plant *Solanum lycocarpum*. *Journal of Natural Products*, 70(2007), 210-214.
- Yuan, P.L., Wang, X.P., Jin, B.L., Yang, Y.F., Chen, K.X., Jia, Q., and Li, Y.M. (2016). Sesquiterpenes with immunosuppressive effect from the stems of *Solanum torvum*. *Phytochemistry Letters*, 17, 126-130.
- Zadra, M., Piana, M., Brum, T.F., Boligon, A.A., Freitas, R.B., Machado, M.M., Stefanello, S.T., Soares, F.A., and Athayde, M.L. (2012). Antioxidant Activity and phytochemical composition of the leaves of *Solanum guaraniticum* A. St.-Hil. *Molecules*, 17(11), 12560-12574.
- Zhang, D.W., Li, G.H., Yu, Q.Y., and Dai, S.J. (2010). New anti-inflammatory 4-hydroxyisoflavans from *Solanum lyratum*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 58(6), 840-842.
- Zhou, X., He, X., Wang, G., Gao, H., Zhou, G., Ye, W., and Yao, X. (2006). Steroidal saponins from *Solanum nigrum*. *Journal of Natural Products*, 69(8), 1158-1163.
- Zimmermann, J., Schlegelmilch, R., Mazur, D., Seiler, D., and Vens-Cappell, B. (2007). Proof of systemic safety of a lidocaine ointment in the treatment of patients with anorectal pain. *Arzneimittelforschung*, 57(1), 12-19.

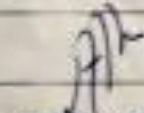
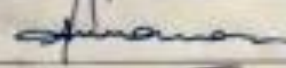
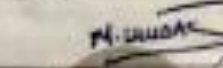
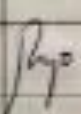
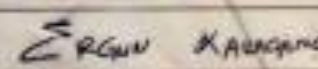
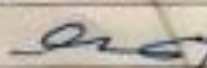
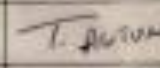
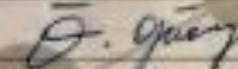




EK-1. Deney hayvanları yerel etik kurul onay formu

KOBAY  **KOBAY Deney Hayvanları Laboratuvarı Satış ve Servis**
10538 21. CA. 525. Sk. No:2/2 Yenimahalle Anıt
Tel & Fax: 0312 310 1063
www.kobay.com

KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURULU BAŞVURU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	Protokol Numarası	176
	Protokol Adı	HALK ARABİNDİ HEMORROİDE KARŞI KULLANILAN BİTKİLERİ ÜZERİNDEN FARMAKOGNÖZİK ARAŞTIRMALAR
	Başvuru Tarihi	22.05.2018
	Başvuru Araştırmacı Adı-Unvanı	Doç. Dr. Uluk KOCA-ÇALIŞKAN
	Başvuru Araştırmacı Çalıştığı Kurum	Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
	Yardımcı Araştırmacılar	Prof. Dr. Esra AKKOL Doç. Dr. Beyhan CENGİZ Arg. Gör. Ceylan AKA
KARAR BİLGİLERİ	Onay Numarası	176
	Onay Tarihi	28.04.2018
	Çalışılacak Hayvan Türü ve Sayısı	İkbal: fare – 30 Adet Wistar rat – 139 Adet
	Onay Bilgileri	Proje amaç, gereklilik, yaklaşımları ve yöntemlerinden incelenmiş ve çalışmaların gerçekleştirilmesinde Etik sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.
KOBAY DHL A.Ş. YEREL ETİK KURUL ÜYELERİ	Etik Kurul Başkanı Veteriner Hekim A. Yılmaz BUĞDAYCI AÇIKKOL	
	Etik Kurul Üyesi Veteriner Hekim Saliha SALAR	
	Etik Kurul Üyesi Doç. Dr. M. Orhan ULUDAĞ	
	Etik Kurul Üyesi Dr. Buğra Adil BUYRUKÇU	
	Etik Kurul Üyesi Dr. Can KOŞAL	
	Etik Kurul Üyesi Veteriner Hekim Ergun KARAGENCİ	
	Etik Kurul Üyesi Veteriner Sağlık Teknikeri Ulaş SAÇINTI	
	Etik Kurul Üyesi Turgut ALTUN	
	Etik Kurul Üyesi Oğuz GÜZEL	



EK-2. Deney hayvanları yerel etik kurul onay formu düzeltme dilekçesi

KOBAY
Deney Hayvanları Laboratuvarı

Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Sanayi ve Ticaret A.Ş.
İzmir 21. Cadde 520. Sokak 2/2
Yenişehir/İzmir
Tic Sic No: 256108
Vergi No: 394 10 94

25.05.2016

SN. Ufuk KOÇA ÇALIŞKAN;

176 Protokol numaralı etik kurul onay formunda başvuru ve onay tarihleri hatalı yazılmış olup başvuru tarihi: 28.04.2016 ve onay tarihi: 22.05.2016 şeklindedir.

**KOBAY DENEY HAYVANLARI
LABORATUVARI SAN. VE TİC. A.Ş.**
İzmir Org. San. Böl. 21. Cadde 520. Sokak 2/2
Tel-Fax: 0342 394 7034 - Yenişehir/İZMİR
Ülke: T.C. - Vergi Sic. No: 256108
www.kobay.com.tr - bilgi@kobay.com.tr
Mersis No: 0342 0534 1440 0010

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : DÖNMEZ, Ceylan
 Uyruğu : T. C.
 Doğum tarihi ve yeri : 02.06.1990-Konya
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0 (312) 202 31 95
 Fax : 0 (312) 202 37 10
 e-mail : akaceylan@gmail.com
 ceylanaka@gazi.edu.tr



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakognozi Anabilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2012
Lise	Aksaray (Şehit Pilot Hamza Gümüşsoy) Fen Lisesi	2007

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2013-Devam ediyor	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Araştırma Görevlisi
2012-2013	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	Araştırma Görevlisi

Yabancı Dil

İngilizce

Projelerde Yaptığı Görevler:

- Halk Arasında Hemoroide Karşı Kullanılan Bitkilerin Biyolojik Aktivite Yönlendirmeli Farmakognozik Araştırmalar, **Proje no: BAP-02/2016-03**, (Proje tutarı: 18.583TL) **Proje Araştırmacısı**. (2016-2019)

ESERLER

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

A1. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, YILMAZ İSMET, TAŞLIDERE ASLI, YALÇIN FUNDA NURAY, **AKA CEYLAN**, ŞEKEROĞLU NAZIM (2018). *Cuscuta arvensis* Beyr “Dodder”: *in vivo* Hepatoprotective Effects Against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Journal of Medicinal Food*, 21(6), 625-631.

A2. **AKA CEYLAN**, KOCA ÇALIŞKAN UFUK, BAYKARA FATMA, ŞEKEROĞLU NAZIM (2017). Pharmacopoeia Analysis of *Citrus aurantium* L. ssp. amara ENGL. and it's fixed oil content. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 51(3), 458-462.

A3. YALDIZ GÜLSÜM, KOCA ÇALIŞKAN UFUK, **AKA CEYLAN** (2017). *In Vitro* Screening of Natural Drug Potentials for Mass Production. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 45(1), 292-300.

A4. BALABAN HATİCE YASEMİN, **AKA CEYLAN**, KOCA ÇALIŞKAN UFUK (2017). Liver Immunology and Herbal Treatment. *World Journal of Hepatology*, 9(17), 757-770.

A5. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, **AKA CEYLAN**, ÖZ MEHMET GÖKER (2017). Plants Used in Anatolian Traditional Medicine for the Treatment of Hemorrhoid. *Records of Natural Products*, 11(3), 235-250.

A6. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, **AKA CEYLAN**, BOR EMRAH (2017). Melatonin in Plants and Nutrition. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(1), 75-83.

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan bildiriler

Bildiri kitabında (Proceedings) basılan sözlü bildiriler:

B1. **AKA DÖNMEZ CEYLAN**, BOYACIOĞLU ÖZGE, KORKUSUZ PETEK, KOCA ÇALIŞKAN UFUK, (2019). From a Traditional Remedy to Modern therapy; *in vivo* Antihemorrhoidal Study of *Malva sylvestris* L. *The Fifth International Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants*, 24-26 Nisan 2019, Nevşehir-TÜRKİYE, 260-265.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan sözlü bildirileri:

B2. AKA CEYLAN, KOCA ÇALIŞKAN UFUK (2018). A Traditional Remedy *Rubus sanctus* Schreber Roots Against Hemorrhoid- *in vivo*, *4th The Fourth International Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants (MESMAP-4)*, 18-22 Nisan, 2018, Antalya-TÜRKİYE.

B3. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN (2018). Turkish Folk Medicine “Mayasıl Otu -*Ajuga chamaepitys* (L.) Schreb.” Against Hemorrhoidal Diseases, *1st International Traditional and Complementary Medicine Congress*, 19-22 Nisan, 2018, İstanbul-TÜRKİYE

B4. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN (2018). Evidence-Based Research on Antihemorrhoidal Activity of Eggplant *in vivo*. *7th International Phytocosmetics and Phytotherapy Congress (IPPC)*, 18-20 Haziran 2018, Dublin-İRLANDA.

B5. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, ALTINKAYNAK CEVAHİR, DÖNMEZ CEYLAN, ERUYGUR NURANİYE, ÖZDEMİR NALAN (2018). Synthesis and Evaluation of Copper-Sericin Hybrid Nanoflowers: Novel Products for Drug and Dermocosmetic Industry with Enhanced Enzyme Inhibitory Features. *2.Uluslararası Kozmetik Kongresi*, 28-30 Ekim, Antalya- TÜRKİYE.

B6. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN (2017). Turkish Folk Medicine Based Drugs Used for Healing Haemorrhoid. *The Second Japan – Turkey International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 11-12 Eylül 2017, Trabzon-TÜRKİYE.

B7. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, ÖZDEMİR NALAN, ALTINKAYNAK CEVAHİR, AKA CEYLAN (2017). Novel Nanobiocatalyst of Hybrid Nanoflowers Comprising Medicinal Plant Extracts for Potential Applications in Medicine and Cosmetics. *6th International Phytocosmetics and Phytotherapy Congress (IPPC-Brazil)*, 27-29 Kasım 2017, Sao Paulo-BREZİLYA.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan poster bildirileri:

B8. DÖNMEZ CEYLAN, ALTINKAYNAK CEVAHİR, ŞENOL FATMA SEZER, ERDOĞAN-ORHAN İLKAY, ÖZDEMİR NALAN DURBİLMEZ GÖKŞEN DİLŞAT, KOCA ÇALIŞKAN UFUK (2018). Self-Assembled Hybrid Nanoflowers with Selected Medicinal Plant Extracts: for Increased Tyrosinase Inhibitory Potential. *2.Uluslararası Kozmetik Kongresi*, 28-30 Ekim 2018, Antalya- TÜRKİYE

B9. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN, ERUYGUR NURANİYE (2017). Acetylcholine, and Butyrylcholine Esterase Inhibition of Selected Plants. *6th International Phytocosmetics and Phytotherapy Congress (IPPC-Brazil)*, 27-29 Kasım 2017, Sao Paulo-BREZİLYA.

B10. AKA CEYLAN, ERUYGUR NURANİYE, KOCA ÇALIŞKAN UFUK (2017). Screening of Selected Plant Extracts, Fatty Oils and Volatile Oils for Their Neurodegenerative Disorders. *2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS-2017)*, 11-13 Ekim 2017, Ankara-TÜRKİYE.

B11. AKA CEYLAN, KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKKOL ESRA (2017). Preliminary Search for Capillary Permeability Effects of Selected Medicinal Plants *Ajuga chamaepitys*, *Phlomis grandiflora* and *Bongardia chrysogonum*. *I. Uluslararası Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Kongresi (TABKON)*, 10-12 Mayıs 2017, Konya-TÜRKİYE.

B12. ÜSTÜN ALKAN FULYA, BAKIREL TÜLAY, ANLAŞ FATMA CEREN, KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN (2017). Cytotoxic Evaluation and Antioxidant Activities of Selected Medicinal Plants in Anatolia. *3rd Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants- MESMAP-2017*, 13-16 Nisan 2017, Girne-KKTC.

B13. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN (2017). Antihaemorrhoidal Plants in Turkey. *3rd Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants- MESMAP-2017*, 13-16 Nisan 2017, Girne-KKTC.

B14. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN, ANLAŞ FATMA CEREN, ÜSTÜN ALKAN FULYA, ÜSTÜNER OYA (2017). The Antioxidant and Proliferative Activities of Different Extracts from Some Medicinal Plants on Mouse Fibroblast Cells. *3rd Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants- MESMAP-2017*, 13-16 Nisan 2017, Girne-KKTC.

B15. AKA CEYLAN, BAYKARA FATMA, ŞİMŞEK MEHMET, KOCA ÇALIŞKAN UFUK (2017). Pharmacopoeia Analysis of *Citrus aurantium* L. ssp. *amara* Engl. and It's Fixed Oil Content. *3rd Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants- MESMAP-2017*, 13-16 Nisan 2017, Girne-KKTC.

B16. AKA CEYLAN, ŞİMŞEK MEHMET, KOCA ÇALIŞKAN UFUK (2016). Physico Chemical Characteristics and Chromatographic Analysis of the Seed Oil of *Citrus aurantium* L. ssp. *amara* ENGL. *IUPAC- ISCNP-29 & ICOB-9*, 24-27 Eylül 2016, İzmir-TÜRKİYE.

B17. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, YILMAZ İSMET, ÇETİN ASLI, ŞEKEROĞLU NAZIM, AKA CEYLAN, YALÇIN FUNDA NURAY (2016). From Tradition to Evidence Based Medicine an Example of Turkish Folk Medicine İKŞUT. *Learning from Nature, learning from our Ancestors; from tradition to evidence based medicines*, 14-15 Nisan 2016, Leiden-HOLLANDA.

B18. YALDIZ GÜLSÜM, AKA CEYLAN, KOCA ÇALIŞKAN UFUK (2015). In Vitro Screening of Natural Drug Potentials for Mass Production. *1st International Gazi Pharma Symposium Series*, 12-15 Kasım 2015, Antalya-TÜRKİYE.

B19. BAĞCI ÖZLEM, AKA CEYLAN, KOCA ÇALIŞKAN UFUK (2015). Pre-Monograph Analysis of *Nigella sativa*, *11th International Symposium on Pharmaceutical Sciences (ISOPS11)*, 9-12 Haziran 2015, Ankara-TÜRKİYE.

B20. AKA CEYLAN, BAYKARA FATMA, KOCA ÇALIŞKAN UFUK (2015). Pharmacopoeia Analysis of *Citrus aurantium* Grown in Turkey, *2nd Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants- MESMAP-2015*, 22-25 Nisan 2015, Antalya-TÜRKİYE.

B21. AKA CEYLAN, YALÇIN FUNDA NURAY, KOCA ÇALIŞKAN UFUK, ŞEKEROĞLU NAZIM (2015). Pre-Phytochemical Analysis and Radical Scavenging Activity of *Cuscuta arvensis* Beyr. Methanolic Extract, *2nd Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants- MESMAP-2015*, 22-25 Nisan 2015, Antalya-TÜRKİYE.

B22. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN, KORKMAZ GÜLTEN, KULAK MUHİTTİN, ŞEKEROĞLU NAZIM (2015). Chemical Profile Relation Between *Cuscuta arvensis* Beyr. and Its Hosts, *2nd Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants- MESMAP-2015*, 22-25 Nisan 2015, Antalya-TÜRKİYE.

B23. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN (2015). MELATONin PLANTS, *2nd Mediterranean Symposium on Medicinal and Aromatic Plants- MESMAP-2015*, 22-25 Nisan 2015, Antalya-TÜRKİYE.

B24. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN (2015). Performance-Enhancing Natural Foods[Performans Artırıcı Doğal Besinler], *Ist Multidisciplinary International Congress on Sports Education and Health Sciences 1st ICSEH -2015*, 1-3 Mayıs 2015, Sakarya-TÜRKİYE.

B25. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN (2015). Doğal Performans Artırıcılar, *Türkiye Doğal Beslenme ve Sağlıklı Yaşam Zirvesi'2015- DOĞAL2015*, 20-23 Mayıs 2015, Bilecik-TÜRKİYE.

B26. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN (2015). Melatonin ve Besinlerimizdeki Varlığı, *Türkiye Doğal Beslenme ve Sağlıklı Yaşam Zirvesi'2015- DOĞAL2015*, May 20-23, 2015, Bilecik-TÜRKİYE.

B27. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN, YALÇIN FUNDA NURAY (2014). Preliminary Phytochemical Analysis and Radical Scavenging Activity of the *Cuscuta arvensis* Extracts, *8th CAMAPSEEC (Aromatic and Medicinal Plants of South European Countries)*, 18-22 Mayıs 2014, Durres-ARNAVUTLUK.

C. Yazılan uluslararası ve ulusal kitaplar veya kitaplarda bölümler

C1. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, DÖNMEZ CEYLAN, ‘Potential of Phytochemicals in the Treatment of Hemorrhoids’, “Assessment of Medicinal Plants for Human Health: Phytochemistry, Disease Management, and Novel Applications”, Megh R. Goyal, Durgesh Nandini Chauhan (Eds)., CRC Press, USA, ISBN: 9781771888578(Uluslararası-Kitap bölümü), 2019.

C2. DÖNMEZ CEYLAN, DURBİLMEZ GÖKŞEN DİLŞAT, EL-SEEDİ HASHEEM, KOCA ÇALIŞKAN UFUK, ‘Hyaluronidase and Gelatinase (MMP-2, MMP-9) Inhibitor Plants’, “Assessment of Medicinal Plants for Human Health: Phytochemistry, Disease Management, and Novel Applications”, Megh R. Goyal, Durgesh Nandini Chauhan (Eds)., CRC Press, USA, ISBN: 9781771888578 (Uluslararası-Kitap bölümü), 2019.

C3. AKA CEYLAN, KOCA ÇALIŞKAN UFUK, ‘Alpinia officinarum (Havlıcan)’, “FFD Monografı Bitkiler ve Etkileri”, L. Ömür Demirezer, Tayfun Ersöz, İclal Saraçoğlu, Bilge Şener, Ayşegül Köroğlu, Funda N. Yalçın (Eds). III. Baskı, Özyurt Matbaacılık Akademisyen Kitabevi, Ankara-TÜRKİYE, sayfa 79-83, ISBN: 978-605-2396-47-6 (Ulusal-Kitap bölümü), 2017.

C4. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN, ‘*Morinda citrifolia* (Hint dutu)’, “FFD Monografı Bitkiler ve Etkileri”, L. Ömür Demirezer, Tayfun Ersöz, İclal Saraçoğlu, Bilge Şener, Ayşegül Köroğlu, Funda N. Yalçın (Eds). III. Baskı, Özyurt Matbaacılık Akademisyen Kitabevi, Ankara-TÜRKİYE, sayfa 749-755, ISBN: 978-605-2396-47-6 (Ulusal-Kitap bölümü), 2017.

D. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler

D1. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, AKA CEYLAN (2016). Doğal Performans Artırıcılar [Natural Performance Enhancer]. *Bilinçli Sağlıklı Yaşam Dergisi* (12), 758-766.

E. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiriler

Bildiri kitabında basılan sözlü bildiriler:

E1. AKA CEYLAN, KOCA ÇALIŞKAN UFUK (2018). *Bongardia chrysogonum* (L.) Spach' in *in vivo* Antihemoroidal Aktivitesinin Değerlendirilmesi, *XXIII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (BIHAT)*, 9-12 Nisan, 2018, Antalya-TÜRKİYE.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan poster bildirileri:

E2. AKA CEYLAN, KOCA ÇALIŞKAN UFUK (2016). Halk Hekimliğinde Hemoroide Karşı Kullanılan Droglar ve Uygulama Yöntemleri. *XXII. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı (BIHAT)*, 140, 31 Ağustos-5 Eylül 2016, Trabzon-TÜRKİYE.

E3. KOCA ÇALIŞKAN UFUK, ÇÖLGEÇEN HATİCE, AKA CEYLAN (2015). Bitkiden İlaça Giden Yolda Biyoteknolojinin Yeri, *18. Ulusal Biyoteknoloji Kongresi*, 18-19 Aralık 2015, Konya-TÜRKİYE.

F. Diğer Akademik Faaliyetler

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:

- FARMAKOGNOZİ VE FİTOTERAPİ DERNEĞİ, Üye, 2015
- UHODER Uluslararası Homeopati Derneği, Üye, 2015
- Phytochemical Society of Asia, Üye, 2014

Kongre Düzenleme Kurulu:

- **AKA, CEYLAN**, (Lokal Organizasyon Komitesi-Uluslararası) *Symposium on Medicinal and Aromatic Plants (MESMAP-2017)*, 13-16 Nisan, 2017, Girne-KKTC.
- **AKA, CEYLAN**, (Lokal Organizasyon Komitesi-Uluslararası) *29th International Symposium on the Chemistry of Natural Products and the 9th International Conference on Biodiversity (ISCNP-29 & ICOB-9)*, 24-27 Eylül 2016, İzmir-TÜRKİYE.
- **AKA, CEYLAN**, (Lokal Organizasyon Komitesi-Uluslararası) *Symposium on Medicinal and Aromatic Plants (MESMAP-2015)*, 22-25 Nisan, 2015, Antalya-TÜRKİYE.

G. Bilimsel Aktiviteler

Sertifikalar:

- "Eğiticilerin Eğitimi Sertifikası", Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi ve Uzaktan Eğitim Uygulama ve Araştırma Merkezi, 08.05.2017-02.06.2017.
- "Diyet ilacın, ilacın diyetin olsun", Farmasötik Bilimler Ankara Derneği (FABAD), Sertifika, 11.01.2017-11.01.2017.
- "Sektör-Eczacı Buluşması, Enfeksiyon Hastalıkları ve Eczacının Rolü", Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Sertifika, 02.12.2016 -02.12.2016.
- 3. Bağırsak Mikrobiyotası ve Probiyotikler Kongresi, Probiyotik Prebiyotik Derneği (PPD), Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sertifika, 11.03.2016-12.03.2016.
- KOBAY Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Programı, Deney hayvanları ve kullanımına dair bilgi edinimi, ANKARA, Sertifika, 27.01.2014 -07.02.2014.

Katıldığı Kurslar ve Aldığı Eğitimler:

- "Antibiyotiklerin Akılcı Kullanımı", Ankara Eczacı Odası, Meslek içi eğitim, 07.10.2017 -07.10.2017.
- "Homeopati Nedir? Dünyada ve Ülkemizde Homeopatinin Yeri ve Avrupa Farmakopesi Çalışmaları, Klasik ve Klinik Homeopati", Ankara Eczacı Odası, Kurs, 05.11.2016 - 05.11.2016.
- "NMR Çalıştayı, Nükleer Manyetik Rezonans ile ilgili teorik ve pratik çalışma", Türk Eczacıları Birliği (TEB), Çalışma, 31.10.2014 -02.11.2014.
- "İyi Eczacılık Uygulamaları/Farmasötik Bakım/Klinik Eczacılık", Türk Eczacıları Birliği (TEB), Meslek içi eğitim, 5 gün.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

