



***PAEONIA MASCULA L. VE POLYGONUM COGNATUM*
MEISSN. BİTKİ EKSTRELERİNİN ANTİDİYABETİK
VE ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ, ETKİDEN SORUMLU
MADDELERİN İZOLASYONU VE YAPI TAYİNİ**

Sefa GÖZCÜ

Farmakognozi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Zühal GÜVENALP

Doktora Tezi-2021

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

***PAEONIA MASCULA* L. VE *POLYGONUM COGNATUM* MEISSN. BİTKİ
EKSTRELERİNİN ANTİDİYABETİK VE ANTİOKSİDAN ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ, ETKİDEN SORUMLU MADDELERİN
İZOLASYONU VE YAPI TAYİNİ**

Sefa GÖZCÜ

**Farmakognozi Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Zühal GÜVENALP**

**ERZURUM
2021**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	X
ÖZET	XI
ABSTRACT.....	XII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	XIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIX
TABLolar DİZİNİ	XXXIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Botanik Bilgiler.....	4
2.1.1. <i>Polygonum</i> Cinsinin Sistematığı.....	4
2.1.2. Polygonaceae Familyası	4
2.1.2.1. <i>Polygonum</i> Meissn. Cinsi	5
2.1.2.2. Türkiye’de Yetişen <i>Polygonum</i> Türleri için Tayin Anahtarı.....	5
2.1.2.3. <i>Polygonum cognatum</i> Meissn.	8
2.1.3. Paeoniaceae Familyası	10
2.1.3.1. <i>Paeonia</i> L. Cinsi	11
2.1.3.2. Türkiye’de Yetişen <i>Paeonia</i> Türleri için Tayin Anahtarı.....	11
2.1.3.3. <i>Paeonia mascula</i> L.	12
2.2. Daha Önce Yapılmış Olan Fitokimyasal Araştırmalar	13
2.2.1. <i>Polygonum</i> sp. Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Fitokimyasal Araştırmalar	13
2.2.1.1. Antranoitler	13
2.2.1.2 Alkaloitler	14
2.2.1.3. Fenil propanoitler.....	15

2.2.1.4. Fenolik asitler	16
2.2.1.5. Flavonoitler	17
2.2.1.6. Seskiterpenler.....	22
2.2.1.7. Stilbenler	23
2.2.1.8. Uçucu Yağlar	23
2.2.1.9. Diğerleri	24
2.3. <i>Polygonum</i> Türlerinin Kullanılışı ve Farmakolojik Çalışmaları	24
2.3.1. Analjezik ve Antinosiseptif Etki.....	24
2.3.2. Antidiyabetik Etki.....	25
2.3.3. Antidepresan Etki	25
2.3.4. Antihelmintik Etki	26
2.3.5. Antihiperlipidemik Etki	26
2.3.6. Antiviral Etki	27
2.3.7. Antienflamatuvar Etki.....	28
2.3.8. Antimikrobiyal Etki	29
2.3.9. Antioksidan Kapasite	31
2.3.10. Kanser Hücreleri ve Hücre Çoğalması Üzerine Etki	32
2.3.11. Parkinson ve Alzheimer Üzerine Etki	34
2.3.12. Diüretik Etki	34
2.3.13. Hepatoprotektif Etki	35
2.3.14. İmmun Sistem Üzerine Etki.....	35
2.3.15. İnfertilite Etkisi	35
2.3.16. İnsektisit Etki	36
2.3.17. Yağ Metabolizması Üzerine Etki.....	36
2.3.18. Miyokardiyal Koruyucu Etki	36

2.3.19. Östrojenik Etki	36
2.3.20. Tirozinaz Enzim İnhibitörü Etki	37
2.3.21. Trombolitik Etki	37
2.3.22. Yara İyileştirici Etki.....	37
2.3.23. Antiülser Etki.....	37
2.4. <i>Paeonia</i> sp. Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Fitokimyasal Araştırmalar	38
2.4.1. Alkaloidler	38
2.4.2. Fenolik Asitler	39
2.4.3. Fenolik Glikozitler.....	41
2.4.4. Flavonoidler.....	43
2.4.5. Tanenler	46
2.4.6. Lignanlar.....	52
2.4.7. Monoterpenler.....	53
2.4.8. Triterpenler	71
2.4.9. Steroller.....	83
2.4.10. Stilbenler.....	84
2.4.11.Yağ Asitleri.....	88
2.4.12. Uçucu Yağlar	89
2.4.13. Diğerleri	89
2.5. <i>Paeonia</i> Türlerinin Kullanılışı ve Farmakolojik Çalışmaları	89
2.5.1. Nörodejeranatif Hastalıklar Üzerine Etki	90
2.5.2. Analjezik Etki	91
2.5.3. Antialerjik Etki	91
2.5.4. Antibakteriyel ve Antifungal Etki.....	91
2.5.5. Antiviral Etki	95

2.5.6. Antidepresan Etki	96
2.5.7. Antidiyabetik Etki.....	96
2.5.8. Diyabetik Nefropati Üzerine Etki	98
2.5.9. Antienflamatuvar Etki.....	98
2.5.10. Antihiperlipidemik Etki	99
2.5.11. Antiülser Etki	100
2.5.12. Kanser Hücreleri ve Hücre Çoğalması Üzerine Etki	100
2.5.13. Antioksidan Kapasite	101
2.5.14. Hepatoprotektif Etki	104
2.5.15. İnsektisit Etki	105
2.5.16. Miyokardiyal Koruyucu Etki	105
2.5.17. Obezite Üzerine Etki.....	106
2.5.18. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etki.....	106
2.5.19. Antikoagülan Etki	107
2.5.20. Vazodilatatör Etki	107
3. MATERYAL VE METOT.....	108
3.1. Bitki Materyali	108
3.2. Kullanılan Materyal, Alet ve Cihazlar	108
3.2.1. Fitokimyasal Çalışmalar	108
3.2.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	110
3.2.3. Alet ve Cihazlar	110
3.3. Kromatografik Yöntemler.....	112
3.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)	112
3.3.2. Kolon Kromatografisi	112
3.3.2.1. Normal Faz Silika Jel Kolon Kromatografisi (SK)	112

3.3.2.2. Sefadeks LH-20 Kolon Kromatografisi (SFK).....	112
3.3.2.3. Poliamit Kolon Kromatografisi (PAK).....	113
3.3.2.4. Vakum Sıvı Kromatografisi (VSK)	113
3.3.2.5. Flash Kromatografi (FK)	113
3.3.2.6. Kolon Kromatografisi İçin Numune Tatbiki	113
3.3.2.7. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (YPSK).....	114
3.4. Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama Çalışmaları.....	114
3.4.1. <i>Polygonum cognatum</i> Meissn. Üzerinde Yapılan Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama Çalışmaları.....	114
3.4.2. <i>Paeonia mascula</i> L. Üzerinde Yapılan Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama Çalışmaları.....	116
3.5. Ana ve Alt Ekstreler Üzerinde Antidiyabetik Etki Çalışmaları.....	117
3.5.1. <i>In vitro</i> α -Glukozidaz Enzim İnhibisyonu Tayini.....	117
3.5.2. <i>In vivo</i> Antidiyabetik Etki Tayini	118
3.5.2.1. Deney Hayvanları	118
3.5.2.2. Deney Grupları ve Sayıları	118
3.5.2.3. Bitki Ekstrelerinin Uygulanması	119
3.5.2.4. Streptozotosin ile Oluşturulan Diyabet Modeli	120
3.5.2.5. Deneyin Uygulanışı	120
3.5.2.6. Akut Antidiyabetik Etkinin İncelenmesi	120
3.5.2.7. Subakut Antidiyabetik Etkinin İncelenmesi	120
3.5.2.8. Örneklerin Alınması	121
3.6. Biyokimyasal ve Histopatolojik Analizler.....	121
3.6.1. Pankreas Dokularının Histopatolojik İncelemesi	122
3.6.2. Karaciğer Dokularının Histopatolojik İncelemesi	122

3.6.3. Dokuda Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi	122
3.6.4. Dokuda Total Glutasyon (GSH) Tayini	123
3.6.5. Dokuda Malondialdehit (MDA) Tayini	123
3.6.6. Alanin Transaminaz (ALT) Tayini	123
3.6.7. Aspartat Transaminaz (AST) Tayini.....	124
3.7. Saflaştırma Çalışmaları.....	124
3.7.1. <i>Polygonum cognatum</i> Meissn. Üzerinde Yapılan Saflaştırma Çalışmaları	124
3.7.1.1. <i>Polygonum cognatum</i> Meissn. Herbasının Etil Asetat Ekstresi Üzerinde Yapılan Saflaştırma Çalışmaları.....	124
3.7.1.2. <i>Polygonum cognatum</i> Meissn. Herbasının <i>n</i> -Butanol Ekstresi Üzerinde Yapılan Saflaştırma Çalışmaları.....	128
3.7.2. <i>Paeonia mascula</i> L. Üzerinde Yapılan Saflaştırma Çalışmaları	131
3.7.2.1. <i>Paeonia mascula</i> L. Herbasının Etil Asetat Ekstresi Üzerinde Yapılan Saflaştırma Çalışmaları.....	131
3.7.2.2. <i>Paeonia mascula</i> L. Herbasının <i>n</i> -Butanol Ekstresi Üzerinde Yapılan Saflaştırma Çalışmaları.....	134
3.8. HPLC ile Miktar Tayini Çalışmaları	136
3.9. İstatistiksel Analizler	138
4. BULGULAR.....	139
4.1. <i>Polygonum cognatum</i> Meissn. ve <i>Paeonia mascula</i> L.'den Elde Edilen Ekstrelerin α -Glukozidaz Enzim İnhibitör Etki Çalışmalarına Ait Veriler	139
4.1.1. <i>Polygonum cognatum</i> Meissn.'den Elde Edilen Ekstrelerin α -Glukozidaz Enzim İnhibitör Etki Çalışmalarına Ait Veriler	139
4.1.2. <i>Paeonia mascula</i> L.'den Elde Edilen Ekstrelerin α -Glukozidaz Enzim İnhibitör Etki Çalışmalarına Ait Veriler	142

4.2. <i>In vivo</i> Antidiyabetik Etki Sonuçları	144
4.2.1. <i>Polygonum cognatum</i> 'dan Elde Edilen Ekstrelerin <i>in vivo</i> Antidiyabetik Etki Çalışmalarına Ait Veriler.....	144
4.2.1.1. Vücut Ağırlığı Değişimi	144
4.2.1.2. Grupların Glukoz Değerleri	145
4.2.1.3. <i>Polygonum cognatum</i> Ekstrelerinin Diyabetik Hayvanlarda Hipoglisemik Etkileri	147
4.2.2. <i>Paeonia mascula</i> L.'den Elde Edilen Ekstrelerin <i>in vivo</i> Antidiyabetik Etki Çalışmalarına Ait Veriler.....	151
4.2.2.1. Vücut Ağırlığı Değişimi	151
4.2.2.2. Grupların Glukoz Değerleri	152
4.2.2.3. <i>Paeonia mascula</i> Ekstrelerinin Diyabetik Hayvanlarda Hipoglisemik Etkileri	154
4.3. <i>In vivo</i> Antioksidan Etki Sonuçları.....	158
4.3.1. <i>Polygonum cognatum</i> Ekstrelerine Ait Biyokimyasal Bulgular.....	158
4.3.1.1. Böbrek, Göz, Kalp ve Karaciğer Dokularında <i>Polygonum cognatum</i> 'dan Elde Edilen Ekstrelerin SOD Aktivitesi, GSH ve MDA Seviyeleri Üzerine Etkileri.....	158
4.3.1.2. <i>Polygonum cognatum</i> Meissn.'den Elde Edilen Ekstrelerin Kan Plazmasında ALT ve AST Parametreleri Üzerine Etkisi.....	167
4.3.2. <i>Paeonia mascula</i> L. Ekstrelerine Ait Biyokimyasal Bulgular.....	170
4.3.2.1. Böbrek, Göz, Kalp ve Karaciğer Dokularında <i>Paeonia mascula</i> L.'den Elde Edilen Ekstrelerin SOD Aktivitesi, GSH ve MDA Seviyeleri Üzerine Etkileri.....	170
4.3.2.2. <i>Paeonia mascula</i> L.'den Elde Edilen Ekstrelerin Kan Plazmasında ALT ve AST Parametreleri Üzerine Etkisi.....	179
4.4. Histopatolojik Analizler.....	182

4.4.1. Pankreas Dokusunda Yapılan Histopatolojik Analizler	182
4.4.2. Karaciğer Dokusunda Yapılan Histopatolojik Analizler	189
4.5. Fitokimyasal Veriler	196
4.5.1. <i>Polygonum cognatum</i> Meissn. Bitkisine Ait Fitokimyasal Veriler	196
4.5.1.1 Flavonoidler	197
Kersetin-3-O- β -D-glukopiranozit (PCE-1)	197
Kersetin-3-O- β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3-O- β -D-galaktopiranozit Karışımı (PCE-2)	204
Kersetin-3-O-rutinozit (PCE-3)	211
Kemferol-3-O- β -D-glukopiranozit (PCE-4)	218
Kersetin (PCB-1)	225
Kersetin-3-O- β -D-glukuronit (PCB-2)	231
4.5.1.2. Kalkon	238
β ,3,2',6'-Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidrokalon (PCB-3)	238
4.5.1.3. Fenolik bileşikler	246
Arbutin (PCB-4)	246
4.5.1.4. Fenolik asit anhidritler	252
<i>p</i> -Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)	252
Vanilik asit anhidrit (PCE-6)	258
Gallik asit anhidrit (PCE-7)	264
4.5.2. <i>Paeonia mascula</i> L. Bitkisine Ait Fitokimyasal Veriler	270
4.5.2.1. Tanenler	271
1,2,3,4,6-Penta-O-galloil- β -D-glukoz (PME-1)	271
Metil gallat (PME-2 ve PMB-1)	279
1-Galloil- β -D-glukoz (PMB-2)	285

4.5.2.2. Flavonoitler	292
Kersetin (PME-3).....	292
Mirsetin (PME-4).....	293
Kemferol (PME-5).....	299
4.5.2.3. Fenolik asit anhidrit	305
Gallik asit anhidrit (PMB-3)	305
4.6. Elde Edilen Bileşiklerin α -Glukozidaz Enzim İnhibitör Etki Çalışmalarına Ait Bulgular	305
4.6.1. <i>Polygonum cognatum</i> 'dan Elde Edilen Bileşiklerin α -Glukozidaz İnhibitör Etki Sonuçları	305
4.6.2. <i>Paeonia mascula</i> 'dan Saflaştırılan Bileşiklerin α -Glukozidaz İnhibitör Etki Sonuçları	308
4.7. HPLC Cihazı ile Miktar Tayini Çalışmalarına Ait Bulgular	310
5. TARTIŞMA.....	315
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	332
KAYNAKLAR	333
EKLER	396
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	396
EK-2. ETİK KURUL BİLDİRİM VE İNTİHAL FORMU	397
EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU	398

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım süresince kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan, tezimi hazırlamamda çok büyük emeği geçen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Zühal GÜVENALP'e ve değerli yardımcı danışmanım Sayın Doç. Dr. Hilal ÖZBEK'e en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarımız sırasında değerli katkıları ile yol gösteren, tecrübelerinden fazlasıyla faydalandığımız Sayın Prof. Dr. L. Ömür DEMİREZER'e (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), hayvan çalışmalarında tüm bilgi ve tecrübesini sakınmadan bana aktaran Sayın Prof. Dr. Elif ÇADIRCI'ya (Atatürk Üniversitesi, Erzurum) ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Rüstem Anıl UĞAN'a (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), araştırma materyallerini toplamamda ve teşhisinde verdiği desteklerinden ötürü Doç. Dr. Songül KARAKAYA'ya (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), çalışmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşlarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Handan Gökben KASİL'e (Atatürk Üniversitesi, Erzurum) ve Sayın Arş. Gör. Dr. Hafize YUCA'ya (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), *in vitro* antidiyabetik aktivite deneylerini öğrenmeme vesile olan Sayın Arş. Gör. Dr. Nadire ÖZENVER'e (Hacettepe Üniversitesi, Ankara), bu araştırmayı **119Z585** proje numarasıyla destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na, hayatımın her anında olduğu gibi tez çalışmam süresince de varlıklarını hep yanımda hissettiğim, destek ve sevgilerini hiç eksik etmeyen, canım aileme ve sevgili eşim Ecz. Esra GÖZCÜ'ye (Esra Eczanesi, Erzincan) en içten teşekkürlerimi sunarım.

Sefa GÖZCÜ

ÖZET

***Paeonia mascula* L. ve *Polygonum cognatum* Meissn. Bitki Ekstrelerinin Antidiyabetik ve Antioksidan Etkilerinin Değerlendirilmesi, Etkiden Sorumlu Maddelerin İzolasyonu ve Yapı Tayini**

Amaç: *Polygonum cognatum* Meissn. ve *Paeonia mascula* L. türlerinin herbalarından hazırlanan ana ekstre ve farklı polariteye sahip alt fraksiyonların *in vitro* antidiyabetik, *in vivo* diyabetik sıçanlar üzerinde tedavi edici ve koruyucu etkilerinin belirlenmesi, etkili ekstreler üzerinde saflaştırma çalışmaları, saflaştırılan bileşiklerin *in vitro* antidiyabetik etkinliği ve etkiden sorumlu bileşiklerin etkili ekstredeki miktarlarının HPLC ile tespit edilmesi çalışmamızın amacını oluşturmaktadır.

Materyal ve Metot: Ekstrelerin ve saflaştırılan bileşiklerin *in vitro* antidiyabetik etkilerinin test edilmesi amacıyla α -glukozidaz enzim inhibitör etki deneyi yapılmıştır. Ekstrelerin *in vivo* diyabet üzerine tedavi edici ve koruyucu etkilerinin belirlenmesi amacıyla Streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulan 250-300 gr aralığında değişen Wistar albino türü sıçanlar kullanılmıştır. Bitki ekstreleri, günde 2 kere aynı dozda 10 gün boyunca uygulanmış ve 10 gün sonunda sıçanlar kurban edilerek kan, pankreas, böbrek, kalp, göz ve karaciğer dokuları alınmıştır. Saflaştırılan bileşiklerin yapıları 1D-, 2D-NMR, UV ve Kütle spektroskopisi yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Bulgular: *Polygonum cognatum* ve *Paeonia mascula* türlerinin herbalarından hazırlanan etil asetat ve *n*-butanol ekstreleri en yüksek *in vitro* α -glukozidaz inhibitör etki göstermiştir. Yapılan *in vivo* çalışmaların sonuçlarına göre; aynı ekstreler deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanların açlık kan şekerini yüksek oranda düşürmüştür. Buna ek olarak pozitif kontrol grubuna kıyasla, etil asetat ve *n*-butanol ekstrelerinin verildiği sıçanlarda AST, ALT ve MDA düzeyinde azalma, GSH düzeyinde ve SOD aktivitesinde artış olduğu tespit edilmiştir. İzolasyon çalışmalarında, *P. cognatum*'dan 11 bileşik, *P. mascula*'dan 8 bileşik olmak üzere toplam 19 bileşik saflaştırılmıştır. Bu bileşikler üzerinde yapılan α -glukozidaz inhibitör etki çalışması sonucunda *P. cognatum* ve *P. mascula* türlerinde etkiden sorumlu bileşikler sırasıyla kersetin (PCB-1) ve 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloil- β -D-glukoz (PME-1) olarak bulunmuştur.

Sonuç: *In vitro* α -glukozidaz enzim inhibisyonu, *in vivo* deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlardan elde edilen biyokimyasal ve histopatolojik bulgular doğrultusunda halk arasında antidiyabetik amaçla kullanılan *Polygonum cognatum* ve *Paeonia mascula* türlerinin kan şekerini düşürdüğü, karaciğer enzimleri üzerine olumlu etkilerinin olduğu, antioksidan enzim düzeylerini önemli oranda arttırdığı, oluşan oksidatif stresi önlediği görülmüş ve etkiden sorumlu bileşikler tespit edilmiştir. Bu iki türün diyabette ve diyabetin neden olduğu komplikasyonlarda kullanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Antidiyabetik, antioksidan, AST/ALT, α -glukozidaz, HPLC, izolasyon, NMR, *Paeonia mascula* L., *Polygonum cognatum* Meissn.

ABSTRACT

Evaluation of Antidiabetic and Antioxidant Effects of *Paeonia mascula* L. and *Polygonum cognatum* Meissn. Extracts, Isolation and Structure Elucidation of the Compounds Responsible from the Effect

Aim: The purpose of our study is to determine the *in vitro* and *in vivo* antidiabetic effects of the main extracts and sub-fractions with different polarity obtained from the aerial parts of *Polygonum cognatum* Meissn. and *Paeonia mascula* L., and to isolate pure compounds from active extracts. In addition, it is also among the aims of the study to determine the antidiabetic activities of the pure isolated and to determine the amounts of the compounds responsible for the activity in the effective extract by HPLC.

Material and method: In order to test the antidiabetic effects of the extracts and purified compounds *in vitro* α -glucosidase enzyme inhibitory activity test, to determine the therapeutic and protective effects of the extracts on *in vivo* streptozotocin (STZ) induced diabetic Wistar albino rats (250-300 g) were used. Plant extracts were applied twice a day at the same dose for 10 days and at the end of 10 days the rats were sacrificed and blood, pancreas, kidney, heart, eye and liver tissues were taken. The structures of the isolated compounds were established using 1D-, 2D-NMR, UV and Mass spectroscopy methods.

Results: Ethyl acetate and *n*-butanol extracts from aerial parts of *Polygonum cognatum* and *Paeonia mascula* showed the highest α -glucosidase enzyme inhibitory effect *in vitro*. According to the results of our *in vivo* studies, they significantly lowered blood glucose in rats with *in vivo* experimental diabetes. Compared with the control groups, a decrease in AST, ALT and MDA levels, an increase in GSH and SOD activity were found in groups given ethyl acetate and *n*-butanol extracts. In the isolation studies, a total of 19 compounds were purified, including 11 compounds from *P.cognatum* and 8 compounds from *P.mascula*. As a result of the α -glucosidase inhibitory activity studies performed on these compounds, quercetin (PCB-1) and 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl- β -D-glucose (PME-1) were found to be responsible for the effect of *P.cognatum* and *P.mascula*, respectively.

Conclusion: According to the *in vitro* α -glucosidase inhibition, biochemical and histopathological findings obtained from rats with *in vivo* experimental diabetes, it has been observed that *Polygonum cognatum* and *Paeonia mascula* species, used for antidiabetic purposes in folk medicine, reduce blood sugar, have positive effects on liver enzymes, significantly increase antioxidant enzyme levels, prevent oxidative stress. Compounds responsible for the effect have been determined. It is thought that these two species can be used in diabetes and its complications.

Key Words: Antidiabetic, antioxidant, AST/ALT, α -glucosidase, HPLC, isolation, NMR, *Paeonia mascula* L., *Polygonum cognatum* Meissn.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	:	Alanin aminotransferaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
Ara	:	Arabinoz
AUEF	:	Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Ben	:	Benzoil
CH₃	:	Metil
CHCl₃	:	Kloroform
CHO	:	Aldehit
CH₃OH	:	Metanol
COOH	:	Karboksilik asit
COCH₃	:	Asetil
¹³C-NMR	:	¹³ C Nuclear magnetic resonance
COSY	:	Two-dimensional ¹ H correlation spectroscopy
<i>d</i>	:	Dublet
<i>dd</i>	:	Dubletin dubleti
<i>ddd</i>	:	Dubletin dubletinin dubleti
DEPT	:	Distortionless enhancement by polarization transfer
DM	:	Diabetes mellitus (Kontrol grubu)
DM+AKB	:	Diyabetes mellitus + Akarboz (Pozitif kontrol grubu)
DM+PC-E1-DD	:	Diyabet + 250 mg/kg doz <i>Polygonum cognatum</i> n-butanol ekstresi verilen deney grubu
DM+PC-E2-DD	:	Diyabet + 250 mg/kg doz <i>P. cognatum</i> metanol ekstresi verilen deney grubu

- DM+PC-E3-DD** : Diyabet + 250 mg/kg doz *P. cognatum* diklorometan ekstresi verilen deney grubu
- DM+PC-E4-DD** : Diyabet + 250 mg/kg doz *P. cognatum* etil asetat ekstresi verilen deney grubu
- DM+PC-E5-DD** : Diyabet + 250 mg/kg doz *P. cognatum* su ekstresi verilen deney grubu
- DM+PC-E6-DD** : Diyabet + 250 mg/kg doz *P. cognatum* n-hekzan ekstresi verilen deney grubu
- DM+PC-E1-YD** : Diyabet + 500 mg/kg doz *P. cognatum* n-butanol ekstresi verilen deney grubu
- DM+PC-E2-YD** : Diyabet + 500 mg/kg doz *P. cognatum* metanol ekstresi verilen deney grubu
- DM+PC-E3-YD** : Diyabet + 500 mg/kg doz *P. cognatum* diklorometan ekstresi verilen deney grubu
- DM+PC-E4-YD** : Diyabet + 500 mg/kg doz *P. cognatum* etil asetat ekstresi verilen deney grubu
- DM+PC-E5-YD** : Diyabet + 500 mg/kg doz *P. cognatum* su ekstresi verilen deney grubu
- DM+PC-E6-YD** : Diyabet + 500 mg/kg doz *P. cognatum* n-hekzan ekstresi verilen deney grubu
- DM+PM-E1-DD** : Diyabet + 250 mg/kg doz *Paeonia mascula* n-butanol ekstresi verilen deney grubu
- DM+PM-E2-DD** : Diyabet + 250 mg/kg doz *P. mascula* metanol ekstresi verilen deney grubu

DM+PM-E3-DD	:	Diyabet + 250 mg/kg doz <i>P. mascula</i> diklorometan ekstresi verilen deney grubu
DM+PM-E4-DD	:	Diyabet + 250 mg/kg doz <i>P. mascula</i> etil asetat ekstresi verilen deney grubu
DM+PM-E5-DD	:	Diyabet + 250 mg/kg doz <i>P. mascula</i> su ekstresi verilen deney grubu
DM+PM-E6-DD	:	Diyabet + 250 mg/kg doz <i>P. mascula</i> <i>n</i> -hekzan ekstresi verilen deney grubu
DM+PM-E1-YD	:	Diyabet + 500 mg/kg doz <i>P. mascula</i> <i>n</i> -butanol ekstresi verilen deney grubu
DM+PM-E2-YD	:	Diyabet + 500 mg/kg doz <i>P. mascula</i> metanol ekstresi verilen deney grubu
DM+PM-E3-YD	:	Diyabet + 500 mg/kg doz <i>P. mascula</i> diklorometan ekstresi verilen deney grubu
DM+PM-E4-YD	:	Diyabet + 500 mg/kg doz <i>P. mascula</i> etil asetat ekstresi verilen deney grubu
DM+PM-E5-YD	:	Diyabet + 500 mg/kg doz <i>P. mascula</i> su ekstresi verilen deney grubu
DM+PM-E6-YD	:	Diyabet + 500 mg/kg doz <i>P. mascula</i> <i>n</i> -hekzan ekstresi verilen deney grubu
DMSO	:	Dimetilsülfoksit
DMSO-d₆	:	Dötero dimetilsülfoksit
FK	:	Flash kromatografi
Fr	:	Fraksiyon
Gal	:	Galaktoz

Gala	:	Galakturonik asit
Glu	:	Glukoz
Glua	:	Glukuronik asit
GSH	:	Glutasyon
<i>gs</i>	:	Geniş singlet
H	:	Hidrojen
HCl	:	Hidroklorik asit
H₂O	:	Su
¹H-NMR	:	¹ H-Nuclear magnetic resonance
HMBC	:	¹ H-Detected heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	:	¹ H-Detected heteronuclear multiple quantum coherence
HPLC	:	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
<i>Hz</i>	:	Hertz
H&E	:	Hemotoksilen ve eozin
IC₅₀	:	İnhibitör konsantrasyon
İTK	:	İnce tabaka kromatografisi
<i>J</i>	:	Kenetlenme sabiti
KK	:	Kolon kromatografisi
<i>m</i>	:	Multiplet
Man	:	Mannoz
Mana	:	Mannuronik asit
MDH	:	Malondialdehit
MeOH	:	Metanol
mg/mL	:	Miligram/mililitre
MHz	:	Megahertz

MTC	:	Masson trichrome
μM	:	Mikromolar
NMR	:	Nükleer manyetik rezonans
OCH_3	:	Metoksi
OCH_2CH_3	:	Etoksi
OH	:	Hidroksi
PAK	:	Poliamit kolon kromatografisi
pNP	:	<i>p</i> -Nitrofenol
pNPG	:	<i>p</i> -Nitrofenil- α -D-glukopiranozit
PCB-1	:	Kersetin
PCB-2	:	Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukuronit
PCB-3	:	β ,3,2',6'-Tetra hidroksi-4-metoksi dihidrokalkon
PCB-4	:	Arbutin
PCE-1	:	Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukozit
PCE-2	:	Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukozit ve Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-galaktozit karışımı
PCE-3	:	Kersetin-3- <i>O</i> -rutinozit
PCE-4	:	Kemferol-3- <i>O</i> - β -D glukozit
PCE-5	:	<i>p</i> -Hidroksibenzoik asit anhidrit
PCE-6	:	Vanilik asit anhidrit
PCE-7	:	Gallik asit anhidrit
PMB-1	:	Metil gallat
PMB-2	:	1-Galloil- β -D-glukoz
PMB-3	:	Gallik asit anhidrit
PME-1	:	1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -galloil- β -D-glukoz

PME-2	:	Metil gallat
PME-3	:	Kersetin
PME-4	:	Mirsetin
PME-5	:	Kemferol
R	:	Korelasyon katsayısı
Ram	:	Ramnoz
R_f	:	Alıkonma faktörü
R_t	:	Retansiyon süresi
RP	:	Ters faz
Rut	:	Rutinoz
s	:	Singlet
SFK	:	Sefadeks kolon kromatografisi
SK	:	Silika jel kolon kromatografisi
SOD	:	Süperoksit dismutaz
STZ	:	Streptozotosin
t	:	Triplet
UV	:	Ultraviyole
VSK	:	Vakum sıvı kromatografisi
Yarı prep. HPLC	:	Yarı preparatif HPLC

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. <i>P. cognatum</i> Meissn.	9
Şekil 2.2. <i>P. cognatum</i> Meissn. bitkisinin yayılışı	10
Şekil 2.3. <i>P. mascula</i> L.....	12
Şekil 2.4. <i>P. mascula</i> L. bitkisinin yayılışı	13
Şekil 3.1. <i>P. cognatum</i> Meissn. herbası üzerinde yapılan ekstraksiyon ve fraksiyonlama işlemi	115
Şekil 3.2. <i>P. mascula</i> L. herbası üzerinde yapılan ekstraksiyon ve fraksiyonlama işlemi.....	117
Şekil 3.3. PCE 1-2 ve PCE-4'ün izolasyon şeması	126
Şekil 3.4. PCE-3, PCE 5-7'nin izolasyon şeması	128
Şekil 3.5. PCB 1-4'ün izolasyon şeması.....	131
Şekil 3.6. PME 1-5'in izolasyon şeması.....	134
Şekil 3.7. PMB 1-3'ün izolasyon şeması.....	136
Şekil 4.1. Akarbozun konsantrasyon/% inhibisyon grafiği	139
Şekil 4.2. <i>P.cognatum</i> 'dan hazırlanan ekstrelerin ve standart bileşiğin α -glukozidaz inhibitör etki (%) grafikleri	141
Şekil 4.3. <i>P. cognatum</i> 'dan elde edilen ekstrelerin (A. Metanol, B. <i>n</i> -Hekzan, C. Diklorometan, D. Etil asetat, E. <i>n</i> -Butanol, F. Su) konsantrasyona karşı α - glukozidaz enzim inhibisyonu (%) grafikleri.....	141
Şekil 4.4. <i>P. mascula</i> 'dan hazırlanan ekstrelerin ve standart bileşiğin α -glukozidaz inhibitör etki (%) grafiği	143

Şekil 4.5. <i>P. mascula</i> 'dan elde edilen ekstrelerin (A. Metanol, B. <i>n</i> -Hekzan, C. Diklorometan, D. Etil asetat, E. <i>n</i> -Butanol, F. Su) konsantrasyona karşı α -glukozidaz enzim inhibisyonu (%) grafikleri	144
Şekil 4.6. <i>P. cognatum</i> E1-YD ve E4-YD ekstrelerinin diyabetik sıçanlarda günlere göre subakut açlık kan glukoz değerleri	151
Şekil 4.7. <i>P. mascula</i> E1-YD ve E4-YD ekstrelerinin diyabetik sıçanlardaki günlere göre subakut açlık kan glukoz değerleri	157
Şekil 4.8. <i>P. cognatum</i> ekstrelerinin böbrek dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri	161
Şekil 4.9. <i>P. cognatum</i> ekstrelerinin göz dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri	163
Şekil 4.10. <i>P. cognatum</i> ekstrelerinin kalp dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri	165
Şekil 4.11. <i>P. cognatum</i> ekstrelerinin karaciğer dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyesi üzerine etkileri	167
Şekil 4.12. <i>P. cognatum</i> ekstrelerinin kan plazmalarındaki ALT seviyesi üzerine etkileri	170
Şekil 4.13. <i>P. cognatum</i> ekstrelerinin kan plazmalarındaki AST seviyesi üzerine etkileri	170
Şekil 4.14. <i>P. mascula</i> ekstrelerinin böbrek dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyesi üzerine etkileri.....	173
Şekil 4.15. <i>P. mascula</i> ekstrelerinin göz dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyesi üzerine etkileri.....	175
Şekil 4.16. <i>P. mascula</i> ekstrelerinin kalp dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyesi üzerine etkileri.....	177

Şekil 4.17. <i>P. mascula</i> ekstrelerinin karaciğer dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyesi üzerine etkileri	179
Şekil 4.18. <i>P. mascula</i> ekstrelerinin kan plazmalarındaki ALT seviyesi üzerine etkileri	182
Şekil 4.19. <i>P. mascula</i> ekstrelerinin kan plazmalarındaki AST seviyesi üzerine etkileri	182
Şekil 4.20. Sağlıklı grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	183
Şekil 4.21. DM grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	183
Şekil 4.22. DM+AKB grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	183
Şekil 4.23. DM+PC-E2-DD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	183
Şekil 4.24. DM+PC-E2-YD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	184
Şekil 4.25. DM+PC-E4-DD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	184
Şekil 4.26. DM+PC-E4-YD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	184
Şekil 4.27. DM+PC-E1-DD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	184
Şekil 4.28. DM+PC-E1-YD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	185
Şekil 4.29. DM+PM-E2-DD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	185
Şekil 4.30. DM+PM-E2-YD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	185

Şekil 4.31. DM+PM-E4-DD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	185
Şekil 4.32. DM+PM-E4-YD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	186
Şekil 4.33. DM+PM-E1-DD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	186
Şekil 4.34. DM+PM-E1-YD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü	186
Şekil 4.35. Sağlıklı grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	189
Şekil 4.36. DM grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	189
Şekil 4.37. DM+AKB grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü.....	190
Şekil 4.38. DM+PC-E2-DD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	190
Şekil 4.39. DM+PC-E2-YD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	190
Şekil 4.40. DM+PC-E4-DD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	190
Şekil 4.41. DM+PC-E4-YD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	191
Şekil 4.42. DM+PC-E1-DD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	191
Şekil 4.43. DM+PC-E1-YD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	191
Şekil 4.44. DM+PM-E2-DD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	191

Şekil 4.45. DM+PM-E2-YD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	192
Şekil 4.46. DM+PM-E4-DD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	192
Şekil 4.47. DM+PM-E4-YD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	192
Şekil 4.48. DM+PM-E1-DD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	193
Şekil 4.49. DM+PM-E1-YD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü	193
Şekil 4.50. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit'in HMBC korelasyonu	199
Şekil 4.51. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit (PCE-1)'in ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) spektrumu	201
Şekil 4.52. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit (PCE-1)'in ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu	201
Şekil 4.53. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit (PCE-1)'in DEPT-135 (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu	202
Şekil 4.54. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit (PCE-1)'in 2D- ^1H - ^1H -Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY).....	202
Şekil 4.55. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit (PCE-1)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC).....	203
Şekil 4.56. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit (PCE-1)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	203
Şekil 4.57. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-galaktopiranozit karışımının HMBC korelasyonu	206

Şekil 4.58. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-galaktopiranozit karışımı (PCE-2)'nin ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) spektrumu	208
Şekil 4.59. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-galaktopiranozit karışımı (PCE-2)'nin ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu	208
Şekil 4.60. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-galaktopiranozit karışımı (PCE-2)'nin DEPT-135 (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu	209
Şekil 4.61. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-galaktopiranozit karışımı (PCE-2)'nin 2D- ^1H - ^1H -Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	209
Şekil 4.62. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-galaktopiranozit karışımı (PCE-2)'nin 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	210
Şekil 4.63. Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3- <i>O</i> - β -D-galaktopiranozit karışımı (PCE-2)'nin 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	210
Şekil 4.64. Kersetin-3- <i>O</i> -rutinozit'in HMBC korelasyonu	213
Şekil 4.65. Kersetin-3- <i>O</i> -rutinozit (PCE-3)'in ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) spektrumu.....	215
Şekil 4.66. Kersetin-3- <i>O</i> -rutinozit (PCE-3)'in ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu.....	215
Şekil 4.67. Kersetin-3- <i>O</i> -rutinozit (PCE-3)'in DEPT-135 (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu.....	216
Şekil 4.68. Kersetin-3- <i>O</i> -rutinozit (PCE-3)'in 2D- ^1H - ^1H -Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	216

Şekil 4.69. Kersetin-3- <i>O</i> -rutinozit (PCE-3)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	217
Şekil 4.70. Kersetin-3- <i>O</i> -rutinozit (PCE-3)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC).....	217
Şekil 4.71. Kemferol-3- <i>O</i> -β-D-glukopiranozit'in HMBC korelasyonu	220
Şekil 4.72. Kemferol-3- <i>O</i> -β-D-glukopiranozit (PCE-4)'in ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) spektrumu	222
Şekil 4.73. Kemferol-3- <i>O</i> -β-D-glukopiranozit (PCE-4)'in ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu	222
Şekil 4.74. Kemferol-3- <i>O</i> -β-D-glukopiranozit (PCE-4)'in DEPT-135 (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu	223
Şekil 4.75. Kemferol-3- <i>O</i> -β-D-glukopiranozit (PCE-4)'in 2D- ¹ H- ¹ H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY).....	223
Şekil 4.76. Kemferol-3- <i>O</i> -β-D-glukopiranozit (PCE-4)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC).....	224
Şekil 4.77. Kemferol-3- <i>O</i> -β-D-glukopiranozit (PCE-4)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	224
Şekil 4.78. Kersetin (PCB-1)'in HMBC korelasyonu	227
Şekil 4.79. Kersetin (PCB-1)'in ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) spektrumu.....	228
Şekil 4.80. Kersetin (PCB-1)'in ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu.....	228
Şekil 4.81. Kersetin (PCB-1)'in DEPT-135 (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu	229
Şekil 4.82. Kersetin (PCB-1)'in 2D- ¹ H- ¹ H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	229
Şekil 4.83. Kersetin (PCB-1)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	230

Şekil 4.84. Kersetin (PCB-1)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	230
Şekil 4.85. Kersetin-3- <i>O</i> -β-D-glukuronit (PCB-2)'in HMBC korelasyonu	233
Şekil 4.86. Kersetin-3- <i>O</i> -β-D-glukuronit (PCB-2)'in ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) spektrumu.....	235
Şekil 4.87. Kersetin-3- <i>O</i> -β-D-glukuronit (PCB-2)'in ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu.....	235
Şekil 4.88. Kersetin-3- <i>O</i> -β-D-glukuronit (PCB-2)'in DEPT-135 (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu.....	236
Şekil 4.89. Kersetin-3- <i>O</i> -β-D-glukuronit (PCB-2)'in 2D- ¹ H- ¹ H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY).....	236
Şekil 4.90. Kersetin-3- <i>O</i> -β-D-glukuronit (PCB-2)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC).....	237
Şekil 4.91. Kersetin-3- <i>O</i> -β-D-glukuronit (PCB-2)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	237
Şekil 4.92. β,3,2',6'-Tetrahidroksi-4-metoksi-4'- <i>O</i> -rutinozildihidrokalon (PCB-3)'un HMBC korelasyonu	241
Şekil 4.93. β,3,2',6'-Tetrahidroksi-4-metoksi-4'- <i>O</i> -rutinozildihidrokalon (PCB-3)'un ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) spektrumu	243
Şekil 4.94. β,3,2',6'-Tetrahidroksi-4-metoksi-4'- <i>O</i> -rutinozildihidrokalon (PCB-3)'un ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu	243
Şekil 4.95. β,3,2',6'-Tetrahidroksi-4-metoksi-4'- <i>O</i> -rutinozildihidrokalon (PCB-3)'un DEPT-135 (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu	244
Şekil 4.96. β,3,2',6'-Tetrahidroksi-4-metoksi-4'- <i>O</i> -rutinozildihidrokalon (PCB-3)'un 2D- ¹ H- ¹ H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	244

Şekil 4.97. $\beta,3,2',6'$ -Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidrokalon (PCB-3)'un 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC).....	245
Şekil 4.98. $\beta,3,2',6'$ -Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidrokalon (PCB-3)'un 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	245
Şekil 4.99. Arbutin (PCB-4)'in HMBC korelasyonu	248
Şekil 4.100. Arbutin (PCB-4)'in ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) spektrumu.....	249
Şekil 4.101. Arbutin (PCB-4)'in ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu.....	249
Şekil 4.102. Arbutin (PCB-4)'in DEPT-135 (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu	250
Şekil 4.103. Arbutin (PCB-4)'in 2D- ^1H - ^1H -Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	250
Şekil 4.104. Arbutin (PCB-4)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	251
Şekil 4.105. Arbutin (PCB-4)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	251
Şekil 4.106. p -Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in HMBC korelasyonu.....	254
Şekil 4.107. p -Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) spektrumu	255
Şekil 4.108. p -Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu	255
Şekil 4.109. p -Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in DEPT-135 (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu	256
Şekil 4.110. p -Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in 2D- ^1H - ^1H -Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY).....	256

Şekil 4.111. <i>p</i> -Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC).....	257
Şekil 4.112. <i>p</i> -Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5) 'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	257
Şekil 4.113. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in HMBC korelasyonu	260
Şekil 4.114. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) spektrumu.....	261
Şekil 4.115. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu.....	261
Şekil 4.116. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in DEPT-135 (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu.....	262
Şekil 4.117. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in 2D- ¹ H- ¹ H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	262
Şekil 4.118. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	263
Şekil 4.119. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC).....	263
Şekil 4.120. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in HMBC korelasyonu	266
Şekil 4.121. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) spektrumu.....	267
Şekil 4.122. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu.....	267
Şekil 4.123. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in DEPT-135 (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu.....	268

Şekil 4.124. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in 2D- ¹ H- ¹ H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	268
Şekil 4.125. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	269
Şekil 4.126. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC).....	269
Şekil 4.127. 1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -galloil- β -D-glukoz (PME-1)'un HMBC korelasyonu	273
Şekil 4.128. 1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -galloil- β -D-glukoz (PME-1)'un ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) spektrumu	276
Şekil 4.129. 1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -galloil- β -D-glukoz (PME-1)'un ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu	276
Şekil 4.130. 1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -galloil- β -D-glukoz (PME-1)'un DEPT-135 (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu	277
Şekil 4.131. 1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -galloil- β -D-glukoz (PME-1)'un 2D- ¹ H- ¹ H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY).....	277
Şekil 4.132. 1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -galloil- β -D-glukoz (PME-1)'un 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC).....	278
Şekil 4.133. 1,2,3,4,6-Penta- <i>O</i> -galloil- β -D-glukoz (PME-1)'un 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	278
Şekil 4.134. Metil gallat (PME-2)'in HMBC korelasyonu	281
Şekil 4.135. Metil gallat (PME-2)'in ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) spektrumu	282
Şekil 4.136. Metil gallat (PME-2)'in ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu	282
Şekil 4.137. Metil gallat (PME-2)'in DEPT-135 (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu...	283
Şekil 4.138. Metil gallat (PME-2)'in 2D- ¹ H- ¹ H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	283

Şekil 4.139. Metil gallat (PME-2)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	284
Şekil 4.140. Metil gallat (PME-2)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC).....	284
Şekil 4.141. 1-Galloil-β-D-glukoz (PMB-2)'un HMBC korelasyonu.....	287
Şekil 4.142. 1-Galloil-β-D-glukoz (PMB-2)'un ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) spektrumu.....	289
Şekil 4.143. 1-Galloil-β-D-glukoz (PMB-2)'un ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu.....	289
Şekil 4.144. 1-Galloil-β-D-glukoz (PMB-2)'un DEPT-135 (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu.....	290
Şekil 4.145. 1-Galloil-β-D-glukoz (PMB-2)'un 2D- ¹ H- ¹ H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	290
Şekil 4.146. 1-Galloil-β-D-glukoz (PMB-2)'un 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	291
Şekil 4.147. 1-Galloil-β-D-glukoz (PMB-2)'un 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC).....	291
Şekil 4.148. Mirsetin (PME-4)'in HMBC korelasyonu	295
Şekil 4.149. Mirsetin (PME-4)'in ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) spektrumu	296
Şekil 4.150. Mirsetin (PME-4)'in ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu	296
Şekil 4.151. Mirsetin (PME-4)'in DEPT-135 (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu	297
Şekil 4.152. Mirsetin (PME-4)'in 2D- ¹ H- ¹ H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	297
Şekil 4.153. Mirsetin (PME-4)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	298

Şekil 4.154. Mirsetin (PME-4)'in 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	298
Şekil 4.155. Kemferol (PME-5)'ün HMBC korelasyonu	301
Şekil 4.156. Kemferol (PME-5)'ün ¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) spektrumu	302
Şekil 4.157. Kemferol (PME-5)'ün ¹³ C-NMR (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu	302
Şekil 4.158. Kemferol (PME-5)'ün DEPT-135 (DMSO-d ₆ , 100 MHz) spektrumu.....	303
Şekil 4.159. Kemferol (PME-5)'ün 2D- ¹ H- ¹ H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	303
Şekil 4.160. Kemferol (PME-5)'ün 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	304
Şekil 4.161. Kemferol (PME-5)'ün 2D- ¹ H- ¹³ C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC).....	304
Şekil 4.162. <i>P. cognatum</i> 'dan elde edilen moleküller ve akarbozun α-glukozidaz inhibitör etki (%) ve IC ₅₀ (µg/mL) grafikleri	307
Şekil 4.163. PCB-1, PCE-1, PCE-2 ve PCE-6'nın konsantrasyona karşı α-glukozidaz enzim inhibisyon (%) grafiği	308
Şekil 4.164. <i>P. mascula</i> 'dan saflaştırılan moleküller ve akarbozun α-glukozidaz inhibitör etki (%) ve IC ₅₀ (µg/mL) grafikleri	310
Şekil 4.165. PME-1, PME 3-5 ve PMB-2'nin konsantrasyona karşı α-glukozidaz enzim inhibisyon (%) grafiği	310
Şekil 4.166. PCE-1, PCE-2, PCE-6 ve PCB-1 bileşiklerinin HPLC kromatogramı	311
Şekil 4.167. PCE-1 ve PCE-2 (A), PCE-6 (B), PCB-1 (C) bileşiklerinin kalibrasyon eğrileri	311
Şekil 4.168. Metanol (A), Etil asetat (B), <i>n</i> -Butanol (C) ekstralarının HPLC kromatogramları.....	312

Şekil 4.169. PME-1 bileşiğinin HPLC kromatogramı.....	313
Şekil 4.170. PME-1 bileşiğinin kalibrasyon eğrisi	313
Şekil 5.1. β ,3,2',6'-Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidrokalon'un molekül formülü.....	324
Şekil 5.2. Metil gallat'ın molekül formülü	327
Şekil 5.3. Arbutin'in molekül formülü	328



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. <i>Polygonum</i> türlerinden izole edilen antranoit yapısındaki bileşikler.....	13
Tablo 2.2. <i>Polygonum</i> türlerinden izole edilen alkaloit yapısındaki bileşikler.....	14
Tablo 2.3. <i>Polygonum</i> türlerinden izole edilen fenil propanoit yapısındaki bileşikler ..	15
Tablo 2.4. <i>Polygonum</i> türlerinden izole edilen fenolik asit yapısındaki bileşikler	16
Tablo 2.5. <i>Polygonum</i> türlerinden izole edilen flavon, favonol, flavon glikozit ve flavonol glikozit yapısındaki bileşikler	17
Tablo 2.6. <i>Polygonum</i> türlerinden izole edilen kalkon yapısındaki bileşikler	21
Tablo 2.7. <i>Polygonum</i> türlerinden izole edilen dihidrokalkon yapısındaki bileşik.....	21
Tablo 2.8. <i>Polygonum</i> türlerinden izole edilen homoizoflavonon yapısındaki bileşik..	22
Tablo 2.9. <i>Polygonum</i> türlerinden izole edilen seskiterpen yapısındaki bileşikler.....	22
Tablo 2.10. <i>Polygonum</i> türlerinden izole edilen stilben yapısındaki bileşikler	23
Tablo 2.11. <i>Paeonia</i> türlerinden izole edilen alkaloit yapısındaki bileşikler.....	38
Tablo 2.12. <i>Paeonia</i> türlerinden izole edilen fenolik asit yapısındaki bileşikler.....	39
Tablo 2.13. <i>Paeonia</i> türlerinden izole edilen fenolik glikozit yapısındaki bileşikler	41
Tablo 2.14. <i>Paeonia</i> türlerinden izole edilen flavon, flavonol, flavon ve flavonol glikozit yapısındaki bileşikler	43
Tablo 2.15. <i>Paeonia</i> türlerinden izole edilen kalkon yapısındaki bileşikler.....	46
Tablo 2.16. <i>Paeonia</i> türlerinden izole edilen tanen yapısındaki bileşikler	46
Tablo 2.17. <i>Paeonia</i> türlerinden izole edilen lignan yapısındaki bileşikler.....	52
Tablo 2.18. <i>Paeonia</i> türlerinden izole edilen monoterpen yapısındaki bileşikler.....	53
Tablo 2.19. <i>Paeonia</i> türlerinden izole edilen triterpen yapısındaki bileşikler	71
Tablo 2.20. <i>Paeonia</i> türlerinden izole edilen sterol yapısındaki bileşikler.....	83
Tablo 2.21. <i>Paeonia</i> türlerinden izole edilen stilben yapısındaki bileşikler	84

Tablo 2.22. <i>Paeonia</i> türlerinden izole edilen yağ asidi yapısındaki bileşikler	88
Tablo 3.1. Kromatografi çalışmalarında kullanılan adsorbanlar.....	109
Tablo 3.2. Kromatografi çalışmalarında kullanılan solvan sistemleri	110
Tablo 3.3. Deney grupları ve hayvan sayıları	119
Tablo 4.1. <i>P. cognatum</i> ekstrelerinin α -glukozidaz enzim % inhibisyon değerleri	140
Tablo 4.2. <i>P. cognatum</i> ekstrelerinin α -glukozidaz enzim inhibisyon IC ₅₀ değerleri..	140
Tablo 4.3. <i>P. mascula</i> ekstrelerinin α -glukozidaz enzim % inhibisyon değerleri	142
Tablo 4.4. <i>P. mascula</i> ekstrelerinin α -glukozidaz enzim inhibisyon IC ₅₀ değerleri	143
Tablo 4.5. <i>Polygonum cognatum</i> 'dan elde edilen ekstrelerin uygulandığı diyabetik sıçanlardaki ağırlık değişimleri	145
Tablo 4.6. <i>P. cognatum</i> 'dan elde edilen ekstrelerin sağlıklı sıçanlar üzerindeki kan glukoz ölçümüne etkisi	146
Tablo 4.7. <i>P. cognatum</i> 'dan elde edilen ekstrelerin 2 g/kg glukoz yüklü hiperglisemik (OGTT) sıçanlardaki kan şekeri düzeylerine etkisi	147
Tablo 4.8. <i>Polygonum cognatum</i> ekstrelerinin diyabetik sıçanlardaki akut hipoglisemik etkileri	148
Tablo 4.9. <i>P. cognatum</i> ekstrelerinin diyabetik sıçanlarda subakut hipoglisemik etkileri	149
Tablo 4.9. (Devam)	150
Tablo 4.10. <i>Paeonia mascula</i> 'dan elde edilen ekstrelerin diyabetik hayvanlarda ağırlık değişimleri üzerine etkisi	152
Tablo 4.11. <i>P. mascula</i> 'dan elde edilen ekstrelerin normal sıçanlar üzerindeki kan glukoz ölçümüne etkisi	153
Tablo 4.12. <i>P. mascula</i> 'dan elde edilen ekstrelerin 2 g/kg glukoz yüklü hiperglisemik (OGTT) sıçanlarda kan şekeri düzeylerine etkisi	154

Tablo 4.13. <i>Paeonia mascula</i> ekstrelerinin diyabetik sıçanlarda akut hipoglisemik etkileri	155
Tablo 4.14. <i>P. mascula</i> ekstrelerinin diyabetik sıçanlarda subakut hipoglisemik etkileri	156
Tablo 4.15. Böbrek dokusunda <i>P. cognatum</i> 'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri	160
Tablo 4.16. Göz dokusunda <i>P. cognatum</i> 'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri	162
Tablo 4.17. Kalp dokusunda <i>P. cognatum</i> 'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri	164
Tablo 4.18. Karaciğer dokusunda <i>P. cognatum</i> 'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri	166
Tablo 4.19. <i>P. cognatum</i> 'dan elde edilen ekstrelerin kan plazmasında ALT ve AST seviyeleri üzerine etkileri	169
Tablo 4.20. Böbrek dokusunda <i>P. mascula</i> 'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri	172
Tablo 4.21. Göz dokusunda <i>P. mascula</i> 'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri	174
Tablo 4.22. Kalp dokusunda <i>P. mascula</i> 'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri	176
Tablo 4.23. Karaciğer dokusunda <i>P. mascula</i> 'den elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri	178
Tablo 4.24. <i>P. mascula</i> 'dan elde edilen ekstrelerin kan plazmasında ALT ve AST seviyeleri üzerine etkileri	181

Tablo 4.25. <i>Polygonum cognatum</i> 'dan elde edilen ekstrelerin diyabetik sıçanların pankreas dokuları üzerindeki histopatolojik bulgularının skorlanması	187
Tablo 4.26. <i>Paeonia maseula</i> 'dan elde edilen ekstrelerin diyabetik sıçanların pankreas dokuları üzerindeki histopatolojik bulgularının skorlanması.....	188
Tablo 4.27. <i>Polygonum cognatum</i> 'dan elde edilen ekstrelerin diyabetik sıçanların karaciğer dokuları üzerindeki histopatolojik bulgularının skorlanması....	194
Tablo 4.28. <i>Paeonia maseula</i> 'dan elde edilen ekstrelerin diyabetik sıçanların karaciğer dokuları üzerindeki histopatolojik bulgularının skorlanması....	195
Tablo 4.29. <i>P. cognatum</i> Meissn.'den izole edilen bileşiklerin R _f değeri 196	196
Tablo 4.30. Kersetin-3- <i>O</i> -β-D-glukopiranozit (PCE-1)'in ¹³ C- ve ¹ H-NMR spektroskopik değeri (¹³ C-NMR, DMSO-d ₆ , 100 MHz ve ¹ H-NMR, DMSO-d ₆ , 400 MHz).....	200
Tablo 4.31. Kersetin-3- <i>O</i> -β-D-glukopiranozit ve Kersetin-3- <i>O</i> -β-D-galaktopiranozit Karışımı (PCE-2)'nin ¹³ C- ve ¹ H-NMR spektroskopik değeri (¹³ C-NMR, DMSO-d ₆ , 100 MHz ve ¹ H-NMR, DMSO-d ₆ , 400 MHz).....	207
Tablo 4.32. Kersetin-3- <i>O</i> -rutinozit (PCE-3)'in ¹³ C- ve ¹ H-NMR spektroskopik değeri (¹³ C-NMR, DMSO-d ₆ , 100 MHz ve ¹ H-NMR, DMSO-d ₆ , 400 MHz).....	214
Tablo 4.33. Kemferol-3- <i>O</i> -β-D-glukopiranozit (PCE-4)'in ¹³ C- ve ¹ H-NMR spektroskopik değeri (¹³ C-NMR, DMSO-d ₆ , 100 MHz ve ¹ H-NMR, DMSO-d ₆ , 400 MHz).....	221
Tablo 4.34. Kersetin (PCB-1)'in ¹³ C- ve ¹ H-NMR spektroskopik değeri (¹³ C-NMR, DMSO-d ₆ , 100 MHz ve ¹ H-NMR, DMSO-d ₆ , 400 MHz).....	227
Tablo 4.35. Kersetin-3- <i>O</i> -β-D-glukuronit (PCB-2)'in ¹³ C- ve ¹ H-NMR spektroskopik değeri (¹³ C-NMR, DMSO-d ₆ , 100 MHz ve ¹ H-NMR, DMSO-d ₆ , 400 MHz).....	234

Tablo 4.36. β ,3,2',6'-Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidrokalikon (PCB-3)'un ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)	241
Tablo 4.37. Arbutin (PCB-4)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400)	248
Tablo 4.38. <i>p</i> -Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)	254
Tablo 4.39. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400)	260
Tablo 4.40. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400)	266
Tablo 4.41. <i>P. mascula</i> L.'den saflaştırılan bileşiklerin R_f değerleri	270
Tablo 4.42. 1,2,3,4,6-Penta-O-galloil- β -D-glukoz (PME-1)'un ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)	274
Tablo 4.43. Metil gallat (PME-2)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)	281
Tablo 4.44. 1-Galloil- β -D-glukoz (PMB-2)'un ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C - NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)	288
Tablo 4.45. Mirsetin (PME-4)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)	295
Tablo 4.46. Kemferol (PME-5)'ün ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)	301

Tablo 4.47. <i>P. cognatum</i> 'dan elde edilen saf maddelerin ve akarbozun α -glukozidaz enzim % inhibisyon değerleri	306
Tablo 4.48. <i>P. cognatum</i> 'dan elde edilen saf maddelerin ve akarbozun α -glukozidaz enzim inhibisyon IC ₅₀ değerleri	307
Tablo 4.49. <i>P. mascula</i> 'dan elde edilen saf maddelerin ve akarbozun α -glukozidaz enzim % inhibisyon değerleri	309
Tablo 4.50. <i>P. mascula</i> 'dan elde edilen saf maddelerin ve akarbozun α -glukozidaz enzim inhibisyon IC ₅₀ değerleri	309
Tablo 5.1. Flavonol iskeletine sahip olan bileşiklerin yapısı	322
Tablo 5.2. Gallo tanen iskeletine sahip olan bileşiklerin yapısı.....	326
Tablo 5.3. Fenolik asit anhidrit iskeletine sahip olan bileşiklerin yapısı	329

1. GİRİŞ

İnsanlığın oluşumundan bu yana tamamlayıcı tedaviler uygulanmaktadır. Geçmişten günümüze kadar bitkiler insanoğlu tarafından hem gıda olarak hem de tıbbi amaçla kullanılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, küresel ölçekte 4 milyar civarında kişinin sağlık sorunlarıyla karşılaştıklarında ilk tercih olarak fitofarmaka veya fitoterapötik ürün kullandıklarını bildirmektedir. Buna ek olarak eczanelerden reçete ile temin edilen ilaçların yaklaşık % 25'inin etken maddesinin bitkisel kökenli olduğu bilinmektedir. ¹

Diabetes mellitus; pankreas insülin salgısının tamamen yahut kısmen yetersizliği, insülinin etki gösterememesi veya insülinde yapısal bozukluklarnedeniyle ortaya çıkan, hiperglisemi ve glukagon yüksekliği ile karakterize; karbohidrat, protein ve yağ metabolizmalarının bozukluğunu gösteren, akut metabolik ve kronik dejeneratif komplikasyonlara sebep olan bir hastalıktır.²

Diyabet en sık rastlanan hastalıklardan birisi olarak görülmektedir. Dünya genelinde ve ülkemizde insidansı çok yüksektir. Bu hastalık, genellikle yetişkinleri etkilemekte olup, hem doğrudan hem de dolaylı etkileri ile toplumsal yaşamı riske atmaktadır.³⁻⁵ Bu doğrultuda küresel çapta araştırmalar sürdürülmekte olup, 2013 yılında Dünya Sağlık Örgütü ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı şeker hastalığının da içinde bulunduğu “Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolüne ilişkin 2013-2020 Küresel Eylem Planı”nı onaylamıştır.⁶

Bu hastalık; tip 1, tip 2, özel nedenlere bağlı diyabet ve gestasyonel diyabet olmak üzere başlıca dört gruba ayrılır. Diyabetli hastaların çoğunluğunu tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalar oluşturmaktadır.² Hastaların tedavisinde tiyazolidindionlar, sülfonilüreler, biguanidler, inkretinmimetikler, dipeptidil peptidaz-4'ler, insülinler, α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Akarboz ince bağırsakta α -glukozidaz enzimini inhibe ederek glukoz emilimini engeller, özellikle postprandial hipoglisemi yaparak

etkinlik gösterir.² Bu etki mekanizmasından dolayı diyabet tedavisi için benzer moleküllerin geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Ancak α -glukozidaz enzim inhibitörlerinin uzun süre kullanımında flatulans, hazımsızlık, ishal, karaciğer enzimlerinde geri dönüşümlü bir artış, nadiren sideropenik anemi gibi yan etkiler görülmektedir. Doğal α -glukozidaz enzim inhibitörlerinde sentetiklerinin aksine daha az yan etkiye rastlanılmasından dolayı diyabetin kontrolünde daha iyi bir tercih oldukları bilinmektedir.^{7, 8}

Diyabetli hastalarda vücudun antioksidan savunma mekanizması zayıfladığından, oksidan üretimi artmış olur. Bu durumda çeşitli komplikasyonların meydana gelmesi kaçınılmazdır.^{9, 10}

Ülkemizde halk arasında antidiyabetik olarak kullanılan birçok bitki bulunmaktadır. *Polygonum cognatum* Meissn. ve *Paeonia mascula* L. bu bitkiler arasındadır. *P. cognatum* Meissn. ve *P. mascula* L. bitkilerinin herbalarından hazırlanan infüzyonların Elazığ ve Tunceli bölgelerinde diyabet tedavisinde dahilen kullanıldıkları kayıtlıdır.¹¹

Polygonaceae familyasına ait olan *Polygonum* cinsi ülkemizde kırk tür ve altı alt tür ile geniş yayılım göstermektedir. *P. cognatum* Meissn. Türkiye’de madımak, çoban ekmeği, kuş ekmeği ve kuş epeleği olarak bilinmektedir.¹² Bitkinin yaprakları Türk halk tıbbında antidiyabetik ve diüretik amaçla, herbası ise romatizmada kullanılmaktadır.^{12, 13} Yapılan literatür taramasında *P. cognatum*’un antibakteriyel, antihelmintik ve antioksidan etkilerinin varlığı görülmüştür.¹⁴⁻¹⁶ *P. cognatum*’un toprak üstü kısımlarından sadece etanol ile hazırlanan ana ekstrenin *in vivo* olarak STZ ile indüklenen diyabet modelinde etkisi çalışılmıştır.¹⁷ Ancak bu araştırma tek bir ekstrede çalışılmış olması ve fitokimyasal analizinin yapılmamış olması nedenleriyle bu tez konusu ile benzerlik göstermemektedir.

Paeoniaceae familyasına ait olan *Paeonia* cinsi, Türkiye florasında altı tür ve dört alttür ile temsil edilmektedir. *P. mascula* L. Türkiye’de gülörç, gülhorç, ayı gülü, eşek gülü isimleriyle bilinmektedir.^{18, 19} Bitkinin yaprağının Türk halk tıbbında antidiyabetik, yatıştırıcı, antidiyareik ve antitüssif olarak kullanıldığı bilinmektedir.^{11, 12} *P. mascula*’nın antimikrobiyal, analjezik, antenflamatuvar, antioksidan olduğu, depigmentasyon ve Alzheimer hastalığı üzerine etkileri ispatlanmıştır.²⁰⁻²⁴

Ülkemizde yaygın olarak yetişen ve halk arasında antidiyabetik olarak kullanımı kayıtlı olan *P. mascula* ve *P. cognatum* herbalarının alt ekstrelerinin hangilerinin etkili olduğunun *in vitro* ve *in vivo* yapılacak olan deneylerle tespit edilmesi, etkili olan alt ekstrelerde bulunan maddelerin kromatografik yöntemlerle saflaştırılması ve spektral metotlarla yapılarının tayini ve etkinin bileşik kaynaklı mı yoksa sinerjik kaynaklı mı olduğunun belirlenmesi amacıyla elde edilen bileşiklerin *in vitro* aktivitelerinin tespit edilmesi bu araştırmanın sorusunu teşkil etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Botanik Bilgiler

2.1.1. *Polygonum* Cinsinin Sistematığı

Alem: Bitkiler alemi

Bölüm: Spermatophyta

Altbölüm: Angiospermae

Sınıf: Dicotyledones

Altsınıf: Caryophyllidae

Takım: Polygonales

Familiya: Polygonaceae

Cins: *Polygonum*

2.1.2. Polygonaceae Familyası

Kuzey Yarımküre başta olmak üzere bütün dünyada yayılış gösteren Polygonaceae familyası 48 cins ve 1200 tür içermektedir.²⁵ Türkiye’de ise bu familyaya ait 10 cins, 87 tür ve 25 alttür bulunmaktadır.^{18, 26, 27}

Genellikle tek veya çok yıllık otsu, çalimsı, tırmanıcı veya nadiren ağaç formunda bitkilerdir. Bir veya iki evciklidir. Yapraklar alternat, basit, eliptik veya böbrek şeklindedir. Stipulalar genellikle gövdeyle birleşiktir. Çiçekler tek, iki eşeyli veya ışınsal simetrili ve spika, panikula veya demetler halinde bulunur. Pediselleri genellikle belirgindir. Çanak yaprakları 3-6 adet, tabanda birleşip, genellikle meyvelerine doğru genişleme göstermesine rağmen taç yaprakları yoktur. Erkek organ 6-9 adet olup nadiren 16 adete kadar çıkarken, dişi organ 1 adet olup ovaryum üst durumlu ve 2-4 karpellidir. Meyveleri köşeli veya kanatlı bir akendir.^{26, 27}

2.1.2.1. *Polygonum* Meissn. Cinsi

Polygonaceae familyasına ait olan *Polygonum* cinsi tek veya çok yıllık yarı çalimsı ve tırmanıcı bitkilerdir. Periant parçalarının herbiri eşit, birbirinden ayrı veya birleşiktir. Erkek organı 8 adet, dişi organı 2-3 adettir. Meyveleri periantı sıkıca çevrelemiş bir biçimde olup, üç köşeli veya kanatlı bir akendir. Türkiye florasında *Polygonum* cinsi kırk tür ve altı alttür ile temsil edilmektedir.^{18, 27}

2.1.2.2. Türkiye’de Yetişen *Polygonum* Türleri için Tayin Anahtarı

1. Bitkiler tırmanıcı; yapraklar kordat-sagitat
 2. Meyve pediselleri 1-3 mm; meyveler ince **26. convolvulus**
 2. Meyve pediselleri 5-8 mm; meyveler pürüzsüz ve parlak **27. dumetorum**
1. Bitkiler tırmanıcı değil; yapraklar kordat-sagitat değil
 3. Çiçek durumu bir dallı; periant sarımsı **1. alpinum**
 3. Çiçek durumu rasemoz veya spika (başak şeklinde); periant beyaz, pembe, kırmızı veya yeşilimsi
 4. Erkek organı ayrık halde 3 adet; alt yaprakların petiolleri kanatlı **2. istorta**
 4. Erkek organ birleşik 2-3 adet ve boyları en az öncekilerin yarı boyunda; petioller kanatlı değil
 5. Okrea kahverengi ve trunkat; çiçek durumu spika (başak şeklinde), çiçekler aksillar veya tek başına değil
 6. Çiçek durumu oblong spika; çiçekler bitişik
 7. Çok yıllık sürünücü rizomlar; yapraklar trunkat tabanlı oblong-lanseolat **3. amphibium**
 7. Tek yıllık; yapraklar kuneat tabanlı eliptik

8. Çiçek durum sapsız ve alt yaprakların yüzeyi sarı guddeli
5. *lapathifolium*
8. Çiçek durum sapsız ve yapraklar guddesiz
6. *persicaria*
6. Çiçek durumu gevşek ve doğrusal; çiçekler bitişik değil
9. Tek yıllık; periant kahverengi guddeli
7. *hydropiper*
9. Çok yıllık; periant guddesiz
4. *salicifolium*
5. Okrea şeffaf, üst kısmı konik; en az birkaç çiçek aksillalar veya hemen hemen tek
10. Bitkiler sert odunsu yarı çalimsı
11. Brakteler yaprak stemlerinden çok daha kısa; stemler sıkı ve dik
12. Yapraklar eliptik, genişlikler uzunluğunun 2 katından fazla; alt okrea ikiye yarık veya hafif saçaklı
11. *icaricum*
12. Yapraklar lineer veya lineer-lanseolat, genişliği uzunluğundan 3 kat daha fazla; alt okrea sık saçaklı
13. Gövde çiçek durumunun altında dallanmış; yapraklar alta doğru kıvrık, eni 5 mm'den fazla
9. *luzuloides*
13. Gövde çiçek durumunun altında dallanmamış; yapraklar genellikle düz, eni 5 mm'den küçük
14. Bitki kül gri renkli; periant hafif pembe guddeli, braktelerin boyunu geçmiş
10. *praelongum*
14. Bitki donuk mavimsi yeşil; periant guddesiz, braktelerden daha kısa
8. *setosum*
11. Brakteler yaprak stemleriyle hemen hemen aynı boyutta; stemler toprak üzerinde yatık ve seyrek
15. Yaprakların tepesi sert (mukrolu); çiçekler sapsız ve çiçek durumunun içinde demet oluşturmuş durumda
12. *paronychioides*

15. Yaprakların tepesi sert değil; çiçekler saplı ve çiçek durumu
seyrek **13. salebrosum**

10. Bitkiler ne yarıçalımsı ne sert;

16. Brakteler yaprak stemleriyle hemen hemen aynı boyutta;

17. Çok yıllık; periant 3.5-5 mm boyutunda, ana stemin
üzerindeki okrea nodus aralarından daha uzun

18. Okrea 8-12 damarlı, tabanı kahverengimsi; yapraklar
grimsi, alta doğru kıvrık, sapsız **15. maritimum**

18. Okrea en fazla 3 damarlı, tamamen zarsı; yapraklar düz,
yeşil ve saplı **14. cognatum**

17. Tek yıllık; çiçekler 3.5-4 mm, okrea nodusların
arasından bariz bir şekilde kısa

19. Okrea damarsız, üç köşeli zarsı; yapraklar birazcık etli

20. Bitki dik; yapraklar alta doğru kıvrık

20. cappadocicum

20. Bitki yatık; yapraklar düz veya hafif alta kıvrık

19. polycnemoides

19. Okrea üç köşeli halden oblonga doğru daralır, ana stem
kahverengimsi tabanlı ve belirgin damarlı

21. Meyveler 4-5 mm boyutunda, periantın boyunu
aşmış, çok parlak; periant 3-4 mm **16. mesembrium**

21. Meyveler en fazla 3 mm veya 3 mm'yi çok az
geçmiş, punktulat; periant 3 mm'den fazla

22. Periant tüpü hemen hemen loblarla aynı boyutta

17. arenastrum

22. Periant tüpü loblardan çok az kısa

18. aviculare

16. Brakteler yaprak stemlerinden çok az kısa veya aynı

boyutta

23. Kuvvetli çok yıllık, ana stem kalın

24. Bitkiler çok nodüllü ve toprak üzerine yatık

pozisyonda; yapraklar oblong-eliptik, obtus ve dayanıklı

22. longipes

24. Dik sürgünlü bitkiler, birkaç çiçekli sürgün,

yapraksız; yapraklar neredeyse eliptik

21. equisetiforme

23. İnce gövdeli tek yıllıklar

25. Çiçekler kısa, sık çiçekli spika

23. arenarium

25. Çiçekler uzun, seyrek spika

26. Periant 2 mm boyutunda; meyveler

perianttan hafif büyük

24. pulchellum

26. Periant 3-4 mm boyutunda; periant meyveleri

tamamen kaplamış

25. bellardii

Polygonum minus, *P. afyonicum*, *P. rotloellioides*, *P. salsugineum*, *P. perfoliatum*, *P. thunbergii*, *P. sivasicum*, *P. samsunicum*, *P. ekimianum* ve *P. karacae* türleri Flora of Turkey and the East Aegean Islands'ın ek cildi olan 10. ve 11. ciltlerinde bulunmaktadır.²⁷⁻²⁹

2.1.2.3. *Polygonum cognatum* Meissn.

Syn: *Polygonum alpestre* C. A. Meyer, *P. rupestre* Kar. & Kir., *P. ammanioides* Jaub. & Spach, *P. myriophyllum* H. Gross., *P. cognatum* var. *alpestre* (C. A. Mey.) Meisn., *P. cognatum* subsp. *cognatum*^{18, 30}

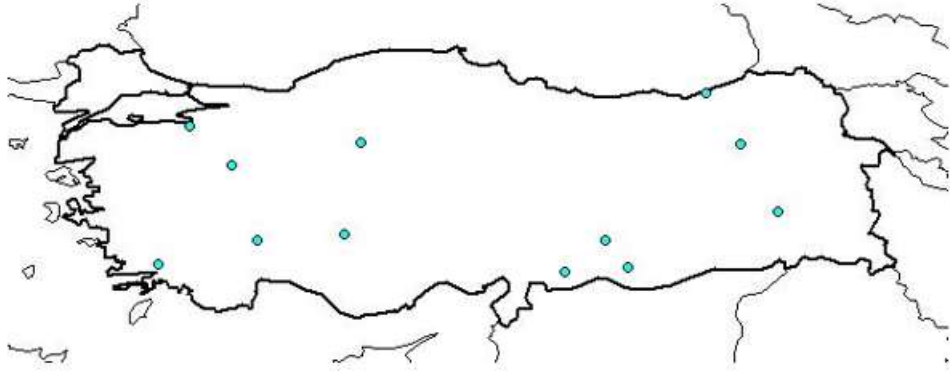
İnce odunsu gövdeli çok yıllık bir bitkidir. Gövdesi yaprakları gibi yeşil ve toprak üzerinde sürünür. Okreaları şeffaf, belirgin ve 3 damarlıdır. Yaprakları saplı, oblong-eliptik ve nadiren mukroludur. Yaprak aksiller pozisyonda çiçek demetlerinin içindedir. Pembemsi ve 4-5 mm boyutundaki perianta sahip olup, meyveleri parlaktır.²⁷



Şekil 2.1. *P. cognatum* Meissn.

Yayılışı:

A2 Bursa: Uludağ, **A4** Ankara: Keçiören Hacıkadın arası, Kasaplıgil, 1500 m. **A8** Rize: Ortaköy Çat arası, 1700 m. **B2** Kütahya: Gediz, 850 m. **B3** Konya: Sultandağı, 1100 m. **B7** Şanlıurfa: Karacadağ, 1080 m. **B8** Erzurum: Pasinler Horasan arası 1650 m. **B9** Bitlis: Kemer Dağı'nın yukarısı, 2200 m. **C2** Muğla: Girdev Dağı, 2000 m. **C3** Isparta: Eğridir, Barla Dağı, 2000 m. **C4** Konya: Küçük Köy, 980 m. **C6** Gaziantep: Dülük Baba, 1100 m. **C7** Adıyaman: Bekikara ve Kahta, 2100 m. **B8** Erzurum: Palandöken Dağı etekleri 2140 m. ³¹ (39°51'56.95" K, 41°16'22.13" D) (AUEF 1352!)



Şekil 2.2. *P. cognatum* Meissn. bitkisinin yayılışı

2.1.3. *Paeonia* Cinsinin Sistematığı

Alem: Bitkiler alemi

Bölüm: Spermatophyta

Altbölüm: Angiospermae

Sınıf: Dicotyledones

Altsınıf: Dilleniidae

Takım: Dilleniales

Familya: Paeoniaceae

Cins: *Paeonia*

2.1.3. Paeoniaceae Familyası

Paeoniaceae familyasının bitkileri 35-50 cm yüksekliğinde, rizomlu ve çok yıllıktır. Yapraklar biternat veya daha fazla bölünmüş, serrat, bileşik ve stipulasızdır. Çiçekler genellikle 7-14 cm, hermafrodit, aktinomorf ve hipogin olup brakte taşımaktadır. Renkleri beyaz, kırmızı veya morumsu olup, sepaller kalıcı, 5 ya da daha fazla sayıdadır. Petaller ise 5-10 adettir. Çiçekler merkezden çevreye doğru sıralanan (sentrifugal) çok sayıda stamene sahiptir. Karpeller 2-8 folikülden oluşup etli bir disk üzerine dizilmiştir.

2.1.3.1. *Paeonia* L. Cinsi

Çok yıllık otsu, kışın genellikle ölen odunsu gövdeye sahip, her zaman yeşil dik, tabanı yumrulu ve kökü etli bitkilerdir. Yapraklar biternat veya daha da bölünmüştür. Çiçekler 7-14 cm çapında, petaller beyaz, kırmızı veya morumsudur. Stamenler çok sayıda olup, önce iç stamenler sonra dış stamenler olgunlaşır. Karpeller 2-5 adet tüysüz yahut sık yumuşak tüylü olup, etli bir disk şeklindeki yapıdan çıkarlar. Meyvelerin her biri birkaç tohum içeren 2-8 folikülden oluşur.^{19, 32, 33}

2.1.3.2. Türkiye’de Yetişen *Paeonia* Türleri için Tayin Anahtarı

1. Karpeller kısa yumuşak tüylü, tepesi trunat, stilusa doğru aşama aşama daralma yok; çiçeklerin çapı 6 cm’den fazla
2. Petaller beyaz **3. *rhodia***
2. Petaller kırmızı
3. Yapraklar ana damarları boyunca seyrek, küçük boyutta tüylü; uçtaki yaprak bölümleri hafif girintili, yaprakçıklar serrat **4. *peregrina***
3. Yapraklarda tüy yok; uçtaki yaprak bölümleri derin girintili, yaprakçıklar serrat değil
4. Yaprakçıklar orbikular (dairemsi), kenarları dalgalı **2. *daurica***
4. Yaprakçıklar eliptik, kenarları dalgalı değil **1. *mascula***
1. Karpeller tüysüz, tepede stilusa doğru aşamalı daralma gösterir, çiçeklerin çapı 6 cm’den dar
5. Stilus ve stigma yaklaşık 7 mm boyunda, sadece uça kıvrık **5. *kesrouanensis***
5. Stilus ve stigma daha kısa, tabana yakın kıvrık **6. *turcica***

2.1.3.3. *Paeonia mascula* L.

Yapraklar basit biternat veya bazı yaprakçıklar daha fazla bölüme ayrılmış, yaprakçıklar 9-16 adet eliptik bölüme sahiptir. Yaprakların alt yüzeyi tüysüzden yumuşak tüylüye doğru değişen örtü tüyüne sahiptir. Çiçekleri 8-14 cm çapında, taç yapraklar kırmızı veya beyazdır. Foliküller 3-5 veya 2-4 adet olup, beyaz-tomentoz tüylü, tepe kısmı kesik uçlu (trunkat), stigmatı sapsızdır. Ülkemizde üç alt tür ile temsil edilir:

1. Petaller kırmızı

2. Yaprakları 12-16 bölümlü; yaprakların altı yumuşak piloz **subsp. *arietina***

2. Yaprakları 9-10 (-12) bölümlü; yaprakların altı tüysüz veya seyrek piloz tüylü

subsp. *mascula*

Paeonia mascula* subsp. *bodurii türü Flora of Turkey and the East Aegean Islands'ın ek cildi olan 10. ve 11. ciltlerinde bulunmaktadır.³²⁻³⁴



Şekil 2.3. *P. mascula* L.

Yayılışı:

Güney Anadolu. **B8** Erzurum: Aşkale Bayburt arası 1700 m. **C3** Antalya: Teke Dağı 1100-1200 m. **C6** Hatay: Antakya Yağla Dağı arası, 1000 m., Seyhan; Dumanlı Dağı, 1300 m. **C9** Bitlis: Kotum-Karz Dağı arası, 2200 m. **B8:** Erzurum, Aşkale Dağı etekleri 2020 m.³¹ (39°51'41.84" K, 40°37'23.01" D) (AUEF 1351!)



Şekil 2.4. *P. mascula* L. bitkisinin yayılışı

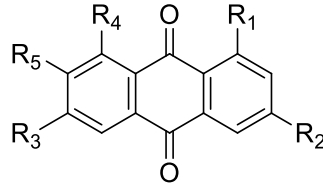
2.2. Daha Önce Yapılmış Olan Fitokimyasal Araştırmalar

2.2.1. *Polygonum* sp. Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Fitokimyasal Araştırmalar

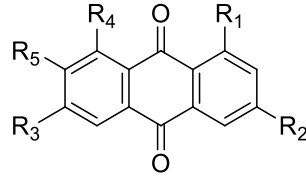
Polygonum türlerinden elde edilen sekonder metabolitler antranoitler, alkaloidler, fenil propanoitler, fenolik asitler, flavonoidler, seskiterpenler, stilbenler ve diğerleri başlıkları altında toplanarak sunulmuştur.

2.2.1.1. Antranoitler

Tablo 2.1. *Polygonum* türlerinden izole edilen antranoit yapısındaki bileşikler

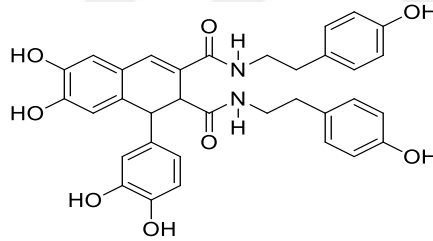


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	BİTKİ
Emodin	OH	OH	CH ₃	OH	H	<i>P. cuspidatum</i> ³⁵⁻³⁷ <i>P. amplexicaule</i> var. <i>sinense</i> ³⁸
Fiskiyan	OH	OCH ₃	CH ₃	OH	H	<i>P. multiflorum</i> ³⁹⁻⁴² <i>P. cuspidatum</i> ³⁵⁻³⁷ <i>P. multiflorum</i> ³⁹⁻⁴²
Sitreorsein	OH	OH	CH ₂ OH	OH	H	<i>P. cuspidatum</i> ⁸
Antraglikozit B	OH	CH ₃	OH	OGlu	H	<i>P. cuspidatum</i> ^{35, 37}
Emodin-8-β-D-glukozit	OH	OH	CH ₃	OGlu	H	<i>P. cuspidatum</i> ³⁶ <i>P. multiflorum</i> ^{39, 40, 42, 43}

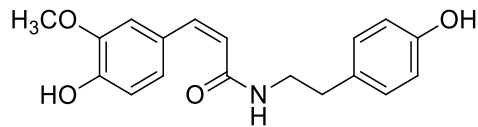
Tablo 2.1. (Devam)

BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	BİTKİ
Krizofanol	OH	CH ₃	H	OH	H	<i>P. multiflorum</i> ⁴⁰
Rein	OH	COOH	H	OH	H	<i>P. multiflorum</i> ⁴⁰
6-OH-Emodin	OH	OH	CH ₂ OH	OH	H	<i>P. multiflorum</i> ⁴⁰
Polygonimitin B	OGlu	OH	CH ₃	H	CH ₃	<i>P. multiflorum</i> ⁴⁰

2.2.1.2 Alkaloidler

Tablo 2.2. *Polygonum* türlerinden izole edilen alkaloid yapısındaki bileşikler

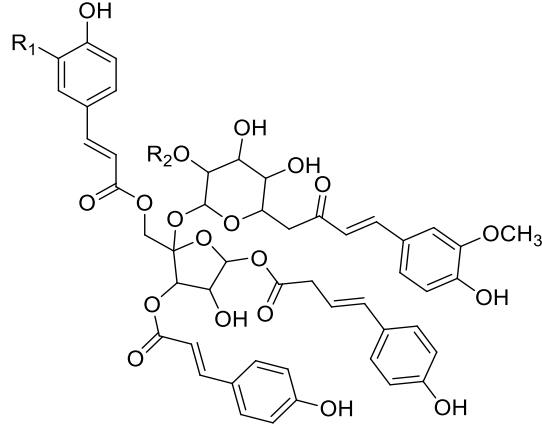
BİLEŞİK	BİTKİ
Kannabisin B	<i>P. hyrcanicum</i> ⁴⁴



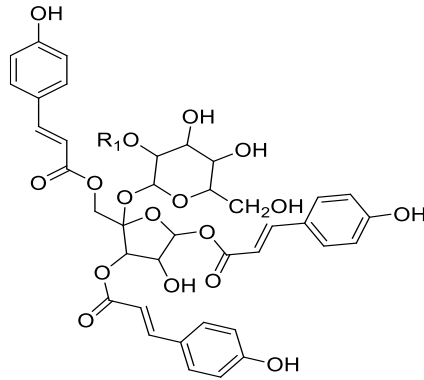
BİLEŞİK	BİTKİ
<i>N-cis-Feruloiltiramine</i>	<i>P. hyrcanicum</i> ⁴⁴

2.2.1.3. Fenil propanoitler

Tablo 2.3. *Polygonum* türlerinden izole edilen fenil propanoit yapısındaki bileşikler



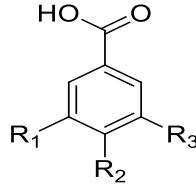
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Vanikozit B	H	H	<i>P. lapathifolium</i> ⁴⁵ <i>P. pensylvanicum</i> ⁴⁶ <i>P. sachalinense</i> ⁴⁷
Vanikozit A	H	COCH ₃	<i>P. pensylvanicum</i> ⁴⁶ <i>P. sachalinense</i> ¹⁸
Lapatozit A	OCH ₃	H	<i>P. lapathifolium</i> ¹⁶



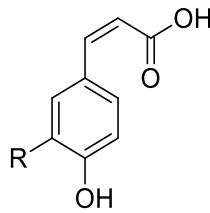
BİLEŞİK	R ₁	BİTKİ
Hidropiperozit	H	<i>P. lapathifolium</i> ¹⁶ <i>P. hydropiper</i> ⁴⁸
Vanikozit C	COCH ₃	<i>P. pensylvanicum</i> ¹⁷

2.2.1.4. Fenolik asitler

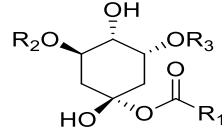
Tablo 2.4. *Polygonum* türlerinden izole edilen fenolik asit yapısındaki bileşikler



BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	BİTKİ
Gallik asit	OH	OH	OH	<i>P. cognatum</i> ⁴⁹ <i>P. aviculare</i> ⁵⁰ <i>P. bistorta</i> ⁵¹ <i>P. capitatum</i> ⁵² <i>P. paleaceum</i> ⁵³ <i>P. hydropiper</i> ^{48, 54} <i>P. cognatum</i> ⁴⁹
Protokateşik asit	H	OH	OH	<i>P. bistorta</i> ⁵¹ <i>P. capitatum</i> ⁵² <i>P. cognatum</i> ⁴⁹
<i>p</i> -Hidroksibenzoik asit	H	OH	H	<i>P. cognatum</i> ⁴⁹ <i>P. bistorta</i> ⁵¹ <i>P. cognatum</i> ⁴⁹
Vanilik asit	H	OH	OCH ₃	<i>P. bistorta</i> ⁵¹ <i>P. capitatum</i> ⁵²
İzovanilik asit	H	OCH ₃	OH	<i>P. amplexicaule</i> var. <i>sinense</i> ³⁸
Siringik asit	OCH ₃	OH	OCH ₃	<i>P. bistorta</i> ⁵¹

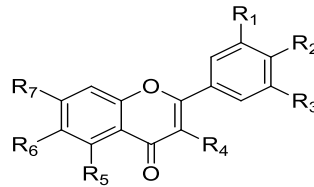


BİLEŞİK	R	BİTKİ
Kumarik asit	H	<i>P. amplexicaule</i> var. <i>sinense</i> ¹¹ <i>P. hyrcanicum</i> ⁴⁴
Ferulik asit	OCH ₃	<i>P. hyrcanicum</i> ¹⁵
Kafeik asit	OH	<i>P. paleaceum</i> ²⁴

Tablo 2.4. (Devam)

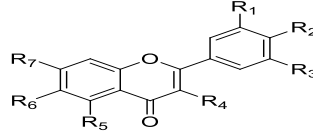
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	BİTKİ
Klorojenik asit	H		H	<i>P. bistorta</i> ²² <i>P. paleaceum</i> ²⁴
Metil-5-O-kafeoil kinat	CH ₃		H	<i>P. paleaceum</i> ²⁴
3-O-Kafeoil kinik asit	H	H		<i>P. paleaceum</i> ²⁴

2.2.1.5. Flavonoitler

Tablo 2.5. *Polygonum* türlerinden izole edilen flavon, favonol, flavon glikozit ve flavonol glikozit yapısındaki bileşikler

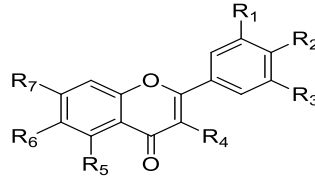
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	BİTKİ
Kersetin	H	OH	OH	OH	OH	H	OH	<i>P. amplexicaule</i> var. <i>sinense</i> ¹¹
								<i>P. aviculare</i> ⁵⁰
								<i>P. hydropiper</i> ^{48, 54 55}
								<i>P. equisetiforme</i> ⁵⁶
Kersetin-3-metil eter	H	OH	OH	OCH ₃	OH	H	OH	<i>P. cognatum</i> ²⁰
								<i>P. orientale</i> ⁵⁷

Tablo 2.5. (Devam)



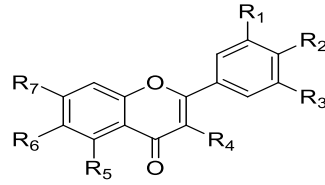
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	BİTKİ
								<i>P. cognatum</i> ²⁰
Kersetin-3-O-β-glukopiranozit (İzokersitrin)	H	OH	OH	OGlu	OH	H	OH	<i>P. alpinum</i> ⁵⁸ <i>P. senegalense</i> ⁵⁹ <i>P. bistorta</i> ⁶⁰ <i>P. equisetiforme</i> ⁵⁶
Kersetin-3-O-rutinozit	H	OH	OH	ORut	OH	H	OH	<i>P. cognatum</i> ⁴⁹
Kersetin-3-O-α-arabinozil-(1→6)-glukopiranozit	H	OH	OH	O Ara 1→6 Glu	OH	H	OH	<i>P. alpinum</i> ⁵⁸ <i>P. orientale</i> ⁶¹
Kersetin-3-O-β-D-galaktozit (Hiperozit)	H	OH	OH	OGal	OH	H	OH	<i>P. alpinum</i> ⁵⁸ <i>P. senegalense</i> ⁶² <i>P. alpinum</i> ⁵⁸ <i>P. amphibium</i> ⁴³
Kersetin-3-O-β-D-glukuronopiranozit	H	OH	OH	OGlua	OH	H	OH	<i>P. aviculare</i> ⁶³ <i>P. hydropiper</i> ⁵⁵ <i>P. orientale</i> ⁶⁴
Kersetin-3-O-β-D-galakturnopiranozit	H	OH	OH	OGala	OH	H	OH	<i>P. alpinum</i> ⁵⁸
Kersetin-3-O-β-D-mannuronopiranozit	H	OH	OH	OMana	OH	H	OH	<i>P. alpinum</i> ⁵⁸
Kersetin-3-O-α-ramnozil-(1→2)-glukuronopiranozit	H	OH	OH	ORam 1→2 Glua	OH	H	OH	<i>P. amphibium</i> ⁶⁵ <i>P. paleaceum</i> ⁵³ <i>P. perfoliatum</i> ⁶⁶ <i>P. orientale</i> ⁶⁴
Kersetin-3-O-(6''-feruloil)-β-D-galaktopiranozit	H	OH	OH	OGal 1→6 feruloil	OH	H	OH	<i>P. viscosum</i> ^{67, 68}
Kersetin-3-O-(6''-kafeoil)-β-D-galaktopiranozit	H	OH	OH	OGal 1→6 kafeoil	OH	H	OH	<i>P. viscosum</i> ⁶⁸
Juglanin	H	H	H	O Ara	OH	H	OH	<i>P. aviculare</i> ⁵⁰

Tablo 2.5. (Devam)



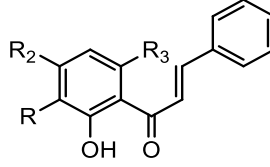
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	BİTKİ
Kemferol	H	OH	H	OH	OH	H	OH	<i>P. amplexicaule</i> var. <i>sinense</i> ³⁸ <i>P. aviculare</i> ⁵⁰ <i>P. perfoliatum</i> ⁶⁶ <i>P. orientale</i> ⁶⁴
Kemferol-3-metil eter	H	OH	H	OCH ₃	OH	H	OH	<i>P. cognatum</i> ⁴⁹
Kemferol-3-O-β-D-galaktozit	H	OH	H	OGal	OH	H	OH	<i>P. alpinum</i> ⁵⁸
Kemferol-3-O-β-glukopiranozit	H	OH	H	OGlu	OH	H	OH	<i>P. cognatum</i> ⁴⁹ <i>P. persicaria</i> ⁶⁹ <i>P. hydropiper</i> ⁵⁵ <i>P. orientale</i> ⁶⁶
Kemferol-3-O-α-ramnozil-(1→2)-glukuronopiranozit	H	OH	H	ORam 1→2 Glua	OH	H	OH	<i>P. amphibium</i> ⁶⁵
Kemferol-3-O-β-glukuronopiranozit	H	OH	H	OGlua	OH	H	OH	<i>P. aviculare</i> ⁶³ <i>P. tinctorium</i> ⁷⁰
Kemferol-3-O-β-rutinozit	H	OH	H	ORut	OH	H	OH	<i>P. perfoliatum</i> ⁶⁶
Kemferol-3-O-α-L-ramnozit	H	OH	H	ORam	OH	H	OH	<i>P. perfoliatum</i> ⁶⁶
Kemferol-3-O-α-ramnozil-(1→2)-glukuronopiranozit	H	OH	H	ORam 1→2 Glu	OH	H	OH	<i>P. orientale</i> ⁶⁴
Mirsetin	OH	OH	OH	OH	OH	H	OH	<i>P. aviculare</i> ⁵⁰ <i>P. equisetiforme</i> ⁵⁶
Mirsetin-3-O-β-glukuronopiranozit	OH	OH	OH	OGlua	OH	H	OH	<i>P. aviculare</i> ⁶³
Mirsetin-3-O-β-D-galaktozit	OH	OH	OH	OGal	OH	H	OH	<i>P. alpinum</i> ⁵⁸
Mirsetin-3-O-α-L-ramnozit (Mirsitrin)	OH	OH	OH	ORam	OH	H	OH	<i>P. aviculare</i> ⁵⁰ <i>P. equisetiforme</i> ⁵⁶
Mirsetin-3-O-α-arabinofuranozit	OH	OH	OH	O Ara	OH	H	OH	<i>P. equisetiforme</i> ⁵⁶

Tablo 2.5. (Devam)



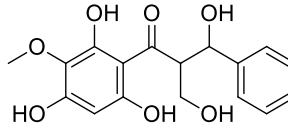
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	BİTKİ
İzoramnentin-3-O-β-glukuronopiranozit	OCH ₃	OH	H	OGlua	OH	H	OH	<i>P. aviculare</i> ⁶³ <i>P. hydropiper</i> ⁵⁶
Mearsetin-3-O-β-glukuronopiranozit	OH	OCH ₃	OH	OGlua	OH	H	OH	<i>P. aviculare</i> ⁶³
Skutellarein	H	OH	H	H	OH	OH	OH	<i>P. hydropiper</i> ⁵⁵
6-Hidroksi-luteolin	H	OH	H	H	OH	OH	OH	<i>P. hydropiper</i> ⁵⁵
6-Hidroksi-luteolin-7-O-β-D-glukopiranozit	H	OH	H	H	OH	OH	OGlu	<i>P. hydropiper</i> ⁵⁵
Kersetin-3-O-α-L-ramnozit (Kersitrin)	H	OH	OH	ORam	OH	H	OH	<i>P. aviculare</i> ⁵⁰ <i>P. hydropiper</i> ^{54, 55} <i>P. perfoliatum</i> ⁶⁶
Ombuin-3-O-β-D-galaktopiranozit	H	OCH ₃	OH	OGal	OH	H	OCH ₃	<i>P. orientale</i> ⁶⁴
Kersetin-3-O-α-arabinofuranozit (Avikularin)	H	OH	OH	OAra	OH	H	OH	<i>P. alpinum</i> ⁵⁸ <i>P. aviculare</i> ⁵⁰ <i>P. equisetiforme</i> ⁵⁶
Ombuin-3-O-rutinozit	H	OCH ₃	OH	ORut	OH	H	OCH ₃	<i>P. orientale</i> ⁶⁴
3, 3', 4', 5, 7-Pentahidroksi flavanon	OH	OH	OH	H	OH	H	OH	<i>P. orientale</i> ⁷¹
3',5-Dihidroksi-3,4',5',7-tetrametoksi flavon	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	<i>P. viscosum</i> ⁶⁸
3',5,7-Trihidroksi-3,4',5'-trimetoksi flavon	OH	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH	H	OH	<i>P. viscosum</i> ⁷²
5-Hidroksi-6,7-dimetoksi flavon	H	H	H	H	OH	OCH ₃	OCH ₃	<i>P. limbatum</i> ⁷³
5,7-Dimetoksi flavon	H	H	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	<i>P. limbatum</i> ⁷³

Tablo 2.6. *Polygonum* türlerinden izole edilen kalkon yapısındaki bileşikler



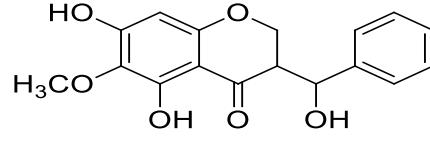
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	BİTKİ
Favokawin B	H	OCH ₃	OCH ₃	<i>P. persicaria</i> ⁶⁹ <i>P. ferrugineum</i> ⁷⁴ <i>P. senegalense</i> ⁵⁹
Kardamonin	H	OH	OCH ₃	<i>P. persicaria</i> ⁶⁹ <i>P. ferrugineum</i> ⁷⁴ <i>P. senegalense</i> ⁵⁹ <i>P. limbatum</i> ⁷³
Pashanon	OCH ₃	OCH ₃	OH	<i>P. ferrugineum</i> ⁷⁴ <i>P. senegalense</i> ⁵⁹
2',4'-Dihidroksi-3',6'-dimetoksikalkon	OCH ₃	OH	OCH ₃	<i>P. senegalense</i> ⁵⁹ <i>P. limbatum</i> ⁷³

Tablo 2.7. *Polygonum* türlerinden izole edilen dihidrokalkon yapısındaki bileşik



BİLEŞİK	BİTKİ
2',4',6'-Trihidroksi-3'-metoksi- α -hidroksimetil- β -hidroksi-dihidrokalkon	<i>P. ferrugineum</i> ⁷⁴

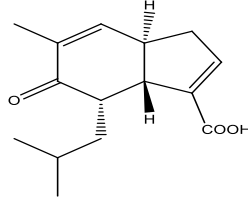
Tablo 2.8. *Polygonum* türlerinden izole edilen homoizoflavanon yapısındaki bileşik



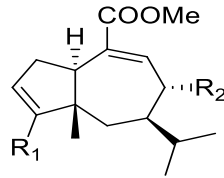
BİLEŞİK	BİTKİ
Polyhomozoflavanon	<i>P. ferrugineum</i> ⁷⁴ <i>P. senegalense</i> ⁵⁹ <i>P. limbatum</i> ⁷³

2.2.1.6. Seskiterpenler

Tablo 2.9. *Polygonum* türlerinden izole edilen seskiterpen yapısındaki bileşikler



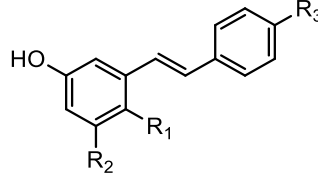
BİLEŞİK	BİTKİ
Viskozulenik asit	<i>P. viscosum</i> ^{68, 72}



BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Viskozulenik asit	COOH	OH	<i>P. viscosum</i> ^{68, 72} <i>P. barbatum</i> ⁷⁵
Viskoazusin	COOMe	H	<i>P. viscosum</i> ^{68, 72}

2.2.1.7. Stilbenler

Tablo 2.10. *Polygonum* türlerinden izole edilen stilben yapısındaki bileşikler



BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	BİTKİ
Resveratrol	H	OH	OH	<i>P. cuspidatum</i> ^{35-37, 76, 77} <i>P. multiflorum</i> ⁴³
Picid	H	OGlu	OH	<i>P. cuspidatum</i> ^{35-37, 78-80} <i>P. multiflorum</i> ⁴³
Resveratrol-4'-O-β-D-glukopiranozit	H	OH	O-Glu	<i>P. cuspidatum</i> ^{37, 78, 80}
2, 3, 5, 4'-Tetrahidroksistilben-2-O-β-D-glukopiranozit	OGlu	OH	OH	<i>P. multiflorum</i> ^{39-41, 81, 82}
Resveratrol-3-O-β-D-glukopiranozit	H	OGlu	OH	<i>P. multiflorum</i> ⁴³

2.2.1.8. Uçucu Yağlar

Bazı *Polygonum* türlerinde uçucu yağlara da rastlanmıştır. *P. minus* yapraklarında ve köklerinde⁸³⁻⁸⁶, *P. bistorta* çiçeklerinde ve toprak altı gövdesinde⁸⁷⁻⁸⁹, *P. amplexicaule* çiçeklerinde ve yapraklarında^{90, 91}, *P. acuminatum* yapraklarında⁶⁹, *P. cuspidatum* yapraklarında⁹², *P. hydropiper* yapraklarında⁹³⁻⁹⁵, *P. odoratum* yapraklarında ve toprak üstü kısımlarında^{96, 97}, *P. viscosum* yapraklarında^{98, 99} bulunan uçucu yağların bileşimi GC-MS yöntemiyle analiz edilmiştir.

2.2.1.9. Diğerleri

Polygonum türlerinden 3,3'-dimetoksi-elajik asit-4-O- β -D-glukozit isimli tanen,⁶¹ 25R-spirost-4-en-3,12-dion, 5-glutinen-3-on ve friedelanol isimli saponinler,^{100, 101} stigmast-4-en-3,6-dion, stigmastan-3,6-dion, β -sitosterol ve β -sitosteron isimli steroid bileşikleri,^{49, 100, 102} ve yağ asitlerinden palmitik, linoleik ve miristik asitler⁵¹ elde edilmiştir.

2.3. *Polygonum* Türlerinin Kullanılışı ve Farmakolojik Çalışmaları

Polygonum isminin Yunancada ‘çok’ manasında ‘Poly’ ve ‘boğum’ manasında “gonu” kelimelerinden kaynaklandığı bilinmektedir.¹⁰³ *Polygonum cognatum* Meissn. bitkisinin toprak üstü kısımlarının infüzyonu Elazığ ve Burdur yörelerinde halk arasında hipoglisemik, diüretik olarak ve romatizmal hastalıklarda kullanılmaktadır.^{11, 13, 104-106} Ayrıca Erzurum yöresinde bitkinin toprak üstü kısımlarının süt ile kaynatılmasıyla elde edilen lapanın kadın hastalıklarında kullanımı kayıtlıdır.¹⁰⁷

2.3.1. Analjezik ve Antinosiseptif Etki

Polygonum lanatum Roxb. türünün toprak üstü kısımlarının metanol, etil asetat ve *n*-hekzan ekstralarının *in vivo* olarak asetik asit indüklü ağrı modelinde aminopirine kıyasla analjezik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir.¹⁰⁸ *Polygonum stagninum* toprak üstü kısımlarından elde edilen etil asetat ekstresi, asetik asit indüklü ağrı modelinde referans bileşik olan aminopirine kıyasla yüksek analjezik etki göstermiştir.¹⁰⁹ *Polygonum hydropiper* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol, etil asetat ve *n*-hekzan ekstralarının asetik asit indüklü ağrı modeli oluşturulmuş sıçanlarda aminopirine yakın aktiviteye sahip oldukları gözlenmiştir.¹¹⁰ *Polygonum barbatum* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol, petrol eteri, kloroform ve etil asetat ekstralarının asetik asit indüklü ağrı modeli oluşturulmuş sıçanlarda aminopirinden daha iyi analjezik etkiye sahip oldukları gözlenmiştir.¹¹¹

2.3.2. Antidiyabetik Etki

Polygonum hyrcanicum türünün toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol, etil asetat, *n*-hekzan ekstreleri ve bu ekstrelerden saflaştırılan 11 saf maddenin α -glukozidaz enzim inhibisyonu yöntemiyle hipoglisemik etkileri test edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre; en etkili enzim inhibisyonu metanol ekstresinde (15 $\mu\text{g/mL}$) gözlenmiş ve bu ekstreten saflaştırma işlemi yapılmıştır. Elde edilen saf maddeler arasında en düşük IC_{50} değerini; standart madde olan akarboza (13.5 μM) kıyasla cinnamoilamit (0.3 μM) göstermiştir.¹¹² *Polygonum capitatum* bitkisinin hipoglisemik etkisi de α -glukozidaz enzim inhibisyonu yöntemiyle test edilmiştir. Bitkinin toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol (1.68 $\mu\text{g/mL}$), etil asetat (7.27 $\mu\text{g/mL}$) ve petrol eteri (116.81 $\mu\text{g/mL}$) ekstrelerinin akarboza (1081.27 $\mu\text{g/mL}$) kıyasla daha yüksek oranda hipoglisemi sağladığı rapor edilmiştir.¹¹³ Yapılan bir diğer hipoglisemi çalışmasında *Polygonum cognatum*'un etanol ekstresi 10 mg/kg dozda sıçanlara gastrik gavajla verilerek deney başlatılmıştır. 20 günün ardından etanol ekstresi verilen hayvanların kan glukoz seviyesinin, diyabetli sıçanların kan glukoz seviyesine kıyasla belirgin bir şekilde düştüğü gözlenmiştir.¹⁷

2.3.3. Antidepresan Etki

Sanghamitra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *Polygonum glabrum* bitkisinin toprak üstü kısımlarının sulu ekstresi, davranışsal ümitsizlik testi ve kuyruktan sarkıtma test modelleri oluşturulmuş sıçanlara verilerek denenmiş, bitkinin sulu ekstresinin imipramin etkin maddesine kıyasla daha yüksek antidepresan etki gösterdiği gözlenmiştir.¹¹⁴

2.3.4. Antihelminetik Etki

Polygonum lapathifolium bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol ekstresinin *Pheretima posthuma* türü solucan üzerinde antihelminetik etkisinin denendiği bir çalışmada, solucanların ölüm zamanı ve paraliz zamanları ölçülmüş ve metanol ekstresinin 60, 80, 100 mg/mL dozlarda antihelminetik etki gösterdiği belirtilmiştir.¹¹⁵ *Polygonum glabrum* bitkisinin yapraklarının metanol ekstresinin *Biomphalaria glabrata* ve *Limnea truncatula* Müll. solucanlarına karşı antihelminetik etkisi ispatlanmıştır.¹¹⁶

2.3.5. Antihiperlipidemik Etki

Polygonum multiflorum bitkisinin köklerinden elde edilen metanolik ekstrenin L02 hücre hattında hipolipidemik etkisi değerlendirilmiş ve lipid metabolizmasını artırdığı rapor edilmiştir.⁴¹ *Polygonum tinctorium* Lour. yapraklarının metanol ekstresinin *in vitro* 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA redüktaz enzim inhibisyonu yöntemiyle hipolipidemik aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada, atorvastatine kıyasla yüksek seviyede inhibisyon gösterdiği tespit edilmiştir.⁷⁰ *Polygonum cuspidatum* köklerinden elde edilen sulu ekstrenin insan karaciğer hücre hattında (HEPG-2) hücrel kolesterol ve kolesterol esterini yüksek seviyede inhibe ettiği gözlenmiştir.¹¹⁷ *P. cuspidatum*'un toprak altı kısımlarından hazırlanan metanol ekstresinin antihiperlipidemik etkisi, 6 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenen 32 erkek tavşan üzerinde denenmiştir. Ekstrenin trigliserit (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) değerlerini düşürürken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değerini yükselttiği gözlenmiştir.⁷⁹

2.3.6. Antiviral Etki

Polygonum cuspidatum köklerinden elde edilen etil asetat ekstresi *in vitro* olarak toksik olmayan dozlarda sitofatik formasyonla indüklü HIV-1'e karşı değerlendirilmiş, etil asetat ekstresi standart ilaç olan 3'-azido-3'-deoksitimidin (Zidovudin)'e göre yüksek inhibisyon göstermiştir.⁴³ Benzer bir çalışmada aynı bitkinin köklerinden hazırlanan su ve etanol ekstralarının hepatit B virüsü ile enfekte edilmiş karaciğer hücre hattında yüksek oranda antiviral etkinliğinin olduğu rapor edilmiştir.¹¹⁸ *Polygonum tinctorium* bitkisinin yapraklarından elde edilen sulu ekstrenin, HIV-1 ile enfekte olmuş MT-4 hücre hattında akut HIV-1'i kayda değer şekilde baskıladığı rapor edilmiştir.¹¹⁹ *Polygonum viscosum* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen metanol, su, etil asetat ve *n*-hekzan ekstraları rekombinant HIV-1 revers transkriptaz enzim inhibisyonu yöntemiyle test edilmiştir. Çalışmada metanol ekstresinin antiHIV etkisinin varlığı ispatlanmıştır.⁶⁷ *Polygonum punctatum* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen su ekstresi herpes simplex virüs tip 1 (HSV-1), solunum sinsityal virüs (RSV) ve adenovirus serotip 7 (ADV-7)'ye karşı denenmiştir. Su ekstresinin herpes simplex ve solunum sinsityal virüsüne karşı yüksek etkinlik göstermesine rağmen adenovirus serotip 7'ye karşı başarı göstermediği rapor edilmiştir.¹²⁰ *Polygonum spectabile* herbasından hazırlanan etanol ekstresi herpes simplex virüs tip 1 (HSV-1), corona virüs (EMCV) ve dang virüslerine (DEN-2) karşı test edilmiş, referans madde olan asiklovire yakın aktivite sergilediği rapor edilmiştir.¹²¹ Dokuz *Polygonum* L. türünün etanolik ekstralarının maymun böbrek hücre hattında denendiği bir çalışmada, hücre hattı üzerinde interlökin seviyeleri ölçülmüştür. *Polygonum amphibium* herbası ve *Polygonum bistorta* meyvelerinden hazırlanan etanol ekstralarının interferon seviyesini anlamlı seviyede artırdıkları ve viral enfeksiyonlara karşı koruma sağladıkları belirtilmiştir.¹²²

2.3.7. Antienflamatuvar Etki

Polygonum cuspidatum köklerinden hazırlanan etanol ekstresinin 12-O-tetradekanoilforbol-13-asetat (TPA) topikal uygulamasıyla kulak enflamasyonu modeli oluşturulmuş sıçanlar üzerinde indometazine kıyasla enflamasyon gelişimini önlediği ispatlanmıştır.¹²³ Bir başka çalışmada *P. cuspidatum* herbasından elde edilen su ekstresinin RAW 264.7 makrofaj hücre hattı üzerinde antienflamatuvar etkisi, indometazine kıyasla daha yüksek bulunmuştur.¹²⁴ *Polygonum limbatum* yapraklarından elde edilen metanol ekstresinin RAW 264.7 makrofaj hücre hattı üzerinde yüksek antienflamatuvar etkisinin varlığı gözlenmiştir.¹²⁵

Polygonum barbatum bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol, petrol eteri, kloroform ve etil asetat ekstralarının antienflamatuvar aktivitelerinin karragen indüklü pençe ödemi oluşturulan sıçanlar üzerinde değerlendirildiği bir çalışmada, petrol eteri ekstresinin referans bileşik olan fenil butazona göre anlamlı etki gösterdiği rapor edilmiştir.¹¹¹ *Polygonum stagninum* toprak üstü kısımlarından hazırlanan *n*-hekzan ekstresi, karragen indüklü pençe ödemi oluşturulmuş hayvan modelinde denenmiş, fenil butazona göre çok yüksek antienflamatuvar aktivite sergilediği görülmüştür.¹⁰⁹ Benzer iki çalışmada da *Polygonum bistorta* bitkisinin toprak üstü kısımlarının etanolik ekstresi ile *Polygonum lanatum* Roxb. bitkisinin toprak üstü kısımlarının *n*-hekzan, etil asetat ve metanol ekstraları karragen indüklü pençe ödemi oluşturulmuş sıçan modelinde fenil butazona göre yüksek antienflamatuvar aktivite sergilemişlerdir.^{126, 108}

P. cuspidatum köklerinin su ekstresi (resveratrol üzerinden standardize edilmiş) 200 mg/kg dozlarda sağlıklı, normal kiloda gönüllülere oral olarak her gün verilmiştir. Deney 6 hafta sürmüş olup, deneklerden 1, 3, 6. haftalarda kanları alınarak toplanmıştır. Standardize ekstreyi kullanan deneklerin kan serumu, referans maddeyi alan deneklerin

kan serumu ile karşılaştırıldığında, ekstreyi alan deneklerin kan serumunda tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), ve C-reaktif proteinin daha yüksek oranda baskılandığı raporlanmıştır.¹²⁷

2.3.8. Antimikrobiyal Etki

Polygonum hyrcanicum herbasından hazırlanan metanol ekstresinin *Trypanosoma brucei rhodesiense* protozoasına karşı melarsoprol maddesine kıyasla yüksek antiprotozal etki gösterdiği bildirilmiştir.⁴⁴ *Polygonum patulum* bitkisinin herbasından hazırlanan etanolik ekstre disk difüzyon yöntemi kullanılarak *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Bacillus cereus*, *Bacillus anthracis*, *Escherichia coli* ve *Streptococcus pyogenes* bakterilerine karşı denenmiştir. Ekstrenin 28 mm alanla en çok *S. pyogenes* bakterisini inhibe ettiği gözlenmiştir.¹²⁸ *Polygonum chinensis* yapraklarından elde edilen etanolik ekstre mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak *S. aureus*, *Bacillus coagulans*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus megatarium*, *Lactobacillus lichmani*, *Bacillus aerogenes*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *S. typhi* bakterilerine karşı denenmiştir. Referans bileşik olan tetrasikline kıyasla etanol ekstresinin yüksek antibakteriyel etki sergilediği görülmüştür.¹²⁹ *Polygonum tinctorium* yapraklarından hazırlanan sulu ekstrenin 1.74 mg/mL MIC değeriyle oral patojenlere (*Porphyromonas gingivalis* ve *Prevotella intermedia*) karşı etkili olduğu gösterilmiştir.¹³⁰ *Polygonum aviculare* bitkisinin aseton, etanol, kloroform ve su ekstralarının disk difüzyon metodu ile gram-pozitif, gram-negatif bakterilere ve funguslara uygulanarak inhibisyon zonları ölçüldüğünde, kloroform ekstresinin gram-pozitif, gram-negatif bakteriler ve fungusların hepsinde etkili olduğu belirlenmiştir.¹³¹ *Polygonum cognatum* bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan eter, etanol ve su ekstralarının disk difüzyon yöntemi ile *S. aureus* ve *B. subtilis* bakterilerine karşı etkili olduğu görülmüştür.¹⁴ *Polygonum*

cuspidatum köklerinden elde edilen çeşitli ekstrakter mikrodilüsyon yöntemiyle *B. cereus*, *Listeria monocytogenes*, *S. aureus*, *S. mutans*, *S. sobrinus*, *E. coli*, *Salmonella anatum* ve *Haemophilus parasuis* bakterilerine karşı test edilmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.^{36, 132-135} *Polygonum hydropiper* köklerinden elde edilen kloroform ekstresinden disk difüzyon yöntemi ile *B. subtilis*, *Bacillus megaterium*, *S. aureus* ve *E. aerogenes* bakterilerine karşı etkili sonuçlar rapor edilmiştir.¹³⁶ *Polygonum spectabile* herbasından hazırlanan *n*-hekzan ekstresinin disk difüzyon yöntemi ile *S. aureus*, *B. subtilis*, *M. luteus*, *M. canis*, *Tricophyton mentagrophytes* ve *Tricophyton rubrum* bakterilerine karşı, tetrasikline kıyasla daha geniş inhibisyon zonlarına sahip olduğu rapor edilmiştir.¹²¹ *Polygonum limbatum* yapraklarından hazırlanan metanol ekstresinin mikrodilüsyon yöntemiyle *P. aeruginosa*, *E. coli*, vankomisin-dirençli *Enterococcus faecalis* (VRE), *S. aureus*, metisilin-dirençli *S. aureus* (MRSA), *S. epidermidis* ve *Mycobacterium tuberculosis* bakterilerine karşı tetrasikline kıyasla önemli düzeyde inhibisyon sergilediği rapor edilmiştir.⁷³

Polygonum cillinerve herbasının etil asetat ve su ekstrakterinin mikrodilüsyon yöntemine göre antifungal etkisi değerlendirilmiş ve etil asetat ekstresinin yüksek antifungal etki gösterdiği belirlenmiştir.¹³⁷ *Polygonum punctatum* toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklormetan ekstresi *Cladosporium sphaerospermum* mantarı üzerinde yüksek oranda antifungal etki göstermiştir.¹³⁸ *P. cuspidatum* herbasının metanol ekstresinin *Colletotrichum higginsianum* fungusuna karşı yüksek oranda fungustatik etkili olduğu gözlenmiştir.¹³⁹ Diğer çalışmada ise halk arasında bakteri ve mantar enfeksiyonlarında kullanılan *P. hydropiper* bitkisinin köklerinden hazırlanan kloroform ekstresinin mikrodilüsyon yöntemine göre 6 farklı fungusa (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Candida albicans*, *Rizopus oryzae* ve *Tricophyton rubrum*) karşı güçlü antifungal etki gösterdiği gözlenmiştir.¹³⁶

2.3.9. Antioksidan Kapasite

Polygonum chinensis yapraklarından elde edilen % 70'lik metanol ekstresinin, DPPH radikal süpürücü etki, lipit peroksidaz ve hidrojen peroksidaz enzim inhibisyonunun değerlendirildiği bir çalışmada ekstrenin yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğu rapor edilmiştir.¹²⁹ *Polygonum paleaceum* rizomlarından elde edilen aseton ekstresinin DPPH radikal süpürücü etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.⁵³ *Polygonum cognatum* toprak üstü kısımlarından hazırlanan eter, etanol ve su ekstraktları DPPH yöntemine göre denenmiş, su ekstresinin önemli derecede radikal süpürücü etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁴ *Polygonum cuspidatum* köklerinden elde edilen etil asetat ve etanol ekstraktları DPPH yönteminde test edilmiş ve her iki ekstrenin de yüksek radikal süpürücü etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.^{140, 141} *Polygonum hydropiper* yapraklarından hazırlanan metanol ekstresinin hem DPPH hem de ABTS radikal süpürme yöntemine göre yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğu bildirilmiştir.^{55, 142} *Polygonum multiflorum* köklerinden elde edilen etanol ekstresinin ABTS, DPPH ve hidroksil radikali süpürücü etkileri çalışılmış ve yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğu belirlenmiştir.^{143, 144 145} Aynı bitki ekstresi epoksit hidrolaz yöntemine göre test edildiğinde de yüksek seviyede serbest radikallerin detoksifikasyonunu sağladığı belirtilmiştir.¹⁴⁶ *Polygonum bistorta* köklerinden hazırlanan aseton, metanol ve su ekstraktlarının ABTS yöntemiyle radikal süpürücü etkisi değerlendirildiğinde, 3 ekstrenin de iyi seviyede antioksidan kapasiteye sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁷

Polygonum cillinerve herbasından elde edilen sulu ekstre siklofosfamid indüklü bağışıklık sistemi baskılanmış farelere 21 gün boyunca oral yolla verilmek suretiyle denenmiştir. Deney sonunda kurban edilen farelerden alınan dokular üzerinde total antioksidan kapasite (T-AOC), malondialdehit (MDA), glutatyon peroksidaz (GSH-Px)

ve süperoksit dismutaz (SOD) ölçümleri yapılmıştır. Ekstrenin T-AOC, GSH-Px ve SOD değerlerini önemli derecede artırırken, MDA seviyesini düşürdüğü belirtilmiştir.¹⁴⁸

2.3.10. Kanser Hücreleri ve Hücre Çoğalması Üzerine Etki

Polygonum multiflorum yapraklarından elde edilen metanol ekstresinin yüksek oranda farnesil protein transferaz inhibisyonu göstermesi sebebiyle yüksek antitümöral etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁹ Aynı bitki ekstresi insan kolon kanser hücre hattı üzerinde denendiğinde referans maddeye kıyasla kanser hücrelerindeki proliferasyonu yüksek oranda inhibe ettiği gözlenmiştir.⁴² *Polygonum hypoleucum* herbasından elde edilen metanol ekstresi hela hücre hattı, lenfoma hücre hattı (Raji) ve miyelojenöz lösemi hücre hattı (K562) üzerinde denenmiş ve standart maddeye kıyasla yüksek antitümöral etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.¹⁵⁰ *Polygonum pensylvanicum* herbasından elde edilen etanol ekstresinin protein kinaz C inhibitör etkisine bakılmış ve hücre proliferasyonunu büyük ölçüde inhibe ettiği anlaşılmıştır.¹⁵¹ *Polygonum perfoliatum* toprak altı kısımlarından elde edilen etanolik ekstre insan meme, kolon, karaciğer ve prostat kanseri hücre hatları üzerinde mitomisine göre yüksek başarı göstermiştir.¹⁵² *Polygonum barbatum* (L.) Hara var. *barbata* ve *P. stagninum* Buch.-Ham. ex Meissn. toprak üstü kısımlarından elde edilen metanolik ekstrelerin, potato disc assay yöntemine göre vinkristin standart maddesine kıyasla yüksek antitümöral etki sergiledikleri gözlenmiştir.¹⁰² *Polygonum chinensis*'in kök, yaprak, petal ve herbasından hazırlanan etanol ekstreleri böbrek epitel (vero cell lines), küçük hücreli akciğer kanseri (A-549), miyolablast (L6), karaciğer karsinom (BRL) ve fibroblast (L-929) hücre hatları üzerinde doza bağımlı olarak proliferasyonu inhibe ederek hücreleri apoptoza sürüklemiştir.¹²⁹ *P. multiflorum* köklerinden elde edilen etanolik ekstre, insan mide kanseri (BGC-823) ve insan karaciğer kanseri (HepG-2) hücre hatları üzerinde 5-flurourasil referans maddesine göre yüksek antiproliferatif etki göstermiştir.¹⁵³ *Polygonum bistorta* toprak altı

kısımlarının metanolik ekstresinin insan hepataselüler karsinom hücre hattı (HCCLM3) üzerinde doza bağımlı olarak yüksek antitümöral etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.⁵¹ *Polygonum cuspidatum* köklerinden elde edilen metanol ve etil asetat ekstralarının ağız kanseri hücre hattında kaspas-depent apoptozu indüklemek vasıtasıyla hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ispatlanmıştır.¹⁵⁴ *Polygonum spectabile* herbasından hazırlanan etanol ekstresinin böbrek epitel karsinom hücre hattı (vero cell lines) üzerinde standart madde α -2a interferona kıyasla yüksek başarı gösterdiği rapor edilmiştir.¹²¹ *Polygonum limbatum* yapraklarından elde edilen metanol ekstresi akciğer adeno, meme, prostat, servikal ve akut monosiklik lösemi karsinom hücre hatları üzerinde denenmiş ve akciğer adeno karsinom hücre hattı dışında kalan tüm kanser hücre hatlarında proliferasyonu inhibe ettiği gözlenmiştir.⁷³

Polygonum lapathifolium herbasından hazırlanan metanol, etil asetat, *n*-hekzan, *n*-butanol ekstralarının fareler üzerinde 7,12-dimetilbenzilantrasen ve nitrik oksit ile indüklenen cilt kanserini önleyici etkisi incelenmiştir. Her iki cilt kanseri modelinde de referans maddeye kıyasla ekstraların hepsi antikanser aktivite gösterirken en iyi etkinin metanol ekstresinde olduğu rapor edilmiştir.⁴⁵ *Polygonum hydropiper* yapraklarından elde edilen metanol ekstresinin ehrlich ascites karsinom modeli oluşturulmuş albino fareler üzerinde antitümöral etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, deneklerden çıkarılan dokular ve kan serumları incelendiğinde ekstrenin yüksek seviyede antitümöral etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır.¹⁵⁵ *Polygonum viscosum* toprak üstü kısımlarından hazırlanan etil asetat ekstresinin ehrlich ascites karsinom modeli oluşturulmuş albino fareler üzerinde bleomisin maddesine kıyasla tümör hacmini büyük ölçüde küçülterek potansiyel bir antitümör olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁶ *Polygonum tinctorium* yapraklarından hazırlanan etil asetat ekstresinin fareler üzerinde azoksi metan ile indüklenen mide tümörü

kanserinde test edildiği bir araştırmada, sakrifiye edilen fare dokuları üzerinde hücre çoğalmasını baskıladığı ispatlanmıştır.¹⁵⁷

2.3.11. Parkinson ve Alzheimer Üzerine Etki

Polygonum multiflorum köklerinden elde edilen etanol ve su ekstreleri, parakuat ve maneb kombinasyonu ile indüklenerek nigrostriatal dopaminerjik nöron dejenerasyonu oluşturulan C57BL/6 genetiği değiştirilmiş erkek farelere 6 hafta süre ile verildiğinde farelerde oluşan parkinson belirtilerinin kaybolduğu rapor edilmiştir.¹⁵⁸ Aynı bitkinin köklerinden elde edilen su ekstresi amiloit β protein ile bilişsel bozukluk ve oksidatif hasar oluşturulan farelere uygulanmıştır. Deney sonunda farelerin hem beyin, hem kanlarındaki asetilkolin esterase ölçümlerinden, verilen ekstrenin fizostigmine kıyasla yüksek derece alzheimerdaki bilişsel bozukluğu ortadan kaldırdığı görülmüştür.^{159, 160} *Polygonum limbatum* ve *Polygonum hydropiper* yapraklarından hazırlanan metanol ekstralarının Ellman metoduna göre asetilkolin esterase inhibisyonu ölçülmüştür. Fizostigmine kıyasla her iki bitkinin ekstresinin de yüksek inhibisyon sağladığı rapor edilmiştir.^{125, 161}

2.3.12. Diüretik Etki

Yapılan bir çalışmada *Polygonum lanatum* bitkisinin herbasından elde edilen etil asetat, metanol ve *n*-hekzan ekstraları albino türü farelere oral gastrik gavaj yoluyla verilmiş ve idrar volümleri ölçülmüştür. Yapılan inceleme sonucunda 3 ekstrede de hidroklorotiyazit molekülüne yakın diüretik etki gözlemlendiği belirtilmiştir.¹⁰⁸ *Polygonum barbatum* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanol, petrol eteri, kloroform ve etil asetat ekstralarının Lipschitz metotuna göre farelerde furasemite kıyasla idrar hacmini artırdığı belirtilmiştir.¹¹¹

2.3.13. Hepatoprotektif Etki

Yapılan bir çalışmada *Polygonum multiflorum* köklerinden hazırlanan su ekstresinin HepG-2 hücre hattı üzerinde hücrelerdeki kaspaz-8, kaspaz-9 ve kaspaz-3 enzimlerini stimule ederek karsinom hücrelerini apoptoza sürüklediği, normal hepatositlerde ise koruyucu etki gösterdiği ispatlanmıştır.¹⁶²

P. multiflorum köklerinden elde edilen su ekstresinin CCl₄ ile karaciğer hasarı oluşturulmuş sıçanlarda hepatoprotektif etkisinin araştırıldığı bir çalışmanın sonunda sakrifiye edilen farelerin kanında AST ve ALT değerlerinin silimarin verilen sıçanların AST ve ALT değerlerine kıyasla daha fazla düştüğü gözlenmiştir. Ekstre verilen gruptaki hayvanların karaciğer dokularında, silimarin verilen gruba göre daha az nekroza rastlandığı kaydedilmiştir.¹⁶³

2.3.14. İmmun Sistem Üzerine Etki

Polygonum cuspidatum köklerinin sulu ekstresi, bağışıklık sistemi üzerine olan etkisinin ölçülmesi için BALB/c tipi farelere verilmiştir. Çalışma sonunda 21 gün boyunca ekstre verilen farelerden alınan kanda standart maddeye kıyasla T lenfosit, makrofaj-3 ve monosit seviyesinin arttığı, peritondaki makrofaj seviyesinin değişmediği gözlenmiştir.¹⁶⁴ Diğer bir çalışmada *Polygonum minus* yapraklarından elde edilen sulu ekstrenin Swiss albino farelerde retikülo endotelial sistem üzerindeki etkisini değerlendirmek için karbon klirens testi uygulanmıştır. Ekstre, levamizol etkin maddesine kıyasla doza bağımlı olarak yüksek fagositik etki göstermiştir.¹⁶⁵

2.3.15. İnfertilite Etkisi

Polygonum hydropiper köklerinden elde edilen petrol eteri ekstresinin fertilizasyon üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışma sonunda petrol eteri ekstresi verilen gruplarda % 60 oranında ovulasyonun inhibe olduğu gözlenmiştir.¹⁶⁶ Yapılan bir diğer

çalışmada ise aynı bitkinin kökünden elde edilen petrol eteri ve petrol eteri/hekzan (1:1 v/v) ekstralarının dişi albino ratlar üzerinde antifertilite etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda her iki ekstrenin % 80 oranında hamileliği önlediği gözlenmiştir.¹⁶⁷

2.3.16. İnsektisit Etki

Polygonum orientale herbasından elde edilen metanol, su, kloroform ve petrol eteri ekstralarının insektisit ve antifeedant etkisi şeftali yaprağı biti olarak bilinen *Myzus persicae* üzerinde test edilmiştir. Ekstrelerde insektisit etki gözlenmemesine rağmen, metanol ekstresinin antifeedant etkiye sahip olduğu raporlanmıştır.¹⁶⁸ *Polygonum equisetiforme* herbasından elde edilen *n*-butanol ekstresi bir akar türü olan *Tetranychus urticae* Koch.'ye karşı denenmiş ve yüksek akarisit etki gözlemlendiği bildirilmiştir.⁵⁶

2.3.17. Yağ Metabolizması Üzerine Etki

Yapılan bir çalışmada *Polygonum cuspidatum* köklerinden elde edilen etil asetat, etanol, su, butanol ve *n*-hekzan ekstralarının pankreatik lipaz enzimi üzerindeki etkileri araştırılmış ve etanol ekstresinin pankreatik lipaz enzimini büyük ölçüde inhibe ettiği belirtilmiştir.¹⁶⁹ *Polygonum multiflorum* köklerinden elde edilen metanol ekstresinin de pankreatik lipaz enzimini inhibe ettiği rapor edilmiştir.¹⁷⁰

2.3.18. Miyokardiyal Koruyucu Etki

Polygonum multiflorum köklerinden elde edilen etil asetat ekstresi miyokardiyal iskemik reperfüzyon oluşturulmuş fare kalp hücreleri üzerinde *ex vivo* olarak test edilmiştir. Çalışma sonunda ekstre verilen grupta doza bağlı olarak kalp kontraktilite gücünde yüksek seviyede iyileşme gözlemlendiği rapor edilmiştir.¹⁷¹

2.3.19. Östrojenik Etki

Polygonum cuspidatum köklerinden elde edilen metanol ekstresi, meme kanseri hücre hattı (MCF-7) üzerinde genistein maddesine kıyasla östrojen reseptörlerine daha

yüksek afinite göstermiştir.¹⁷² *P. cuspidatum* köklerinden elde edilen etanol ekstresinin rekombinant maya üzerinde *in vitro* olarak östrojenik aktivitesi değerlendirilmiştir. Ekstrenin referans madde olan 17 β -estradiole yakın östrojenik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.^{173, 174}

2.3.20. Tirozinaz Enzim İnhibitörü Etki

Polygonum cuspidatum köklerinden elde edilen etanol ekstresi ve bu ekstreden sıvı-sıvı ekstraksiyonla elde edilen *n*-hekzan, etil asetat, *n*-butanol ve su ekstralarının *in vitro* tirozinaz aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, *n*-butanol ekstresinin en yüksek etkiyi gösterdiği belirlenmiştir.⁸⁰

2.3.21. Trombolitik Etki

Polygonum hydropiper köklerinden elde edilen etanol ve metanol ekstralarının insan eritrositleri üzerinde hem trombolitik etkileri hem de membran stabilizatör etkileri test edilmiştir. Etanol ekstresi asetilsalisilik asite göre daha yüksek trombolitik etki gösterirken, metanol ekstresi de hipertonic ortamda hemolizi engelleyerek yüksek membran stabilizatör etki göstermiştir.¹⁷⁵

2.3.22. Yara İyileştirici Etki

Polygonum cuspidatum bitkisinin köklerinden elde edilen etanolik ekstrenin sırtlarında cerrahi insizyonla yara oluşturulan Sprague Dawley türü erkek fareler üzerinde epitelizasyon etkileri incelenmiştir. Ekstrenin, referans maddeye kıyasla yüksek seviyede yara iyileşmesini hızlandırdığı belirtilmiştir.¹⁷⁶

2.3.23. Antiülser Etki

Polygonum minus bitkisinin yapraklarından elde edilen sulu ekstrenin etanolle gastrik ülser oluşturulmuş farelerde, omeprazol verilen pozitif kontrol grubuna kıyasla yüksek oranda gastrik koruma sağladığı ve ödemin ortadan kalktığı belirtilmiştir.¹⁷⁷ Aynı

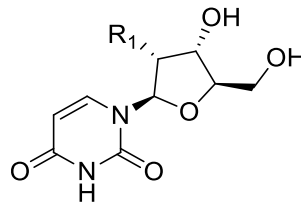
bitkinin yapraklarından elde edilen etil asetat/metanol (1:1 v/v) ekstresi, Sprague Dawley türü erkek farelerde etanol ile oluşturulmuş gastrik ülser modelinde denenmiştir. Sakrifiye işleminden sonra ekstre verilen grubun mide mukoza dokuları incelenmiş, prostaglandin E₂ (PGE₂) ve süperoksit dismutaz seviyelerinin çok düşük olduğu görülmüştür. Ekstrenin, omeprazole göre hem gastrik koruma sağladığı, hem de bu koruma sağlanırken etki mekanizmasının antioksidan ve prostaglandin yolları üzerinden olduğu tespit edilmiştir.¹⁷⁸ *Polygonum chinense* bitkisinin yapraklarından elde edilen sulu ekstre Sprague Dawley türü erkek farelerde etanol ile oluşturulmuş gastrik yara modelinde test edilmiştir. Omeprazole kıyasla sulu yaprak ekstresi ülserin yüksek oranda iyileşmesini sağlamıştır.¹⁷⁹

2.4. *Paeonia* sp. Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Fitokimyasal Araştırmalar

Paeonia türlerinden elde edilen sekonder metabolitler alkaloidler, fenolik asitler, fenolik glikozitler, flavonoidler, tanenler, lignanlar, terpenler, steroller, stilbenler ve diğerleri başlıkları altında toplanarak sunulmuştur.

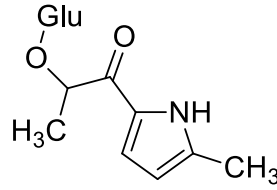
2.4.1. Alkaloidler

Tablo 2.11. *Paeonia* türlerinden izole edilen alkaloid yapısındaki bileşikler



BİLEŞİK	R ₁	BİTKİ
Üridin	OH	<i>P. suffruticosa</i> ¹⁸⁰
Timidin	H	<i>P. albiflora</i> ¹⁸¹

Tablo 2.11. (Devam)

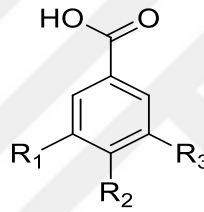


BİLEŞİK	BİTKİ
Paesuffrizit	<i>P. suffruticosa</i> ¹⁸⁰

2.4.2. Fenolik Asitler

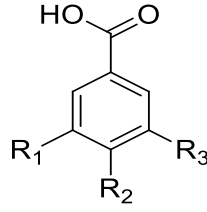
Tablo 2.12. *Paeonia* türlerinden izole edilen fenolik asit yapısındaki bileşikler

Tablo 2.12. (Devam)

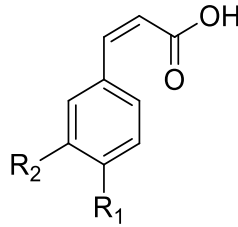


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	BİTKİ
Gallik asit	OH	OH	OH	<i>P. anomala</i> ^{184, 185}
				<i>P. decora</i> ¹⁸⁶
				<i>P. emodi</i> ¹⁸⁷
				<i>P. lactiflora</i> ¹⁸⁸⁻¹⁹²
				<i>P. mascula</i> ¹⁹³
				<i>P. peregrina</i> ¹⁹⁴
				<i>P. rockii</i> ^{195, 196}
				<i>P. suffruticosa</i> ^{180, 192, 197-203}
				<i>P. japonica</i> ²⁰⁴
				<i>P. albiflora</i> ²⁰⁵
				<i>P. veitchii</i> ^{206, 207}
				<i>P. daurica</i> ^{208, 209}
Benzoik asit	H	H	H	<i>P. lactiflora</i> ^{188, 190, 210-213}
				<i>P. parnassica</i> ²¹⁴
				<i>P. peregrina</i> ¹⁹⁴
				<i>P. rockii</i> ¹⁹⁵
				<i>P. suffruticosa</i> ^{202, 215, 216}
3-Hidroksi-benzoik asit	OH	H	H	<i>P. albiflora</i> ²⁰⁵
				<i>P. emodi</i> ²¹⁷
				<i>P. rockii</i> ¹⁹⁶

Tablo 2.12. (Devam)

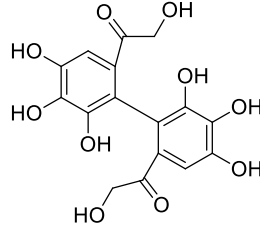


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	BİTKİ
4-Hidroksi-benzoik asit	H	OH	H	<i>P. emodi</i> ¹⁸⁷ <i>P. peregrina</i> ¹⁹⁴ <i>P. rockii</i> ¹⁹⁵ <i>P. suffruticosa</i> ^{197, 202} <i>P. delavayi</i> ²¹⁸
Veratrik asit	OCH ₃	OCH ₃	H	<i>P. daurica</i> ²⁰⁸
Vanilik asit	OCH ₃	OH	H	<i>P. lactiflora</i> ¹⁸⁹ <i>P. rockii</i> ¹⁹⁵ <i>P. albiflora</i> ²⁰⁵ <i>P. delavayi</i> ²¹⁸
Şiringik asit	OCH ₃	OH	OCH ₃	<i>P. delavayi</i> ²¹⁸

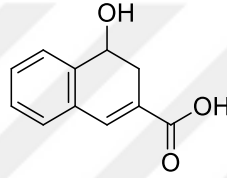


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Kafeik asit	OH	OH	<i>P. ostii</i> ²¹⁹ <i>P. suffruticosa</i> ²¹⁶
<i>p</i> -Kumarik asit	OH	H	<i>P. rockii</i> ¹⁹⁵

Tablo 2.12. (Devam)



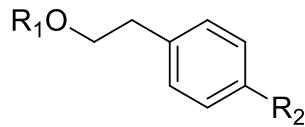
BİLEŞİK	BİTKİ
Digallik asit	<i>P. mascula</i> ¹⁹³



BİLEŞİK	BİTKİ
3,4-Dihidro-4-hidroksi-naftalen-2-karboksilik asit	<i>P. lactiflora</i> ¹⁹⁰

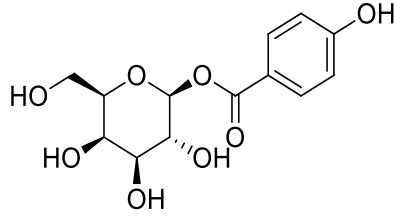
2.4.3. Fenolik Glikozitler

Tablo 2.13. *Paeonia* türlerinden izole edilen fenolik glikozit yapısındaki bileşikler

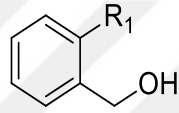


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
2-Feniletıl-β-D-glukoz	Glu	H	<i>P. suffruticosa</i> ¹⁹²
Salidrofit	Glu	OH	<i>P. suffruticosa</i> ¹⁹²
4-Hidroksi-feniletıl-β-D-glukoz	Gal	OH	<i>P. suffruticosa</i> ¹⁹²

Tablo 2.13. (Devam)



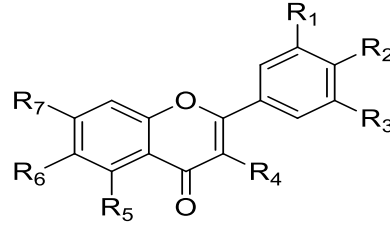
BİLEŞİK	BİTKİ
1-O-Hidroksi-benzoil- β -D-galaktoz	<i>P. suffruticosa</i> ¹⁹²



BİLEŞİK	R ₁	BİTKİ
Salisin	OGlu	<i>P. veitchii</i> ²⁰⁶
Salisin alkol	OH	<i>P. veitchii</i> ²⁰⁶

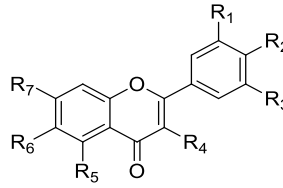
2.4.4. Flavonoitler

Tablo 2.14. *Paeonia* türlerinden izole edilen flavon, flavonol, flavon ve flavonol glikozit yapısındaki bileşikler



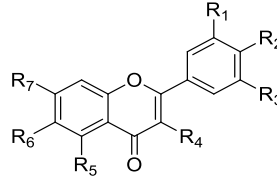
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	BİTKİ
Kersetin	H	OH	OH	OH	OH	H	OH	<i>P. lactiflora</i> ^{190, 220, 221} <i>P. suffruticosa</i> ²¹⁶
Kersetin-7-O-β-D-glukopiranozit	H	OH	OH	OH	OH	H	OGlu	<i>P. moutan</i> ²²² <i>P. suffruticosa</i> ¹⁹⁸ <i>P. rockii</i> ¹⁹⁶ <i>P. moutan</i> ²²²
Kersetin-3-O-β-D-glukopiranozit	H	OH	OH	OGlu	OH	H	OH	<i>P. anomala</i> ^{185, 223} <i>P. suffruticosa</i> ¹⁹⁸ <i>P. rockii</i> ¹⁹⁶
Kersetin-3-O-α-arabinozit	H	OH	OH	OAra	OH	H	OH	<i>P. anomala</i> ²²³ <i>P. parnassica</i> ²¹⁴
Kersetin-3,7-di-O-D-glukopiranozit	H	OH	OH	OGlu	OH	H	OGlu	<i>P. moutan</i> ²²² <i>P. rockii</i> ¹⁹⁶
Kersetin-3-O-β-D-glukozit-7-O-α-arabinozit	H	OH	OH	OGlu	OH	H	OAra	<i>P. moutan</i> ²²² <i>P. lactiflora</i> ^{190, 220, 224}
Kersetin-3-O-rutinozit	H	OH	OH	ORut	OH	H	OH	<i>P. suffruticosa</i> ¹⁹⁸
Kersetin-3-O-α-ramnopiranozil-(1→2)-β-D-glukopiranozit	H	OH	OH	ORam1→2Glu	OH	H	OH	<i>P. parnassica</i> ²¹⁴
Kemferol	H	OH	H	OH	OH	H	OH	<i>P. lactiflora</i> ^{220, 224, 225} <i>P. ostii</i> ²¹⁹ <i>P. rockii</i> ¹⁹⁶ <i>P. suffruticosa</i> ^{226, 227} <i>P. moutan</i> ²²²
Kemferol-3-O-β-D-glukopiranozit	H	OH	H	OGlu	OH	H	OH	<i>P. mascula</i> ¹⁹³ <i>P. arborea</i> ²²⁸ <i>P. lactiflora</i> ^{220, 224, 229, 230}
Kemferol-7-O-β-D-glukopiranozit	H	OH	H	OH	OH	H	OGlu	<i>P. moutan</i> ²²² <i>P. lactiflora</i> ^{224, 225} <i>P. ostii</i> ²³¹ <i>P. rockii</i> ¹⁹⁶ <i>P. suffruticosa</i> ²³²

Tablo 2.14. (Devam)



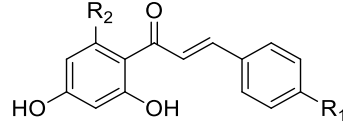
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	BİTKİ
Kemferol-3-O- α -arabinozit	H	OH	H	OAra	OH	H	OH	<i>P. moutan</i> ²²²
Kemferol-3-O- α -arabinozit-7-O- β -D-glukopiranozit	H	OH	H	OAra	OH	H	OGlu	<i>P. moutan</i> ²²² <i>P. parnassica</i> ²¹⁴ <i>P. lactiflora</i> ²²⁰
Kemferol-3-O- β -D-glukopiranozit-7-O- α -ramnozit	H	OH	H	OGlu	OH	H	ORam	<i>P. mascula</i> ¹⁹³
İzoramnetin-3-O- β -D-glukopiranozit	OCH ₃	OH	H	OGlu	OH	H	OH	<i>P. moutan</i> ²²² <i>P. rockii</i> ¹⁹⁶ <i>P. lactiflora</i> ²²⁰
İzoramnetin-7-O- β -D-glukopiranozit	OCH ₃	OH	H	OH	OH	OH	OGlu	<i>P. moutan</i> ²²² <i>P. rockii</i> ¹⁹⁶
İzoramnetin-3,7-di-O-D-glukopiranozit	OCH ₃	OH	H	OGlu	OH	OH	OGlu	<i>P. moutan</i> ²²² <i>P. rockii</i> ¹⁹⁶ <i>P. rockii</i> ¹⁹⁶ <i>P. lactiflora</i> ^{233, 234}
Luteolin	H	OH	OH	H	OH	H	OH	<i>P. mountain</i> ²³⁵ <i>P. ostii</i> ²¹⁹ <i>P. suffruticosa</i> ^{215, 227}
Luteolin4'-metoksiO β -D-glukopiranozit	H	OCH ₃	OH	H	OH	H	OH	<i>P. ostii</i> ²¹⁹
Luteolin-7-O- β -D-glukopiranozit	H	OH	OH	H	OH	H	OGlu	<i>P. rockii</i> ¹⁹⁶ <i>P. moutan</i> ²²² <i>P. suffruticosa</i> ²³²
Luteolin-7-O- α -ramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glukopiranozit	H	OH	OH	H	OH	H	ORam1 $\rightarrow$ 2Glu	<i>P. moutan</i> ²²² <i>P. moutan</i> ²²² <i>P. rockii</i> ¹⁹⁶ <i>P. ostii</i> ²¹⁹ <i>P. lactiflora</i> ²¹² <i>P. suffruticosa</i> ^{215, 227}
Apigenin	H	OH	H	H	OH	H	OH	

Tablo 2.14. (Devam)



BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	BİTKİ
Apigenin-7-O-β-D-glukopiranozit	H	OH	H	H	OH	H	OGlu	<i>P. arborea</i> ²²⁸ <i>P. ostii</i> ²³¹ <i>P. suffruticosa</i> ²³² <i>P. moutan</i> ²²² <i>P. rockii</i> ¹⁹⁶
Apigenin-7-O-α-ramnopiranozil-(1→2)-β-D-glukopiranozit	H	OH	H	H	OH	H	Oram1→2Glu	<i>P. ostii</i> ²³¹ <i>P. suffruticosa</i> ²³² <i>P. moutan</i> ²²²
Krizzoeriol-7-O-β-D-glukopiranozit	OCH ₃	OH	H	H	OH	H	OGlu	<i>P. moutan</i> ²²² <i>P. suffruticosa</i> ²²⁷
Krizzoeriol-7-O-α-ramnopiranozil-(1→2)-β-D-glukopiranozit	OCH ₃	OH	H	H	OH	H	Oram1→2Glu	<i>P. moutan</i> ²²²
3'-O-Metilonopordin	OCH ₃	OH	H	H	OH	OH	OCH ₃	<i>P. moutan</i> ²³⁵ <i>P. anomala</i> ²²³
Onopordin	OH	OH	H	H	OH	OH	OCH ₃	<i>P. anomala</i> ²²³
Seskangularetin-3-O-soforozit	H	OH	H	OGlu 1→2 Glu	OH	OH	OCH ₃	<i>P. parnassica</i> ²¹⁴
Limositrin-3-O-soforozit	OCH ₃	OH	H	OGlu 1→2 Glu	OH	OH	OCH ₃	<i>P. parnassica</i> ²¹⁴
Naringenin-5-O-β-D-glukopiranozit	H	OH	H	H	OGlu	H	OH	<i>P. lactiflora</i> ¹⁹⁰
Naringenin-7-O-β-D-glukopiranozit	H	OH	H	H	OH	H	OGlu	<i>P. lactiflora</i> ¹⁹⁰
Taksifolin	H	OH	OH	OH	OH	H	OH	<i>P. rockii</i> ¹⁹⁵
4-Metoksi-taksifolin	H	OH	OH	OCH ₃	OH	H	OH	<i>P. albiflora</i> ²⁰⁵
Taksifolin-3-O-β-D-glukopiranozit	H	OH	OH	OGlu	OH	H	OH	<i>P. lactiflora</i> ^{188, 190}

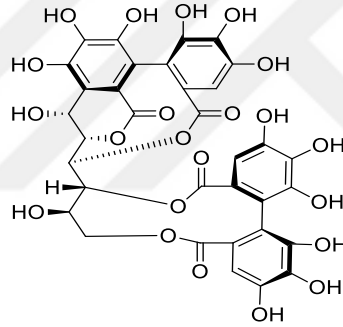
Tablo 2.15. *Paeonia* türlerinden izole edilen kalkon yapısındaki bileşikler



BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Kalkononaringenin-2'-O- β -D-glukozit	OH	OGlu	<i>P. moutan</i> ²²²
Kalkononaringenin-2'-O- β -D-glukozit	OGlu	OH	<i>P. suffruticosa</i> ¹⁹²

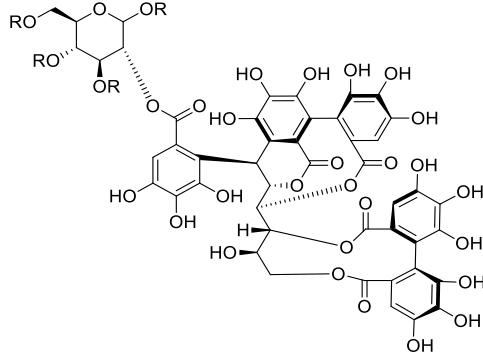
2.4.5. Tanenler

Tablo 2.16. *Paeonia* türlerinden izole edilen tanen yapısındaki bileşikler

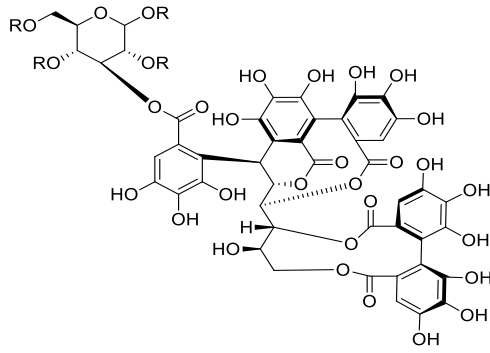


BİLEŞİK	BİTKİ
Kasuarin	<i>P. lactiflora</i> ²³⁶

Tablo 2.16. (Devam)

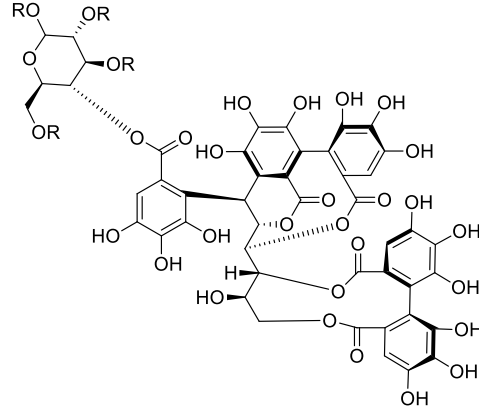


BİLEŞİK	R	BİTKİ
Paeonianin A		<i>P. lactiflora</i> ²³⁶

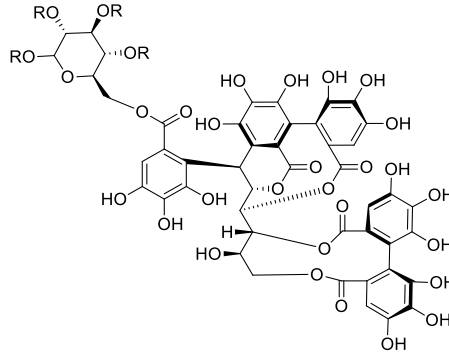


BİLEŞİK	R	BİTKİ
Paeonianin B		<i>P. lactiflora</i> ²³⁶

Tablo 2.16. (Devam)

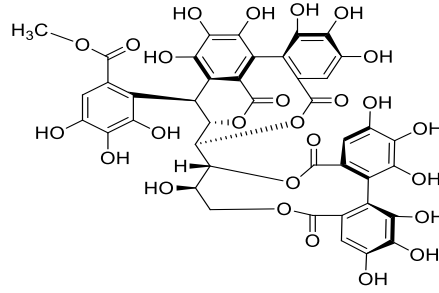


BİLEŞİK	R	BİTKİ
Paeonianin C		<i>P. lactiflora</i> ²³⁶

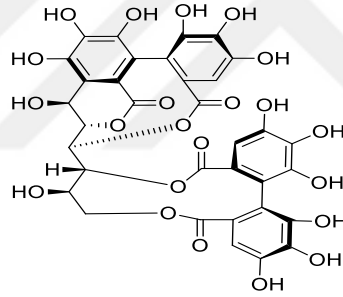


BİLEŞİK	R	BİTKİ
Paeonianin D		<i>P. lactiflora</i> ²³⁶

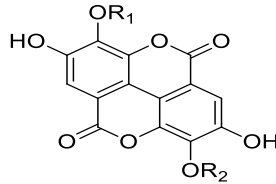
Tablo 2.16. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
Paeonianin E	<i>P. lactiflora</i> ²³⁶

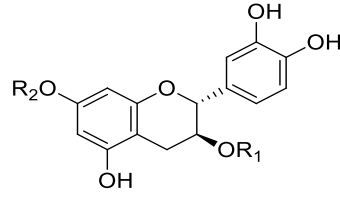


BİLEŞİK	BİTKİ
5-Desgalloilstachyurin	<i>P. lactiflora</i> ²³⁶

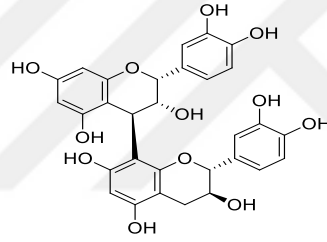


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Elajik asit	H	H	<i>P. anomala</i> ^{185, 223} <i>P. lactiflora</i> ²³⁶
4'-O-Metilelajik asit 4-O-β-D-glukopiranozit	Glu	CH ₃	<i>P. delavayi</i> ²³⁷

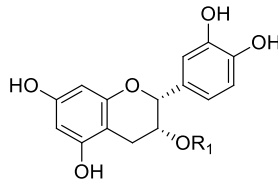
Tablo 2.16. (Devam)



BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Kateşin	H	H	<i>P. lactiflora</i> ^{188-191, 236, 238} <i>P. suffruticosa</i> ²³⁹⁻²⁴¹ <i>P. mascula</i> ssp. <i>hellenica</i> ¹⁹³ <i>P. suffruticosa</i> ²³⁹⁻²⁴¹ <i>P. lactiflora</i> ¹⁹⁰
Kateşin-7-O-β-D-glukopiranozit	H	Glu	<i>P. lactiflora</i> ¹⁹⁰
Kateşin-3-O-β-D-glukopiranozit	Glu	H	<i>P. lactiflora</i> ¹⁹⁰

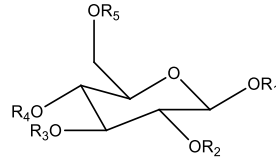


BİLEŞİK	BİTKİ
Epikateşin-(4β-8)-kateşin	<i>P. lactiflora</i> ²³⁶



BİLEŞİK	R ₁	BİTKİ
Epikateşin	H	<i>P. lactiflora</i> ¹⁸⁸ <i>P. rockii</i> ¹⁹⁵ <i>P. suffruticosa</i> ^{198, 201, 239-241}
Epikateşin-3-O-gallat		<i>P. lactiflora</i> ^{190, 236} <i>P. albiflora</i> ²⁰⁵ <i>P. japonica</i> ²⁰⁴

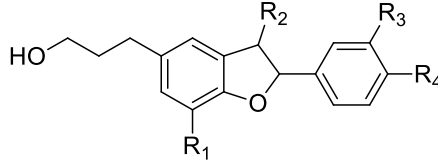
Tablo 2.16. (Devam)



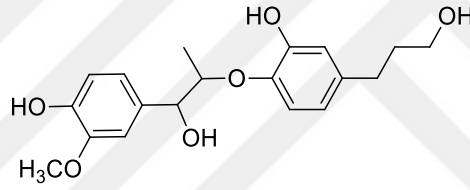
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	BİTKİ
						<i>P. anomala</i> ^{185, 223, 242, 243} <i>P. albiflora</i> ²⁴⁴ <i>P. delavayi</i> ²⁴⁵ <i>P. lactiflora</i> ^{190, 211, 220, 230, 236, 238, 246-253} <i>P. mascula</i> ^{23, 193} <i>P. veitchii</i> ²⁰⁶ <i>P. suffruticosa</i> ^{192, 198, 200, 254-258} <i>P. e rubra</i> ²⁵⁹ <i>P. rockii</i> ^{195, 196} <i>P. moutan</i> ^{260, 261} <i>P. parnassica</i> ²¹⁴
1,2,3,4,6-Pentagalloyl-β-D-glukoz						<i>P. anomala</i> ²²³ <i>P. lactiflora</i> ²³⁸ <i>P. rockii</i> ^{195, 196}
6-O-(m-Galloyl)-galloyl-1,2,3,4-tetragalloyl-β-D-glukoz						
6-Galloyl-β-D-glukoz	H	H	H	H		<i>P. lactiflora</i> ^{220, 250}
1,2,3,4-Tetragalloyl-β-D-glukoz					H	<i>P. lactiflora</i> ^{249, 252} <i>P. suffruticosa</i> ¹⁹⁸
1,2,3,6-Tetragalloyl-β-D-glukoz				H		<i>P. lactiflora</i> ^{220, 250} <i>P. moutan</i> ^{260, 261}
1-Metil-2,3,4,6-tetragalloyl-β-D-glukoz	OCH ₃					<i>P. lactiflora</i> ^{220, 250}
1,2,3-Trigalloyl-β-D-glukoz				H	H	<i>P. suffruticosa</i> ¹⁹⁸
1-Galloyl-β-D-glukoz		H	H	H	H	<i>P. rockii</i> ¹⁹⁶

2.4.6. Lignanlar

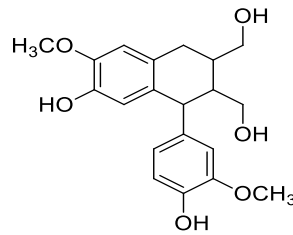
Tablo 2.17. *Paeonia* türlerinden izole edilen lignan yapısındaki bileşikler



BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	BİTKİ
Paeonilbenzofuran	OGlu	H	OCH ₃	OH	<i>P. lactiflora</i> ¹⁹⁰
9-Dehidroksi-vladinol-F-4-O-β-D-glukozit	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃	OGlu	<i>P. lactiflora</i> ²⁶²
7-O-Metilcedrusin	OCH ₃	CH ₂ OH	OCH ₃	OH	<i>P. lactiflora</i> ²⁶²



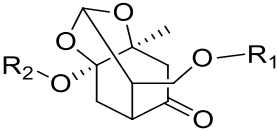
BİLEŞİK	BİTKİ
3',4,7,9'-Tetrahidroksi-3-metoksi-8-O-4'-neolignan	<i>P. lactiflora</i> ²⁶²



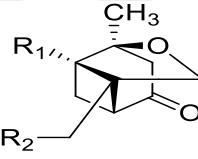
BİLEŞİK	BİTKİ
İzolarisiresinol	<i>P. lactiflora</i> ²⁶²

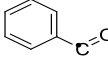
2.4.7. Monoterpenler

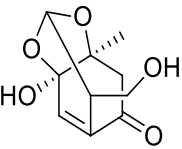
Tablo 2.18. *Paeonia* türlerinden izole edilen monoterpen yapısındaki bileşikler



BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Paeoniflorigenon		H	<i>P. anomala</i> ^{185, 223} <i>P. clusii</i> ²⁶³ <i>P. lactiflora</i> ²⁶⁴⁻²⁶⁶ <i>P. parnassica</i> ²¹⁴ <i>P. peregrina</i> ¹⁹⁴ <i>P. suffruticosa</i> ^{216, 267-269}
Paeonisuffral	H	H	<i>P. suffruticosa</i> ²⁷⁰
6-Metoksi-paeoniflorigenon		CH ₃	<i>P. suffruticosa</i> ^{270, 271} <i>P. lactiflora</i> ²⁶⁸

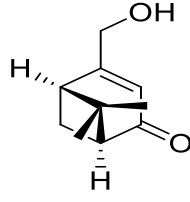


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Paeonisuffron	OH	OH	<i>P. suffruticosa</i> ²⁷⁰ <i>P. lactiflora</i> ²⁶⁶
Deoksipaeonisuffron	OH	H	<i>P. suffruticosa</i> ^{270, 271}
6-O-β-D-glukopiranozill-8-O-benzoil-paeonisuffron	OGlu		<i>P. hybrida</i> ²⁷²

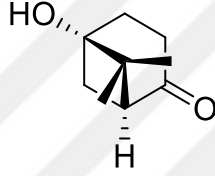


BİLEŞİK	BİTKİ
İzopaeonisuffral	<i>P. suffruticosa</i> ²⁷¹

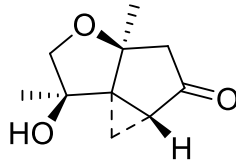
Tablo 2.18. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
Paeonisuffron C	<i>P. lactiflora</i> ²⁶⁶

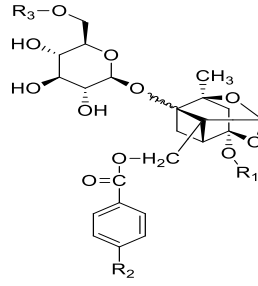


BİLEŞİK	BİTKİ
Norpaeonilakton	<i>P. lactiflora</i> ²⁶⁶



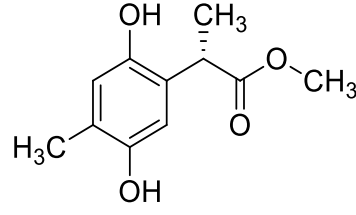
BİLEŞİK	BİTKİ
Paeonisotuyon	<i>P. suffruticosa</i> ²⁷⁰ <i>P. veitchii</i> ²⁷³

Tablo 2.18. (Devam)

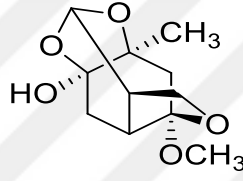


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	BİTKİ
Paeoniflorin	H	H	H	<i>P. albiflora</i> ²⁷⁴
				<i>P. anomala</i> ^{184, 185, 223}
				<i>P. clusii</i> ²⁶³
				<i>P. delavayi</i> ^{245, 275}
				<i>P. hybrida</i> ²⁷²
				<i>P. lactiflora</i> ^{189-191, 212, 225, 264-266, 276-289}
				<i>P. mountan</i> ²⁶¹
				<i>P. parnassica</i> ²¹⁴
				<i>P. peregrina</i> ^{194, 290}
				<i>P. rockii</i> ^{196, 291}
				<i>P. suffruticosa</i> ^{182, 192, 200, 226, 267-269, 292-296}
				<i>P. veitchii</i> ^{273, 291, 297}
				<i>P. sinjiagensis</i> ^{298, 299}
				<i>P. emodi</i> ³⁰⁰
Oksipaeoniflorin	H	OH	H	<i>P. delavayi</i> ²⁴⁵
				<i>P. lactiflora</i> ^{190, 212, 221, 264, 265, 278, 283}
				<i>P. rockii</i> ¹⁹⁶
				<i>P. suffruticosa</i> ^{180, 182, 192, 226, 267, 268, 294}
				<i>P. veitchii</i> ^{207, 291}
				<i>P. emodi</i> ³⁰⁰
				<i>P. rockii</i> ¹⁹⁶
Galloilpaeoniflorin	H	H		<i>P. sinjiagensis</i> ^{298, 299}
				<i>P. veitchii</i> ^{207, 291}
				<i>P. lactiflora</i> ^{191, 265, 301, 302}
				<i>P. suffruticosa</i> ^{226, 267-269, 303}
Galloiloksipaeoniflorin	H	OH		<i>P. suffruticosa</i> ^{267, 303, 304}
Benzoilpaeoniflorin	H	H		<i>P. clusii</i> ²⁶³
				<i>P. delavayi</i> ^{209, 245}
				<i>P. lactiflora</i> ^{189, 191, 264-266, 280, 283, 287-289, 302, 305}
				<i>P. parnassica</i> ^{214, 306}
				<i>P. peregrina</i> ^{194, 290}
				<i>P. suffruticosa</i> ^{192, 226, 267-269, 293, 294, 296, 307, 308}
Mudanpiozit A	H	H		<i>P. veitchii</i> ^{291, 309}
Mudanpiozit B	H	OH		<i>P. suffruticosa</i> ^{197, 226, 258, 294, 303, 304}
	H	OH		<i>P. rockii</i> ¹⁹⁶
				<i>P. suffruticosa</i> ^{216, 226, 258, 267, 294, 310}

Tablo 2.18. (Devam)

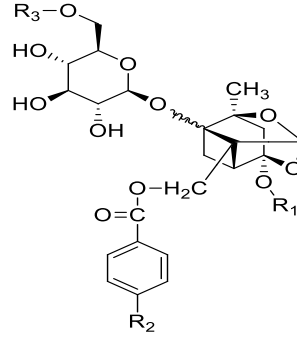


BİLEŞİK	BİTKİ
Paeoniflorin A	<i>P. suffruticosa</i> ²⁷⁰



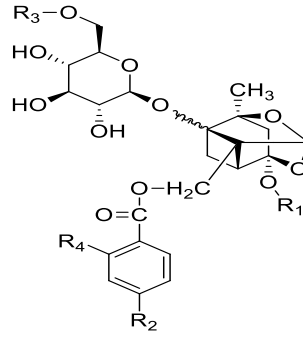
BİLEŞİK	BİTKİ
3-O-Metilpaeonisuffral	<i>P. suffruticosa</i> ^{270, 271}

Tablo 2.18. (Devam)



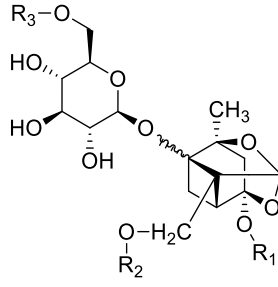
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	BİTKİ
Mudanpiozit D	H	OCH ₃	H	<i>P. suffruticosa</i> ^{180, 216, 267, 294}
Mudanpiozit H	H	OH		<i>P. rockii</i> ¹⁹⁶ <i>P. suffruticosa</i> ^{197, 267, 268, 295, 304}
Mudanpiozit J	H	H		<i>P. suffruticosa</i> ^{226, 311}
Benzoiloksipaeoniflorin	H	OH		<i>P. lactiflora</i> ²⁶⁵ <i>P. rockii</i> ^{196, 291} <i>P. suffruticosa</i> ^{226, 267-269, 294, 295} <i>P. veitchii</i> ²⁹¹ <i>P. delavayi</i> ³¹²
6-O-Vaniloiloksipaeoniflorin	H	OH		<i>P. suffruticosa</i> ^{226, 311}
6-O-Asetilpaeoniflorin	H	H		<i>P. obovata</i> ³¹³
4-O-Metilsuffrupaeoniflorin B	CH ₃	OCH ₃		<i>P. suffruticosa</i> ²⁴¹
Paeoniflorin-4-etil eter	C ₂ H ₅	H	H	<i>P. suffruticosa</i> ²⁴¹
4-O-Bütilpaeoniflorin	<i>n</i> -bütil	H	H	<i>P. suffruticosa</i> ^{267, 268} <i>P. sinjiangensis</i> ²⁹⁸
4-O-Metilmudanpiozit C	CH ₃	H		<i>P. suffruticosa</i> ³¹¹
4-O-Metilbenzoiloksi paeoniflorin	CH ₃	OH		<i>P. suffruticosa</i> ³¹¹
4-O-Metoksipaeoniflorin	CH ₃	OH	H	<i>P. suffruticosa</i> ^{192, 311} <i>P. veitchii</i> ^{291, 314} <i>P. rockii</i> ¹⁹⁶
Mudanpiozit C	H	H		<i>P. lactiflora</i> ²⁶⁵ <i>P. suffruticosa</i> ^{216, 226, 267, 294, 296, 310}

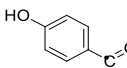
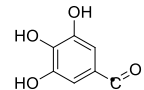
Tablo 2.18. (Devam)



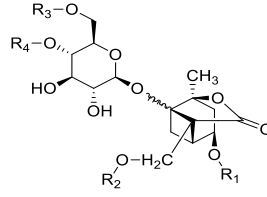
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	BİTKİ
4-O-Etilpaeoniflorin	C ₂ H ₅	OH	H	H	<i>P. veitchii</i> ³¹⁴ <i>P. lactiflora</i> ²¹² <i>P. delavayi</i> ³¹² <i>P. albiflora</i> ³¹⁵ <i>P. lactiflora</i> ^{189, 265, 278, 284}
4-O-Metilpaeoniflorin	CH ₃	H	H	H	<i>P. mountan</i> ²⁶¹ <i>P. suffruticosa</i> ^{267, 293} <i>P. veitchii</i> ^{291, 314} <i>P. suffruticosa</i> ³¹¹ <i>P. albiflora</i> ³¹⁵ <i>P. lactiflora</i> ²⁸⁰ <i>P. parnassica</i> ³⁰⁶ <i>P. suffruticosa</i> ^{192, 267}
4-O-Metilgalloilpaeoniflorin	CH ₃	H		H	<i>P. suffruticosa</i> ³¹¹
4-O-Metilgalloiloksipaeoniflorin	CH ₃	OH		H	<i>P. suffruticosa</i> ³¹¹
4-O-Butiloksipaeoniflorin	n-bütil	OH	H	H	<i>P. suffruticosa</i> ³¹¹
4-O-Metilbenzoilpaeoniflorin	CH ₃	H		H	<i>P. sinjiangensis</i> ²⁹⁸ <i>P. albiflora</i> ³¹⁵ <i>P. suffruticosa</i> ³¹¹
Salisilpaeoniflorin	H	H	H	OH	<i>P. lactiflora</i> ^{190, 265}

Tablo 2.18. (Devam)



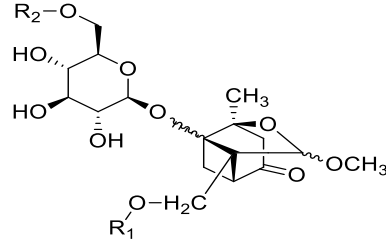
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	BİTKİ
Mudanpiozit E	H	H	H	<i>P. delavayi</i> ²⁴⁵ <i>P. lactiflora</i> ^{190, 316} <i>P. suffruticosa</i> ^{180, 226, 258, 267, 294}
Mudanpiozit I	H	H		<i>P. suffruticosa</i> ^{192, 197, 267}
8-O-Debenzoilpaeoniflorin	H	H	H	<i>P. suffruticosa</i> ²⁶⁷ <i>P. sinjiangensis</i> ²⁹⁸
4-O-Metildebenzoilpaeoniflorin	CH ₃	H	H	<i>P. albiflora</i> ³¹⁵ <i>P. lactiflora</i> ¹⁸⁹ <i>P. emodi</i> ^{317, 318}
Paeonin A	H			<i>P. suffruticosa</i> ²⁹³ <i>P. lactiflora</i> ³¹⁹
Paeonin B	H		H	<i>P. emodi</i> ³¹⁷
Paeonin C	H		H	<i>P. emodi</i> ³²⁰
Paeonin D	CH ₃			<i>P. lactiflora</i> ³¹⁹

Tablo 2.18. (Devam)

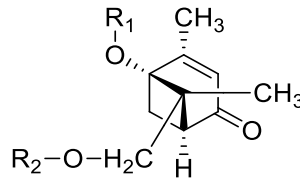


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	BİTKİ
					<i>P. anomala</i> ¹⁸⁵ <i>P. delavayi</i> ²⁴⁵ <i>P. lactiflora</i> ^{190, 264, 278, 280, 305} <i>P. lactiflora</i> ^{189, 211, 265, 266, 283} <i>P. lactiflora</i> ^{191, 287, 288, 321} <i>P. parnassica</i> ^{214, 306} <i>P. suffruticosa</i> ^{182, 240, 322, 323} <i>P. veitchii</i> ^{291, 309} <i>P. sinjiangensis</i> ^{298, 299}
Albiflorin	H		H	H	<i>P. lactiflora</i> ^{266, 302}
6'-O-Galloilalbiflorin	H			H	<i>P. lactiflora</i> ^{189, 191, 251, 266, 283, 301, 324}
4-O-Galloilalbiflorin			H	H	<i>P. lactiflora</i> ^{189, 321} <i>P. suffruticosa</i> ¹⁸² <i>P. sinjiangensis</i> ²⁹⁸
Benzoilalbiflorin	H			H	<i>P. lactiflora</i> ^{200, 266}
Paeonin D				H	<i>P. suffruticosa</i> ³¹¹ <i>P. lactiflora</i> ²⁷⁸ <i>P. veitchii</i> ²⁹¹
Oksialbiflorin	H		H	H	<i>P. albiflora</i> ³¹⁵
4-O-Metilalbiflorin	CH ₃		H	H	

Tablo 2.18. (Devam)

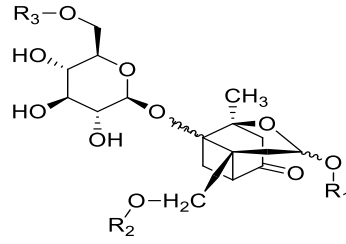


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Paeonidannin A			<i>P. lactiflora</i> ^{189, 278, 281, 325} <i>P. suffruticosa</i> ²⁶⁷ <i>P. peregrina</i> ²⁹⁰ <i>P. albiflora</i> ³¹⁵
Paeonidannin B			<i>P. albiflora</i> ³¹⁵ <i>P. suffruticosa</i> ²⁴⁰
Paeonidannin C			<i>P. albiflora</i> ³¹⁵ <i>P. parnassica</i> ³⁰⁶
Suffrupaeonidannin A			<i>P. suffruticosa</i> ^{240, 296, 310}
Suffrupaeonidannin B			<i>P. suffruticosa</i> ^{240, 296, 310}
Suffrupaeonidannin C			<i>P. suffruticosa</i> ^{240, 296, 310}
Suffrupaeonidannin F			<i>P. suffruticosa</i> ²⁴⁰



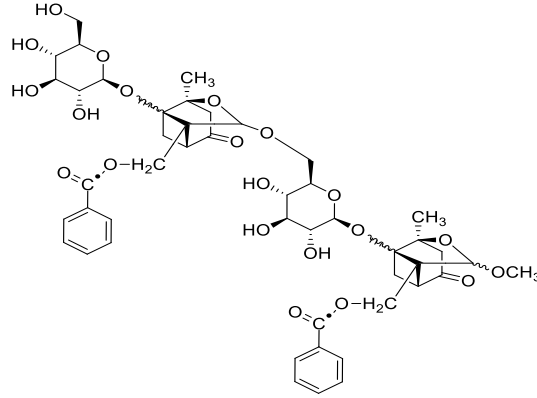
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Mudanpiozit F	Glu	H	<i>P. suffruticosa</i> ^{226, 267, 294} <i>P. veitchii</i> ²⁹¹ <i>P. rockii</i> ²⁹¹
Mudanpiozit G	H	Glu	<i>P. suffruticosa</i> ¹⁹⁷

Tablo 2.18. (Devam)

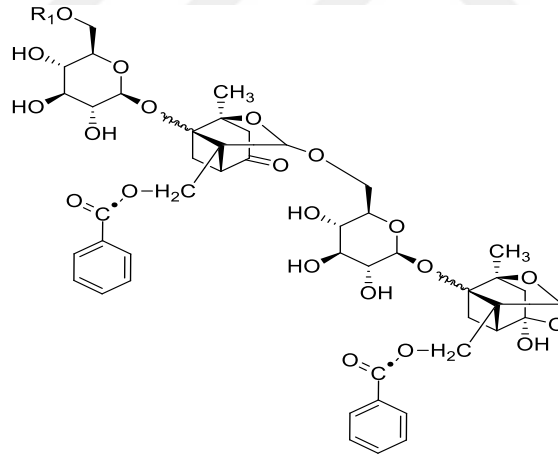


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	BİTKİ
Oksipaeonidannin	CH ₃		H (9S)	<i>P. suffruticosa</i> ^{240, 267} <i>P. veitchii</i> ²⁹¹ <i>P. lactiflora</i> ²⁷⁸
9-Epi-oksipaeonidannin	CH ₃		H (9R)	<i>P. suffruticosa</i> ^{240, 267}
8-O-Benzoilpaeonidannin	CH ₃			<i>P. suffruticosa</i> ^{182, 240}
9-O-Butiloksipaeonidannin	<i>n</i> -bütıl		H	<i>P. suffruticosa</i> ^{240, 267}
9-O-Butilpaeonidannin	<i>n</i> -bütıl		H	<i>P. suffruticosa</i> ^{240, 267} <i>P. sinjiangensis</i> ²⁹⁸
<i>p</i>-Hidroksi-benzoilpaeonidannin	CH ₃			<i>P. suffruticosa</i> ^{240, 267}
Suffrupaeonidannin D	CH ₃			<i>P. suffruticosa</i> ^{310, 311}
Suffrupaeonidannin E	CH ₃			<i>P. suffruticosa</i> ^{310, 311}

Tablo 2.18. (Devam)

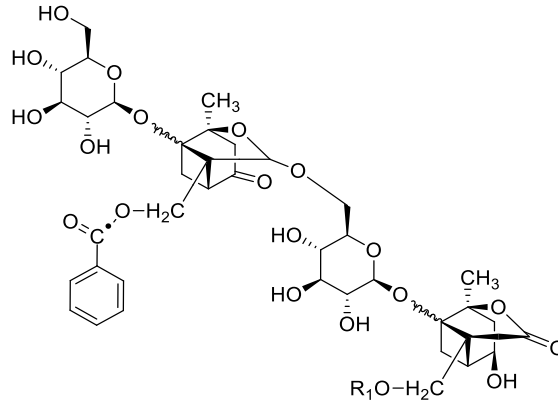


BİLEŞİK	BİTKİ
Paeonidannin D	<i>P. albiflora</i> ³¹⁵ <i>P. montan</i> ²⁶¹

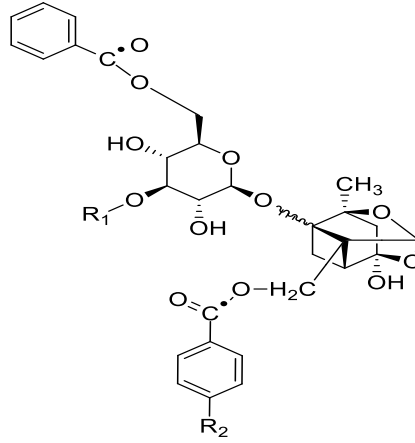


BİLEŞİK	R ₁	BİTKİ
Paeonidannin H		<i>P. lactiflora</i> ²⁶⁵ <i>P. vietchii</i> ³²⁶
Paeonidannin E	H	<i>P. lactiflora</i> ²⁶⁵ <i>P. albiflora</i> ³¹⁵

Tablo 2.18. (Devam)

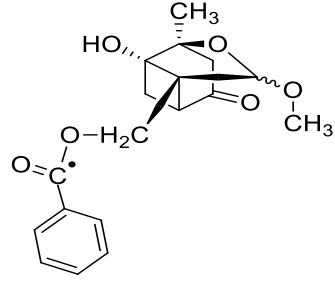


BİLEŞİK	R ₁	BİTKİ
Paeonidannin F		<i>P. lactiflora</i> ²⁶⁵
Paeonidannin G	H	<i>P. lactiflora</i> ²⁶⁵

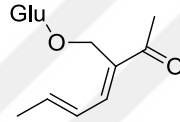


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Suffrupaeoniflorin A	Glu	OH	<i>P. suffruticosa</i> ²⁴⁰
Suffrupaeoniflorin B	H	OCH ₃	<i>P. suffruticosa</i> ²⁴⁰

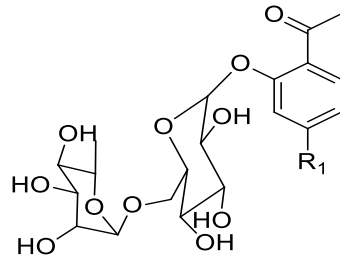
Tablo 2.18. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
Paeonidangenin	<i>P. albiflora</i> ³¹⁵

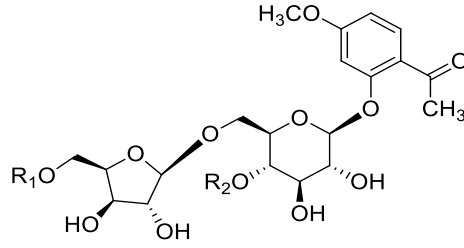


BİLEŞİK	BİTKİ
Paeonozit	<i>P. suffruticosa</i> ³¹¹

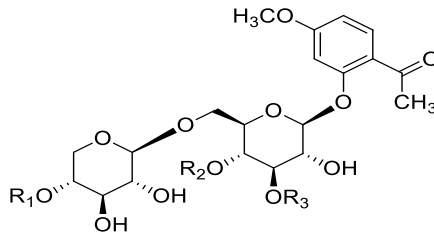


BİLEŞİK	R ₁	BİTKİ
Paeonolit	OCH ₃	<i>P. suffruticosa</i> ^{268, 311, 327} <i>P. lactiflora</i> ^{190, 213} <i>P. delavayi</i> ^{312, 328}
Neonhankozit C	H	<i>P. lactiflora</i> ¹⁹⁰

Tablo 2.18. (Devam)

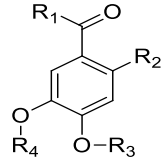


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Suffrutikozit A		H	<i>P. suffruticosa</i> ³²⁷
Suffrutikozit B	H		<i>P. suffruticosa</i> ³²⁷
Apiopaeozit	H	H	<i>P. suffruticosa</i> ^{226, 268, 294, 327}

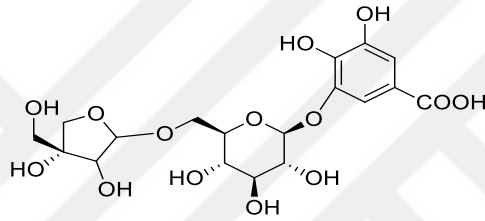


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	BİTKİ
Suffrutikozit C		H	H	<i>P. suffruticosa</i> ^{311, 327}
Suffrutikozit D	H		H	<i>P. suffruticosa</i> ^{311, 327}
Suffrutikozit E	H	H	Glu	<i>P. suffruticosa</i> ³¹¹

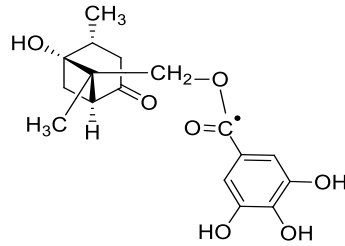
Tablo 2.18. (Devam)



BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	BİTKİ
Mudanozit A	OGlu	H	H	OCH ₃	<i>P. suffruticosa</i> ³²⁷
Mudanozit C	CH ₃	OH	CH ₃	OGlu	<i>P. suffruticosa</i> ³²⁷

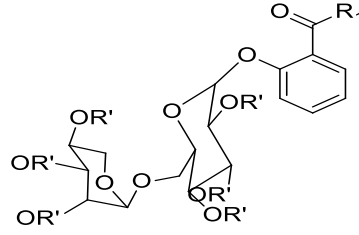


BİLEŞİK	BİTKİ
Mudanozit B	<i>P. suffruticosa</i> ^{311, 327}

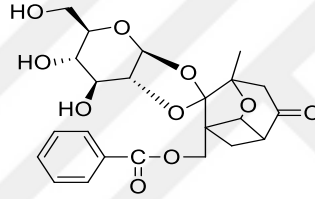


BİLEŞİK	BİTKİ
Paeonifloron	<i>P. albiflora</i> ³¹⁵

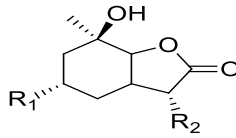
Tablo 2.18. (Devam)



BİLEŞİK	R'	R ₁	BİTKİ
Paeonikluzit	H	CH ₃	<i>P. clusii</i> ²⁶³
Hekzaasetilpaeonikluzit		CH ₃	<i>P. clusii</i> ²⁶³ <i>P. anomala</i> ¹⁸⁴
Paeonovicinozit	H	OCH ₃	<i>P. anomala</i> ¹⁸⁴ <i>P. hybrida</i> ²⁷²

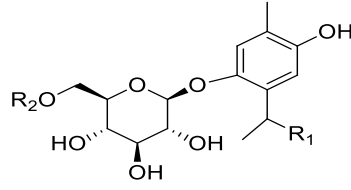


BİLEŞİK	BİTKİ
Laktiflorin	<i>P. hybrida</i> ²⁷² <i>P. lactiflora</i> ^{212, 265} <i>P. suffruticosa</i> ^{192, 226} <i>P. sinjiangensis</i> ²⁹⁹ <i>P. emodi</i> ³²⁹ <i>P. anomala</i> ³³⁰

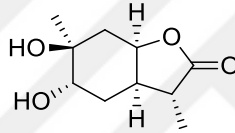


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Paeonilakton D	OH	H	<i>P. lactiflora</i> ²⁶⁶
Paeonilakton A	=O	H	<i>P. lactiflora</i> ²⁶⁶
Paeonilakton B	=O	=CH ₂	<i>P. lactiflora</i> ³³¹ <i>P. parnassica</i> ²¹⁴

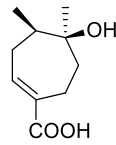
Tablo 2.18. (Devam)



BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Paeostisit A	=O	Glu	<i>P. ostii</i> ³³²
Paeostisit B	CH ₃	H	<i>P. ostii</i> ³³²
Paeostisit C	H	CH ₂ OH	<i>P. ostii</i> ³³²



BİLEŞİK	BİTKİ
Paeoveitol A	<i>P. veitchii</i> ^{333, 334}

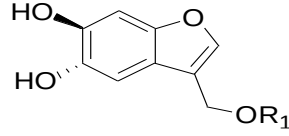


BİLEŞİK	BİTKİ
Paeoveitol B	<i>P. veitchii</i> ^{333, 334}

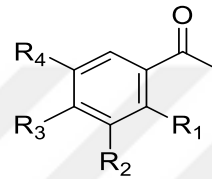


BİLEŞİK	BİTKİ
Paeoveitol C	<i>P. veitchii</i> ³³³

Tablo 2.18. (Devam)

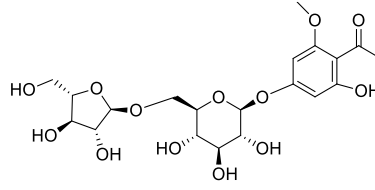


BİLEŞİK	R ₁	BİTKİ
Paeoveitol D	H	<i>P. veitchii</i> ³³³
Paeoveitol E	C ₂ H ₅	<i>P. veitchii</i> ³³³

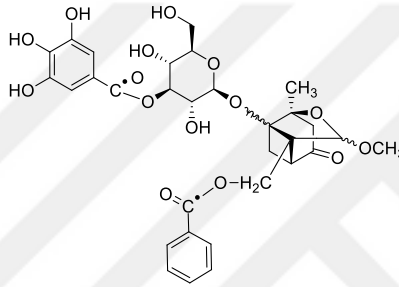


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	BİTKİ
					<i>P. albiflora</i> ^{274, 315} <i>P. daurica</i> ²⁰⁹ <i>P. lactiflora</i> ^{190, 211, 285, 335} <i>P. mountan</i> ²⁶¹ <i>P. suffruticosa</i> ^{180, 268, 310, 336-343}
Paeonol	OH	H	OCH ₃	H	<i>P. emodi</i> ³¹⁸ <i>P. parnassica</i> ³⁴⁴ <i>P. clussi</i> ³⁴⁴ <i>P. mascula</i> subsp. <i>helenica</i> ³⁴⁴
2,5-Dihidroksi-4-metoksiasetofenon	OH	H	OCH ₃	OH	<i>P. lactiflora</i> ³³⁵
Asetovanilon	H	OCH ₃	OH	H	<i>P. lactiflora</i> ³³⁵
Asetoizovanilon	H	OH	OCH ₃	H	<i>P. lactiflora</i> ³³⁵
2,3-Dihidroksi-4-metoksiasetofenon	OH	OH	OCH ₃	H	<i>P. lactiflora</i> ³³⁵
Resasetofenon	OH	H	OH	H	<i>P. lactiflora</i> ³³⁵
İzoasetofenon	OH	H	CH ₃	OH	<i>P. lactiflora</i> ³³⁵
2-Hidroksi-3-β-D-glukopiranozilisoasetofenon	OH	OGlu	OCH ₃	H	<i>P. ostii</i> ³⁴⁵
3-β-D-Glukopiranozilisoasetofenon	H	OGlu	OCH ₃	H	<i>P. ostii</i> ³⁴⁵

Tablo 2.18. (Devam)



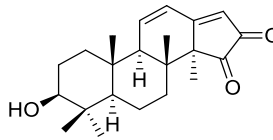
BİLEŞİK	BİTKİ
2-Hidroksi-6-metoksi-4-O-(6'-O-α-L-arabinofuranozil-β-D-glukopiranozil)-asetofenon	<i>P. anomla</i> ¹⁸⁵



BİLEŞİK	BİTKİ
Paenidannin I	<i>P. vietchii</i> ³²⁶

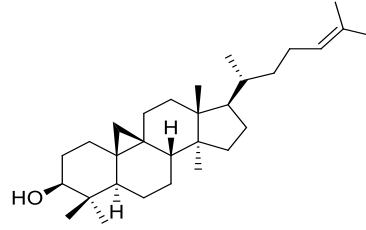
2.4.8. Triterpenler

Tablo 2.19. *Paeonia* türlerinden izole edilen triterpen yapısındaki bileşikler

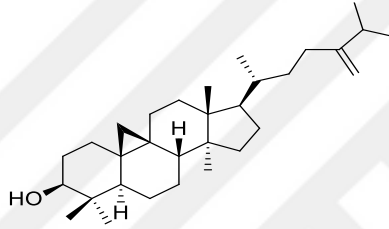


BİLEŞİK	BİTKİ
Palbinon	<i>P. delavayi</i> ²¹⁸
	<i>P. lactiflora</i> ^{346, 347}
	<i>P. albiflora</i> ³⁴⁶⁻³⁴⁸
	<i>P. sinjiangensis</i> ²⁹⁸
	<i>P. suffruticosa</i> ^{226, 268, 349}

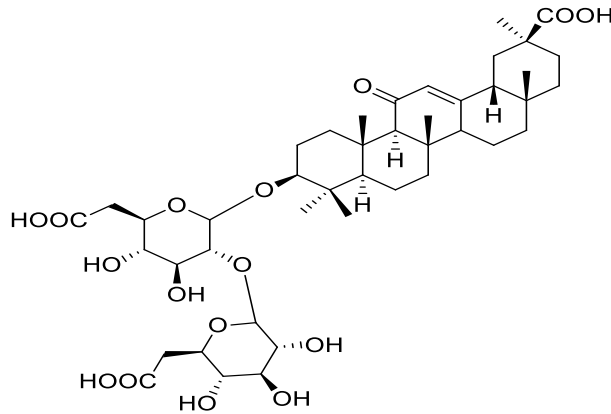
Tablo 2.19. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
Sikloartenol	<i>P. emodi</i> ³⁵⁰

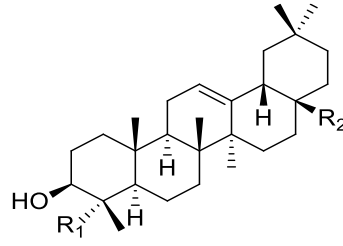


BİLEŞİK	BİTKİ
24-Metilidensikloartenol	<i>P. japonica</i> ³⁵¹ <i>P. lactiflora</i> ³⁵¹ <i>P. suffruticosa</i> ³⁵¹

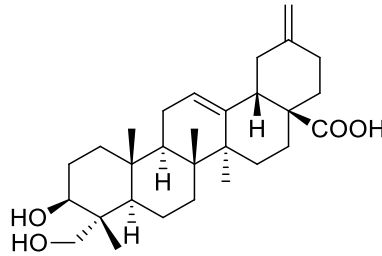


BİLEŞİK	BİTKİ
Glisirizik asit	<i>P. japonica</i> ³⁵²

Tablo 2.19. (Devam)

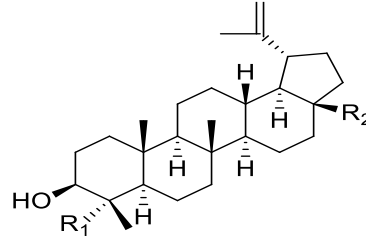


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Hederagenin	CH ₂ OH	COOH	<i>P. lactiflora</i> ^{229, 353, 354} <i>P. suffruticosa</i> ^{226, 227, 349, 355} <i>P. japonica</i> ³⁵² <i>P. anomala</i> ³⁵³ <i>P. rockii</i> ^{195, 356}
Oleanolik asit	CH ₃	COOH	<i>P. japonica</i> ³⁵² <i>P. emodi</i> ^{357, 358} <i>P. suffruticosa</i> ^{216, 227, 349} <i>P. delavayi</i> ³⁵⁹ <i>P. lactiflora</i> ^{229, 354, 360} <i>P. rockii</i> ³⁵⁶
Oleanan	CH ₃	CH ₃	<i>P. anomala</i> ³⁶¹ <i>P. emodi</i> ³⁵⁰

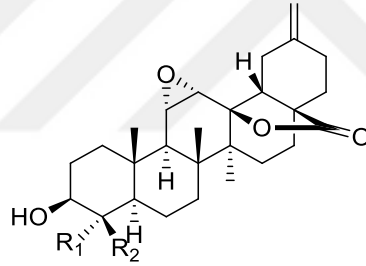


BİLEŞİK	BİTKİ
30-Norhederagenin	<i>P. japonica</i> ³⁵² <i>P. rockii</i> ¹⁹⁵ <i>P. suffruticosa</i> ^{226, 268, 349} <i>P. lactiflora</i> ²²⁹

Tablo 2.19. (Devam)

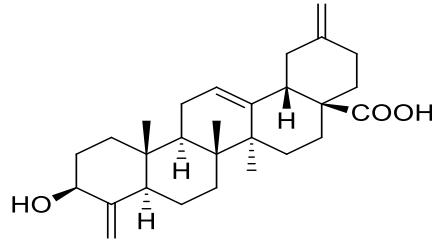


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
23-Hidroksibetulinik asit	CH ₂ OH	COOH	<i>P. japonica</i> ³⁵² <i>P. rockii</i> ³⁵⁶ <i>P. japonica</i> ³⁵² <i>P. rockii</i> ³⁵⁶
Betulinik asit	CH ₃	COOH	<i>P. emodi</i> ^{357, 358} <i>P. suffruticosa</i> ^{216, 227, 349} <i>P. lactiflora</i> ²²⁹
Lupeol	CH ₃	CH ₃	<i>P. emodi</i> ³⁵⁰

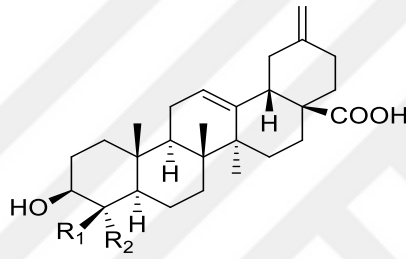


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Paeonenolit A	CH ₂ OH	OH	<i>P. veitchii</i> ³⁵³
23-Deoksipaeonenolit A	CH ₃	OH	<i>P. rockii</i> ³⁵⁶
11a,12a-Epoksi-3β,23-dihidroksi-30-norolean-20(29)-en-28,13β –olit	CH ₂ OH	CH ₂ OH	<i>P. lactiflora</i> ²²⁹

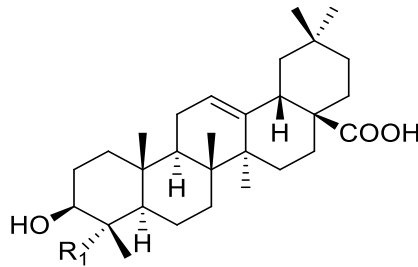
Tablo 2.19. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
Paeonenolit B	<i>P. veitchii</i> ³⁵³

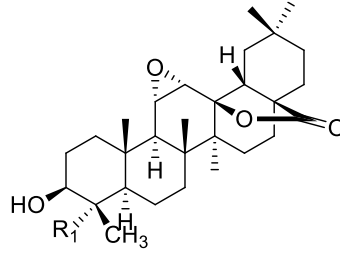


BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Paeonenolit C	OH	CH ₃	<i>P. veitchii</i> ³⁵³
Akebonik asit	CH ₃	CH ₃	<i>P. veitchii</i> ³⁵³ <i>P. delavayi</i> ³⁵⁹
3β,4β,23-Trihidroksi-24,30-dinoroleana-12,20(29)-dien-28-oik asit	OH	CH ₂ OH	<i>P. delavayi</i> ²¹⁸

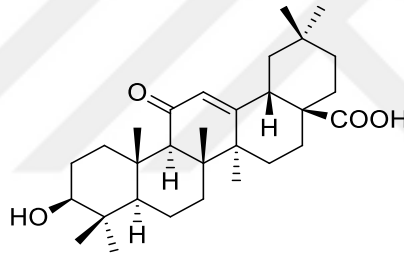


BİLEŞİK	R ₁	BİTKİ
2α,3β,23-Trihidroksiolean-12-en-28-oik asit-β-D-glukopiranozil ester	Glu	<i>P. delavayi</i> ²¹⁸
2α,3β,23-Trihidroksiolean-12-en-28-oik asit	H	<i>P. delavayi</i> ²¹⁸ <i>P. rockii</i> ³⁵⁶

Tablo 2.19. (Devam)

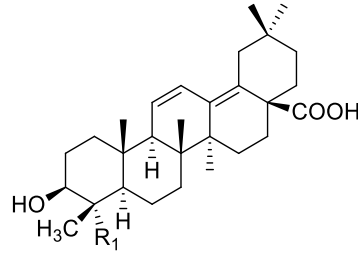


BİLEŞİK	R ₁	BİTKİ
11a,12a-Epoksi-3β,23-dihidroksi-olean-28,13β-olıt	CH ₂ OH	<i>P. lactiflora</i> ²²⁹ <i>P. japonica</i> ³⁵¹ <i>P. suffruticosa</i> ³⁵¹
11a,12a-Epoksi-3β-hidroksi-olean-28,13β-olıt	CH ₃	<i>P. lactiflora</i> ^{229, 354} <i>P. japonica</i> ³⁵¹ <i>P. suffruticosa</i> ³⁵¹

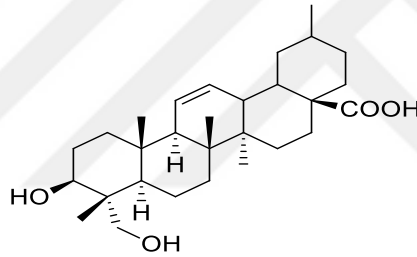


BİLEŞİK	BİTKİ
3β-Hidroksi-11-oksoolean-12-en-28-oik asit	<i>P. lactiflora</i> ²²⁹ <i>P. japonica</i> ³⁵¹ <i>P. suffruticosa</i> ³⁵¹

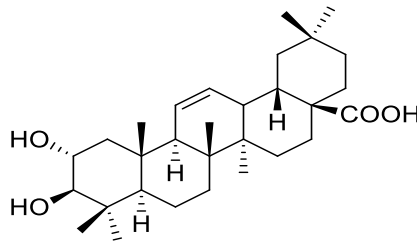
Tablo 2.19. (Devam)



BİLEŞİK	R ₁	BİTKİ
3 β -Hidroksioleana-11,13(18)-dien-28-oik asit	CH ₃	<i>P. lactiflora</i> ²²⁹ <i>P. japonica</i> ³⁵¹ <i>P. suffruticosa</i> ³⁵¹
3 β ,23-Dihidroksioleana-11,13(18)-dien-28-oik asit	CH ₂ OH	<i>P. lactiflora</i> ²²⁹ <i>P. japonica</i> ³⁵¹ <i>P. suffruticosa</i> ³⁵¹

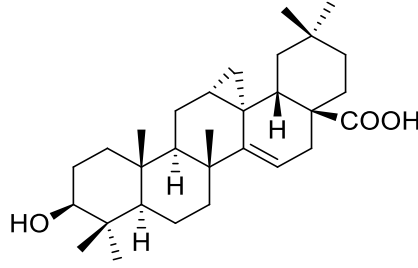


BİLEŞİK	BİTKİ
3 β ,23-dihidroksi-30-norolean-12,20-dien-28-oik asit	<i>P. rockii</i> ³⁵⁶ <i>P. delavayi</i> ^{218, 359}

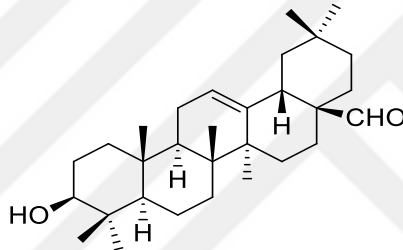


BİLEŞİK	BİTKİ
2 α ,3 β -Dihidroksiolean-12-en-28-oik asit	<i>P. lactiflora</i> ²²⁹ <i>P. japonica</i> ³⁵¹ <i>P. suffruticosa</i> ³⁵¹

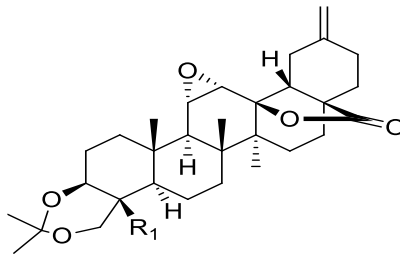
Tablo 2.19. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
Mudanpinoik asit	<i>P. suffruticosa</i> ²¹⁶

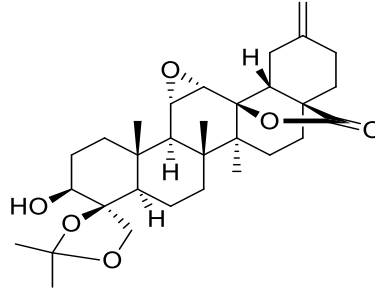


BİLEŞİK	BİTKİ
3β-Hidroksiolean-12-en-28-al	<i>P. veitchii</i> ³⁵³

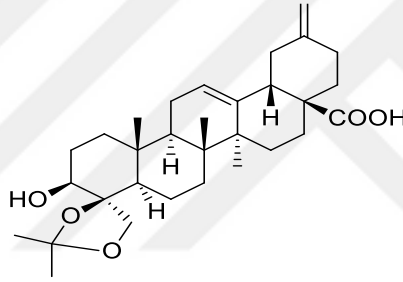


BİLEŞİK	R ₁	BİTKİ
Paeonenolit F	OH	<i>P. veitchii</i> ³⁵³
(3β,4α,11α,12α,13β)-11,12-Epoksi-13-hidroksi-3,23-(izopropilidendioksi)-30-norolean-20(29)-en-28-oik asit 28,13-lakton	CH ₃	<i>P. veitchii</i> ³⁵³

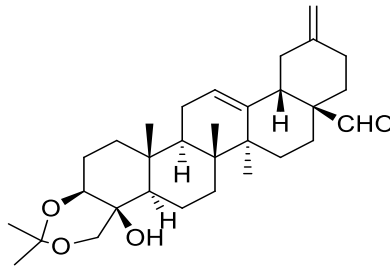
Tablo 2.19. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
Paeonenolit G	<i>P. veitchii</i> ³⁵³

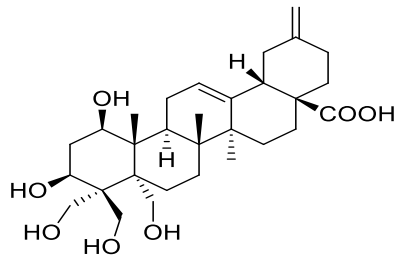


BİLEŞİK	BİTKİ
Paeonenolit H	<i>P. anomala</i> ³⁵³

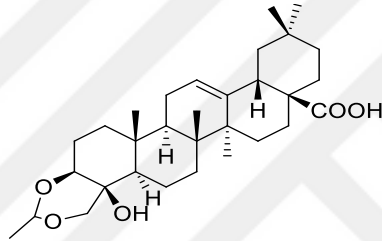


BİLEŞİK	BİTKİ
(3β,4β)-3,4,13-Trihidroksi-24,30-dinorolea-12,20(29)-dien-28-oik asit	<i>P. veitchii</i> ³⁵³

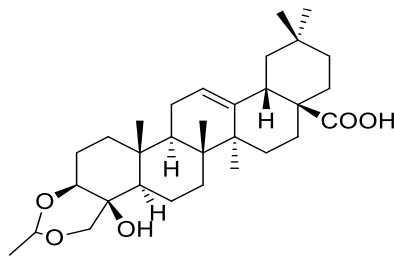
Tablo 2.19. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
1β,3β,5α-23,24-Pentahidroksi-30-norolea-12,20(29)-dien-28-oik asit	<i>P. emodi</i> ³⁵⁷

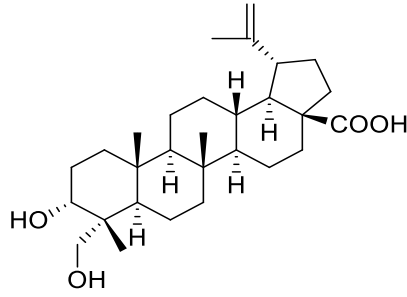


BİLEŞİK	BİTKİ
3β,23-Asetonit hederagenin	<i>P. anomala</i> ³⁵³

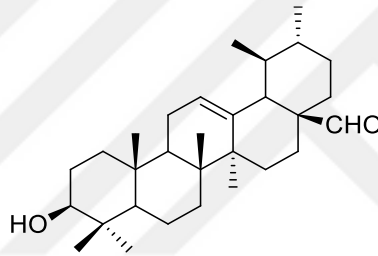


BİLEŞİK	BİTKİ
3β,23-Asetonit-4β-hidroksi-24,30-dinorolea-12,20(29)-dien-28-oik-asit Oplopanaksogenin C	<i>P. anomala</i> ³⁵³

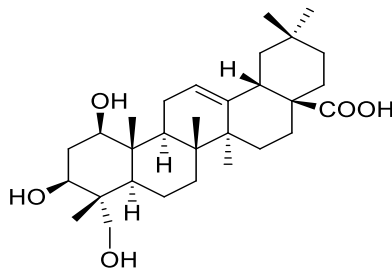
Tablo 2.19. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
Oplopanaksogenin C	<i>P. anomala</i> ³⁵³

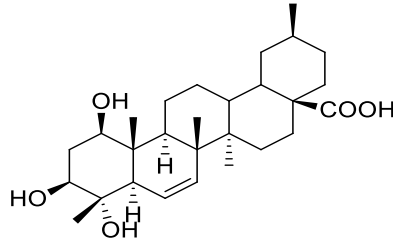


BİLEŞİK	BİTKİ
Ursolik asit	<i>P. lactiflora</i> ³⁶⁰ <i>P. suffruticosa</i> ^{311, 349}

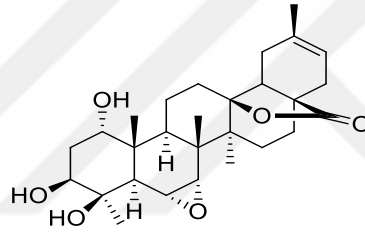


BİLEŞİK	BİTKİ
Emodinol	<i>P. emodi</i> ²¹⁷

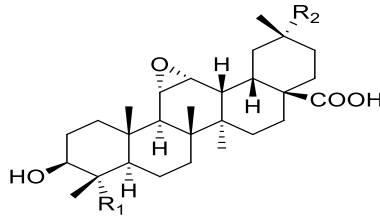
Tablo 2.19. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
1 α ,3 β ,4 β -Trihidroksi-24,30-dinor-olean-6-ene-28-oik asit	<i>P. emodi</i> ^{217, 358, 362}

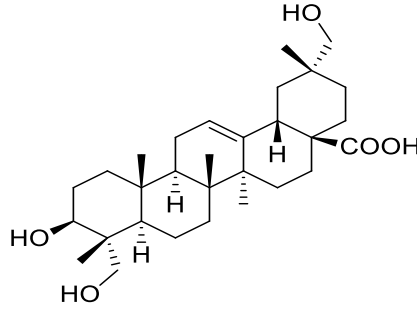


BİLEŞİK	BİTKİ
6 α ,7 α -Epoksi-1 α ,3 β ,4 β ,13 β -tetrahidroksi-24,30-dinor-olean-20-ene-28,13 β -olıt	<i>P. emodi</i> ^{358, 362}



BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
Paeonenolit D	CH ₂ OH	CH ₃	<i>P. lactiflora</i> ³⁵⁴
Paeonenolit E	CH ₂ OH	CH ₂ OH	<i>P. lactiflora</i> ³⁵⁴
11 α ,12 α -Epoksi-3 β ,4 β -dihidroksi-24-norolean-28-oik asit	CH ₃	CH ₃	<i>P. lactiflora</i> ³⁵⁴ <i>P. emodi</i> ³⁶²

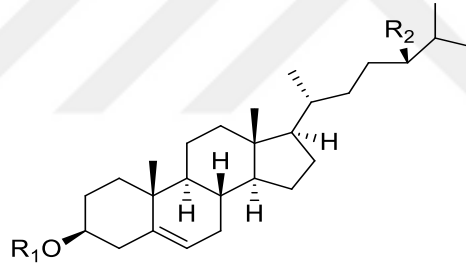
Tablo 2.19. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
3β,4β,23,29-Tetrahidroksi-24-norolean-12-en-28-oik asit	<i>P. lactiflora</i> ³⁵⁴ <i>P. emodi</i> ³⁶²

2.4.9. Steroller

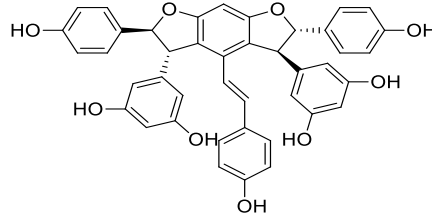
Tablo 2.20. *Paeonia* türlerinden izole edilen sterol yapısındaki bileşikler



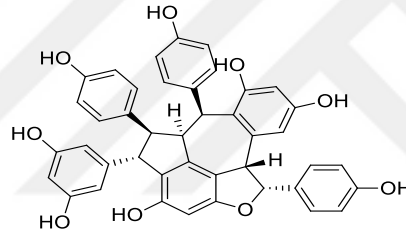
BİLEŞİK	R ₁	R ₂	BİTKİ
<i>β</i> -Sitosterol	H	CH ₃	<i>P. suffruticosa</i> ^{180, 216, 227, 349, 353} <i>P. anomala</i> ^{184, 361} <i>P. broteroi</i> ³⁶³ <i>P. decora</i> ^{186, 364} <i>P. lactiflora</i> ^{191, 212, 353} <i>P. suffruticosa</i> ^{180, 216, 227, 349, 353}
Daukosterol	Glu	CH ₃	<i>P. anomala</i> ^{185, 223} <i>P. lactiflora</i> ³⁶⁵ <i>P. broteroi</i> ³⁶³
<i>β</i> -Sitosterol asetat		CH ₃	<i>P. broteroi</i> ³⁶³
Kampesterol	H	H	<i>P. suffruticosa</i> ^{180, 226, 227}

2.4.10. Stilbenler

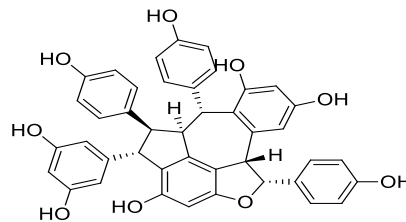
Tablo 2.21. *Paeonia* türlerinden izole edilen stilben yapısındaki bileşikler



BİLEŞİK	BİTKİ
Gnetin H	<i>P. lactiflora</i> ^{234, 366-372}
	<i>P. anomala</i> ²²³
	<i>P. rockii</i> ³⁷³
	<i>P. suffruticosa</i> ³⁷⁴⁻³⁷⁶
	<i>P. veitchii</i> ¹⁸³

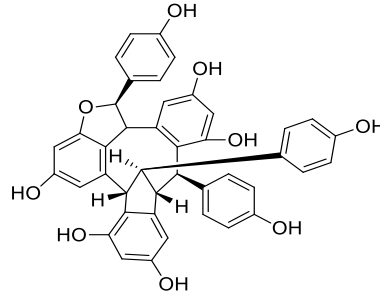


BİLEŞİK	BİTKİ
Suffruticosol A	<i>P. lactiflora</i> ^{234, 366-372}
	<i>P. rockii</i> ³⁷³
	<i>P. suffruticosa</i> ^{292, 374-376}
	<i>P. veitchii</i> ¹⁸³
	<i>P. ostii</i> ²¹⁹

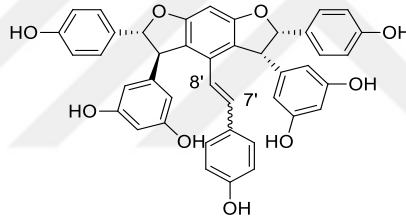


BİLEŞİK	BİTKİ
Suffruticosol B	<i>P. lactiflora</i> ^{234, 366-372}
	<i>P. rockii</i> ³⁷³
	<i>P. suffruticosa</i> ^{292, 374-376}
	<i>P. veitchii</i> ¹⁸³

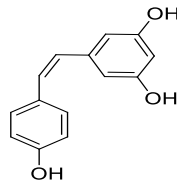
Tablo 2.21. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
Suffruticosol C	<i>P. rockii</i> ³⁷³ <i>P. suffruticosa</i> ^{292, 374-376} <i>P. veitchii</i> ¹⁸³

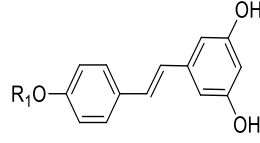


BİLEŞİK	H _{7',8'}	BİTKİ
<i>cis</i> -Suffruticosol D	<i>cis</i>	<i>P. suffruticosa</i> ^{374, 376, 377}
<i>trans</i> -Suffruticosol D	<i>trans</i>	<i>P. suffruticosa</i> ^{374, 376, 377} <i>P. lactiflora</i> ³⁶⁹

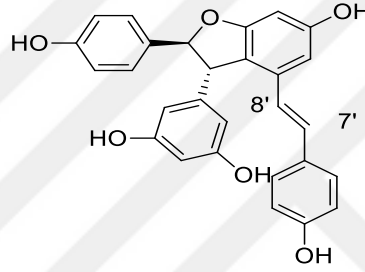


BİLEŞİK	BİTKİ
(Z)-Resveratrol	<i>P. suffruticosa</i> ^{227, 292, 370, 374-376} <i>P. lactiflora</i> ^{233, 234, 366-372}

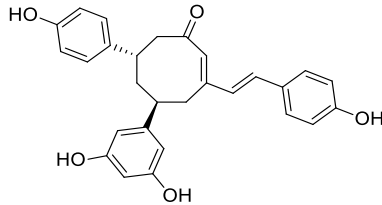
Tablo 2.21. (Devam)



BİLEŞİK	R ₁	BİTKİ
(E)-Resveratrol	H	<i>P. lactiflora</i> ^{233, 234, 366, 367} <i>P. anomala</i> ²²³ <i>P. ostii</i> ²¹⁹
(E)-Resveratrol-4-O-β-D-glukozit	Glu	<i>P. lactiflora</i> ^{367, 371}

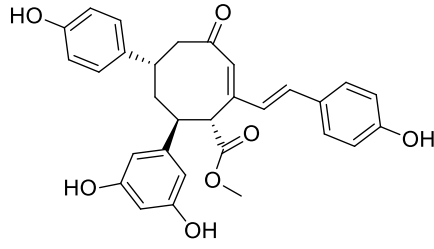


BİLEŞİK	R _{7'-8'}	BİTKİ
<i>cis</i> -ε-Viniferin	<i>cis</i>	<i>P. lactiflora</i> ^{234, 366-372} <i>P. veitchii</i> ¹⁸³ <i>P. suffruticosa</i> ^{227, 374} <i>P. lactiflora</i> ^{234, 366-372}
<i>trans</i> -ε-Viniferin	<i>trans</i>	<i>P. veitchii</i> ¹⁸³ <i>P. suffruticosa</i> ^{227, 374} <i>P. ostii</i> ²¹⁹

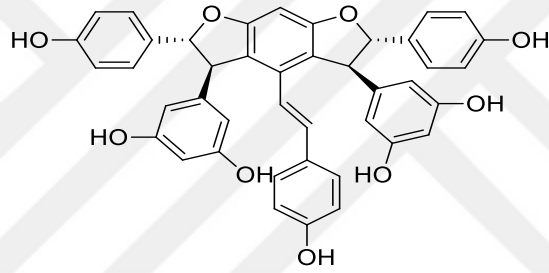


BİLEŞİK	BİTKİ
Vitisinol C	<i>P. lactiflora</i> ³⁷⁰

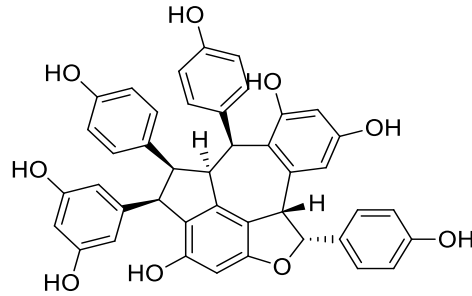
Tablo 2.21. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
Vitisinol E	<i>P. lactiflora</i> ³⁷⁰

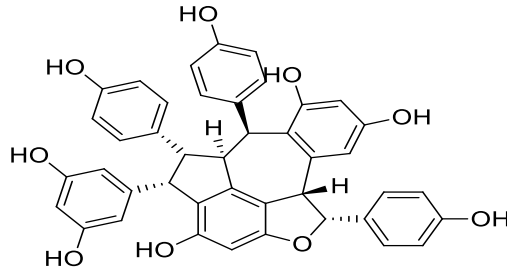


BİLEŞİK	BİTKİ
Ampelopsin E	<i>P. ostii</i> ²¹⁹ <i>P. suffruticosa</i> ^{367, 378}



BİLEŞİK	BİTKİ
Rockiol A	<i>P. rockii</i> ³⁷⁹

Tablo 2.21. (Devam)



BİLEŞİK	BİTKİ
Rockiol B	<i>P. rockii</i> ³⁷⁹

2.4.11.Yağ Asitleri

Tablo 2.22. *Paeonia* türlerinden izole edilen yağ asidi yapısındaki bileşikler

BİLEŞİK	BİTKİ
Margarik asit	<i>P. decora</i> ³⁵³
Stearik asit	<i>P. decora</i> ³⁵³ <i>P. lactiflora</i> ²⁷⁸ <i>P. ostii</i> ^{380, 381} <i>P. decora</i> ³⁵³
Oleik asit	<i>P. lactiflora</i> ²⁷⁸ <i>P. ostii</i> ^{380, 381} <i>P. ludlowii</i> ³⁸² <i>P. decora</i> ³⁵³
Linoleik asit	<i>P. lactiflora</i> ²⁷⁸ <i>P. ostii</i> ^{380, 381} <i>P. ludlowii</i> ³⁸² <i>P. anomala</i> ²²³
α -Linolenik asit	<i>P. lactiflora</i> ²⁷⁸ <i>P. ostii</i> ^{380, 381} <i>P. ludlowii</i> ³⁸²
13-Metiltetradekanoik asit	<i>P. lactiflora</i> ³⁵³
Palmitik asit	<i>P. anomala</i> ²²³ <i>P. lactiflora</i> ²⁷⁸ <i>P. ostii</i> ^{380, 381}
Dokosanoik asit	<i>P. anomala</i> ^{223, 353}
Laurik asit	<i>P. lactiflora</i> ²⁷⁸
Tetradekanoik asit	<i>P. lactiflora</i> ²⁷⁸
Pentadekanoik asit	<i>P. lactiflora</i> ²⁷⁸
2-Hidroksipropil-linoleik asit ester	<i>P. anomala</i> ³⁵³

2.4.12. Uçucu Yağlar

Paeonia türlerinde uçucu yağlar da bulunmaktadır. *P. arietina*,³⁸³ *P. clusii*,³⁴⁴ *P. daurica*,³⁸³ *P. emodi*,³⁸⁴ *P. lactiflora*,³⁸⁵ *P. idea*,³⁸³ *P. kesrounensis*,³⁸³ *P. mascula*,³⁸³ *P. mascula* subsp. *arasicola*,³⁸³ *P. mascula* L. subsp. *hellenica*,³⁴⁴ *P. mascula* subsp. *bodurii*,³⁸³ *P. mountain*,³⁴³ *P. officinalis*,³⁸³ *P. parnassica*,³⁴⁴ *P. peregrina*,^{383, 386} *P. tenuifolia*,^{383, 386} *P. turcica*,³⁸³ *P. veitchii*,³⁸⁷ *P. wittmanniana*³⁸³ türlerinin köklerinde; *P. daurica*³⁸⁸ ve *P. suffruticosa*³⁸⁹⁻³⁹¹ çiçeklerinde; *P. daurica* yapraklarında³⁸⁸ ve gövdelerinde;^{383, 388} *P. mascula* 'nın herbasında²⁰ bulunan uçucu yağlar GC-MS yöntemi ile analiz edilerek raporlanmıştır.

2.4.13. Diğerleri

Paeonia türlerinden 1,5-dihidroksi-3-metil-antrakinon,³⁵⁷ metil grevillat isimli cinnamat bileşiği;³⁵⁷ paeoveitol isimli diterpen;³³⁴ (E)-metil-6-((3aS,9aR)-7-hidroksi-3a-metil-8-okso-3,3a,5,6,7,8,9,9a-oktahidrosiklopenta[b]kromon-1-il)-2-metilhept-2-enoat, (3aS,9aR)-7-hidroksi-1-(6-metoksi-6-metilheptan-2-il)-3a-metil-3,3a,6,7,9,9a-heksahidrosiklopenta[b]kromon-8(5H)-on, (2S)-metil-6-((3aS,9aR)-7-hidroksi-3a-metil-8-okso-3,3a,5,6,7,8,9,9a-oktahidrosiklopenta[b]kromon-1-il)-2-metilheptanoat isimli meroterpen bileşikler;³⁹² metil gallat ve etil gallat isimli gallo tanenler^{357, 393-395} elde edilmiştir.

2.5. *Paeonia* Türlerinin Kullanılışı ve Farmakolojik Çalışmaları

Paeonia adının Yunan mitolojisinde tanrıların doktoru veya tanrıları tedavi eden yüce tanrı anlamına gelen Paeon (Paeon, Paeon) kelimesinden geldiği bilinmektedir. Antik Yunanda isminin kökeni şifa anlamına gelmektedir.³⁹⁶⁻³⁹⁸ Yurtdışında özellikle Mısır'da *Paeonia* kökü hastanın göğsü üzerinde, haç işareti yapılarak epilepsiye karşı kullanılmaktadır. Bu sebeple Mısır'da bu drog "Haçotu" olarak adlandırılmaktadır.¹²

Sırbistan’da halk arasında köklerinden hazırlanan infüzyonun epilepsi, gut, migren, astım, öksürük ve kanamalı hemoroit tedavisinde kullanıldığı rapor edilmiştir.³⁹⁹ Pakistan’da da halk arasında toprak üstü kısımlarından hazırlanan infüzyonun epilepsi krizini ve boğmacayı yatıştırdığı için kullanıldığı belirtilmiştir.⁴⁰⁰

Anadolu’da köklerinin sara nöbetleri ve öksürüğe karşı yatıştırıcı ve kabız olarak kullanıldığı kayıtlıdır.¹² İzmir’de yapılan etnobotanik çalışmada köklerinden hazırlanan infüzyonun halk arasında epilepsi, gut, boğmaca ve öksürük tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir.⁴⁰¹

2.5.1. Nörodejeranatif Hastalıklar Üzerine Etki

Paeonia arietina, *Paeonia kayae*, *Paeonia mascula* subsp. *bodurii*, *P. mascula* subsp. *mascula*, *Paeonia daurica*, *Paeonia peregrina* ve *Paeonia tenuifolia* tohumlarından hazırlanan etanol ekstralarının asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkileri ölçülmüştür. Referans madde galantamine kıyasla yedi bitkinin tohum ekstresinin de yüksek inhibisyon sağladığı görülmüştür.²⁴

Paeonia emodi herbasından hazırlanan etanol ekstresinin, fenitilentetrazol (PTZ) ile indüklenerek epilepsi modeli oluşturulan Swiss albino farelerde test edildiği bir çalışmada, ekstrenin, diazepama kıyasla yüksek oranda antiepileptik etki gösterdiği rapor edilmiştir.⁴⁰² Benzer çalışmalarda *P. emodi* ve *Paeonia officinalis* herbalarından hazırlanan etanol ekstralarının, PTZ ile indüklenerek epilepsi modeli oluşturulan Swiss albino farelerde valproata kıyasla yüksek oranda antiepileptik etki gösterdiği gözlenmiştir.^{403 404}

Paeonia parnassica, *P. mascula* subsp. *hellenica* ve *Paeonia clusii* köklerinden elde edilen metanol ve su ekstraları, 6 Hz frekansında ses dalgasıyla indüklenen epilepsi modeli oluşturulmuş farelerde test edilmiştir. 32 miliamper elektrik verilerek epileptik

kriz oluşturulan deneklerde; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, sadece *P. parnassica* su ekstresi verilen grupta epileptik kriz gözlenmediği belirtilmiştir.³⁰⁶

Paeonia suffruticosa köklerinden elde edilen metanol ekstresinin, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinle parkinson hastalığı oluşturulan C57BL/6 fareler üzerinde, referans olarak kullanılan rapinol etkin maddesine göre bradikineziyi azaltıp, dopaminerjik nöron sayısını artırarak hastalığın semptomlarını yüksek seviyede hafiflettiği bulunmuştur.⁴⁰⁵

2.5.2. Analjezik Etki

Paeonia mascula herbasından elde edilen etanolik ve metanolik ekstrelerin asetik asit indüklü ağrı modeli oluşturulmuş Swiss albino farelerde diklofenak etkin maddesine göre yüksek oranda analjezik etkiye sahip oldukları tespit edilmiştir.^{21,22}

2.5.3. Antialerjik Etki

Paeonia suffruticosa köklerinden elde edilen etanol ekstresinin, *in vivo* olarak intradermal dinitro immunoglobulin E ve bileşik 48/80 kullanımıyla alerji oluşturulan erkek Sprague-Dawley farelerde kontrol grubuna kıyasla, yüksek oranda antialerjik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.⁴⁰⁶

2.5.4. Antibakteriyel ve Antifungal Etki

Paeonia anomala köklerinden elde edilen etil asetat ekstresinin disk difüzyon yöntemi kullanılarak *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Escherichia faecalis*, *Micrococcus luteus* mikroorganizmalarına karşı test edildiği bir çalışmada, pozitif kontrol olarak kullanılan % 80'lik etanole kıyasla *E. coli* ve *M. luteus* bakterileri üzerinde yüksek bakterisit etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.⁴⁰⁷ Bir başka çalışmada da *Paeonia clusii* köklerinden elde edilen uçucu yağ, sıvı ortamda dilüsyon yöntemi kullanılarak *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Enterobacter*

cloacae, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* mikroorganizmaları üzerinde test edilmiştir. Bitkinin uçucu yağının, amoksisilin ve amfoterisin B standart maddelerine göre ılımlı derecede antimikrobiyal etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.³⁴⁴ Benzer bir çalışmada da *Paeonia daurica* bitkisinin çiçek, gövde ve yapraklarından elde edilen uçucu yağ, disk difüzyon yöntemi kullanılarak *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *E. coli*, *Escherichia faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium smegmatis* ve *Saccharomyces cerevisiae* mikroorganizmalarına karşı test edilmiştir. Ampisilin, streptomisin ve flukonozal bileşiklerine kıyasla, bitkinin çiçeğinden elde edilen uçucu yağın ılımlı derecede antimikrobiyal etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir.³⁸⁸ *Paeonia emodi* köklerinden elde edilen etil asetat, metanol ve su ekstraheleri disk difüzyon yöntemi kullanılarak *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Shigella flexneri*, *Shigella typhi*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium solani* mikroorganizmaları üzerinde denenmiştir. İmipenem ve flukonazola kıyasla, etil asetat ekstresinin yüksek oranda antibakteriyel ve antifungal etkiye sahip olduğu gözlenmiştir.⁴⁰⁸ Aynı bitkinin köklerinden elde edilen metanolik ekstrenin disk difüzyon yöntemi kullanılarak *S. aureus*, *Staphylococcus methacilline*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhi* ve *S. flexenari* mikroorganizmaları üzerinde test edildiği bir çalışmada, imipenem etkin maddesine kıyasla yüksek oranda antibakteriyel etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.⁴⁰⁹ Aynı bitkinin toprak üstü kısımlarından elde edilen etanolik ekstrenin disk difüzyon yöntemi ile *S. aureus*, *E. coli*, *S. flexenari*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* ve *S. typhi* bakterileri üzerinde denendiği bir çalışmada, ekstrenin imipenem etkin maddesine kıyasla ılımlı seviyede antibakteriyel etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.⁴¹⁰ Benzer bir çalışmada aynı bitkinin köklerinden elde edilen etil asetat, metanol, kloroform ve su ekstraheleri disk difüzyon yöntemi kullanılarak *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhi*, *K. pneumoniae* ve *S.*

epidermidis bakterileri ve *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *F. solani* mantarları üzerinde test edilmiştir. Metanol ekstresinin yüksek oranda antimikrobiyal etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir.⁴¹¹ *Paeonia lactiflora* köklerinden elde edilen uçucu yağ disk difüzyon yöntemi ile *Clostridium perfringens*, *Clostridium parapatrificum*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides fragilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. typhi*, *K. pneumoniae* ve *S. epidermidis* bakterileri üzerinde denenmiştir. Tetrasiklin ve amoksisiline kıyasla uçucu yağın yüksek oranda antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.³⁸⁵ Benzer bir çalışmada aynı bitkinin köklerinden elde edilen etanol ekstresi sıvı ortamda dilüsyon yöntemi kullanılarak *S. typhi*, *S. aureus*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus ratti*, *Streptococcus criceti*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus downei*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus gordonii* bakterileri üzerinde test edilmiştir. Ampisilin, vankomisin, gentamisin ve eritromisin maddelerine kıyasla ekstrenin güçlü antibakteriyel etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir.^{412, 413} *Paeonia mascula* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ disk difüzyon yöntemi kullanılarak *E. coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *P. aeruginosa*, *B. cereus*, *Listeria monocytogenes*, *S. aureus*, *Enterococcus faecalis* ve *Candida tropicalis* mikroorganizmalarına karşı denenmiştir. Standart olarak kullanılan ampisilin ve triflukan maddelerine göre uçucu yağın ılımlı seviyede antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirtilmiştir.²⁰ *Paeonia peregrina* köklerinden elde edilen metanolik ekstrenin disk difüzyon yöntemi kullanılarak *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* ve *C. albicans* mikroorganizmalarına karşı test edildiği çalışmada, streptomisin ve nistatine kıyasla ılımlı derecede antimikrobiyal etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.³⁸⁶ Benzer bir çalışmada da *P. peregrina*'nın petallerinden elde edilen metanol ekstresi disk difüzyon yöntemi kullanılarak *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* üzerinde denenmiş ve eritromisin, penisilin ve vankomisine kıyasla, yüksek antibakteriyel etkiye sahip olduğu

belirtilmiştir.⁴¹⁴ *Paeonia rockii* tohumlarından elde edilen etanolik ekstrenin disk difüzyon yöntemi kullanılarak *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *Streptococcus viridans* bakterileri üzerinde test edildiği bir çalışmada, penisiline oranla yüksek antibakteriyel etkiye sahip olduğu görülmüştür.³⁷⁹ Aynı bitkinin tohumlarından elde edilen aseton ekstresinin *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. viridans*, *Streptococcus epidermidis* ve *Streptococcus pyogenes* bakterileri üzerinde denendiği bir çalışmada, penisilin G'ye oranla yüksek antibakteriyel etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.³⁷³

Paeonia suffruticosa çiçeklerinden elde edilen uçucu yağ, etanol, metanol ve su ekstralarının *B. cereus*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *E. coli*, *S. typhimurium* ve *K. pneumoniae* bakterileri üzerinde sıvı ortamda dilüsyon yöntemiyle antibakteriyel etkileri test edilmiştir. Ampisiline kıyasla uçucu yağ ve tüm ekstraların yüksek oranda antibakteriyel etki gösterdiği rapor edilmiştir.^{390, 415} *Paeonia veitchii* tohumlarından elde edilen etanol ekstresinin sıvı ortamda dilüsyon yöntemiyle *S. aureus*, *Streptococcus albus*, *B. subtilis*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* bakterileri üzerinde penisilin G'ye kıyasla yüksek oranda antibakteriyel etki gösterdiği tespit edilmiştir.¹⁸³ Aynı bitkinin toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın da disk difüzyon yöntemiyle *S. aureus*, *S. albus*, *B. subtilis*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* bakterileri üzerinde penisilin G'ye kıyasla yüksek oranda antibakteriyel etki gösterdiği saptanmıştır.³⁸⁷ *Paeonia japonica* köklerinden elde edilen petrol eteri, kloroform, etil asetat, metanol ve su ekstralarının disk difüzyon yöntemiyle *S. typhimurim*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa* bakterileri üzerinde antibakteriyel etkisinin test edildiği bir çalışmada, etil asetat ekstresinin tetrasikline kıyasla ılımlı seviyede etkili olduğu bildirilmiştir.^{416, 417}

P. emodi bitkisinin tohumlarından elde edilen metanol ekstresinin antifungal aktivitesi mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak *C. albicans*, *C. glabrata*, *Candida*

parapsilosis, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* ve *Candida keyfer* fungusları üzerinde araştırılmış, amfoterisin B ve flukonazol maddelerine kıyasla yüksek antifungal etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.⁴¹⁸ *P. lactiflora* köklerinden elde edilen etanol ekstresinin mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* mantarlarına karşı test edildiği çalışmada amfoterisin B bileşiğine göre yüksek seviyede antifungal etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.^{419, 420} *P. rockii* köklerinden elde edilen metanol ekstresinin mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak *C. albicans* mantarı üzerinde test edildiği bir çalışmada, amfoterisin B'ye kıyasla yüksek oranda antifungal etkiye sahip olduğu saptanmıştır.^{195, 421} *P. suffruticosa* kök kabuklarından elde edilen etil asetat ekstresi mikrodilüsyon yöntemi kullanılarak *C. glabrata* mantarı üzerinde test edildiğinde flukonazole göre, yüksek seviyede antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir.²⁵⁴ *P. japonica* köklerinden elde edilen diklorometan, metanol ve su ekstraları disk difüzyon yöntemi ile *C. albicans* mantarı üzerinde test edildiğinde, amfoterisin B'ye kıyasla diklorometan ekstresinin yüksek antifungal etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.⁴²²

2.5.5. Antiviral Etki

Paeonia delavayi köklerinden elde edilen etil asetat ve metanol ekstraları nöraminidaz inhibisyon test yöntemiyle influenza virüsüne karşı değerlendirildiğinde, oseltamivir etkin maddesine göre her iki ekstrenin yüksek antiviral etki gösterdiği rapor edilmiştir.²⁴⁵ *Paeonia lactiflora* köklerinin etanol ekstresinin antiviral etkisi nöraminidaz inhibisyon testi kullanılarak çeşitli H₁N₁, H₃N₂, Ekovirus-9 ve Cocksackie virüsleri üzerinde test edilmiştir. Oseltamivire kıyasla ekstrenin yüksek antiviral etki sergilediği gözlenmiştir.⁴²³ Aynı bitkinin köklerinden elde edilen sulu ekstre, insan respiratuar sinsitiyal virüsü (HRSV) ile enfekte edilmiş insan larinks epidermoid karsinom hücre hattı ve insan akciğer karsinom hücre hattı üzerinde test edilmiştir. Ekstrenin ribavirine kıyasla daha etkili antiviral aktivite gösterdiği gözlenmiştir.⁴²⁴ *P. lactiflora* köklerinden

hazırlanan etil asetat ekstresi, hepatit B (HBV) virüsü ile enfekte edilmiş karaciğer hücre (HepG2) hattında denenmiştir. Ekstrenin enfekte olmuş karaciğer hücre hattında yüksek oranda antiviral etkinliğinin olduğu rapor edilmiştir.²⁴⁷ *Paeonia suffruticosa* kök kabuklarından elde edilen etanol ekstresi hepatit B (HBV) virüsü ile enfekte edilmiş HepG₂ hattında denenmiştir. Ekstrenin, adefovire kıyasla yüksek oranda antiviral etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.^{257, 425}

2.5.6. Antidepresan Etki

Paeonia lactiflora köklerinin etanol ekstresi kronik öngörülemeyen stres modeli ve rezerpin indüksiyonu ile hipotermi oluşturulan farelerde denenmiştir. Açık alan testi, kuyruk süspansiyon testi ve yüzme testi sonuçlarına göre, ekstrenin klorimipramine kıyasla yüksek başarıya sahip olduğu rapor edilmiştir.⁴²⁶ Aynı bitkinin köklerinden elde edilen su ekstresinin kuyruk süspansiyon testi, yüzme testi ve monoamin oksidaz testi kullanılarak fareler üzerinde denendiği bir çalışmada, ekstrenin fluoksetine kıyasla farelerdeki stresi daha baskın şekilde ortadan kaldırdığı rapor edilmiştir.⁴²⁷ *P. lactiflora* köklerinin etanol ekstresi kronik öngörülemeyen stres modeli oluşturulan farelerde test edilmiştir. Açık alan testi, monoamin oksidaz testi, kuyruk süspansiyon testi ve yüzme testi sonuçlarına göre, klorimipramine kıyasla ekstrenin yüksek antidepresan etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.⁴²⁸ *Paeonia emodi* köklerinden elde edilen aseton ekstresinin fenilentetrazol ile indüklenen depresyon modeli ve pikrotoksin ile indüklenen konvulziyon modeli oluşturulmuş Swiss albino farelerde yüksek nörofarmakolojik etkilere sahip olduğu belirtilmiştir.⁴²⁹

2.5.7. Antidiyabetik Etki

Yılın her ayında hasat edilen *Paeonia lactiflora* köklerinden elde edilen etanol ekstresi ve bu ekstreden saflaştırılan sekonder bileşiklerin, her ay β -glukuronidaz enzim inhibisyonları test edilmiştir. Bitkiden saflaştırılan paeoniflorin ve oksipaeoniflora

bileşiklerinin her ay yapılan testlerde yüksek antidiyabetik etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Bitki ekstresinin en yüksek aktivite gösterdiği evrenin, adı geçen bileşiklerin en yüksek oranda bulunduğu mayıs ayı olduğu tespit edilmiştir.⁴³⁰ Aynı bitkinin köklerinden elde edilen metanol ekstresi ve bu ekstreden saflaştırılan sekonder metabolitlerin antidiyabetik etkisinin protein tirozin fosfataz B inhibisyonu ile araştırıldığı çalışmada, saf olarak elde edilen 1,2,3,4,6-pentagalloil- β -D-glukoz bileşiğinin potansiyel bir antidiyabetik ajan olduğu bildirilmiştir.²⁴⁸ Aynı bitkinin tohumlarından elde edilen metanol ekstresi ve bu ekstreden saflaştırılan 6 bileşiğin α -glukozidaz enzim inhibisyonunun *in vitro* test edildiği bir çalışmada, resveratrolün ($IC_{50}=0.92 \mu M$) akarboza ($IC_{50}=8.48 \mu M$) kıyasla yüksek antidiyabetik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.²³⁴ *P. ostii* tohumlarından elde edilen etanol ekstresi ve bu ekstreden saflaştırılan sekonder bileşiklerin α -glukozidaz enzim inhibisyonunun *in vitro* test edildiği araştırmada, stilben iskeletinde olan suffruticosol A ($IC_{50}=0.356 \text{ mM}$) ve suffruticosol B'nin ($IC_{50}=0.357 \text{ mM}$) akarboza ($IC_{50}=0.602 \text{ mM}$) kıyasla yüksek antidiyabetik etki potansiyeline sahip olduğu bildirilmiştir.²¹⁹ *Paeonia suffruticosa* herbasından hazırlanan etil asetat, metanol, *n*-hekzan, *n*-butanol ekstrlerinin ve bu ekstrlerden elde edilen sekonder maddelerin karaciğer karsinom hücre hattı üzerinde 5'AMP ile aktive edilen protein kinaz ölçümü yapılarak hipoglisemik etkileri araştırılmıştır. *n*-Hekzan ekstresinden saflaştırılan palbinon maddesinin fosfo-AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase), fosfo-ACC (acetyl coenzyme A carboxylase), ve fosfo-GSK-3 β (glycogen synthase kinase 3 β) ve glukozun doku içine alımını kuvvetli şekilde uyarak, yüksek antidiyabetik etki sergilediği gösterilmiştir.³⁴⁹

P. lactiflora köklerinden elde edilen metanol ekstresi ve bu ekstreden saflaştırılan maddelerin streptozotosin ile diyabet modeli oluşturulan Wistar albino farelerde antidiyabetik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, ekstreden saflaştırılan paoeniflorin

maddesinin 1 mg/kg dozda kan glukoz seviyesini normal aralıklara getirdiği gözlenmiştir.²⁸⁹ Aynı yöntemle yapılan bir başka çalışmada ise *P. suffruticosa* herbasından hazırlanan metanol ekstresinin streptozotosin ile diyabet modeli oluşturulmuş Sprague-Dawley farelerinin kan glukoz seviyelerini normal değerlerine getirdiği gözlenmiştir.⁴³¹ *Paeonia cognatum* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen etanol ekstresinin de STZ kullanılarak diyabet oluşturulan Sprague-Dawley ratlarda kan glukoz seviyesini normal aralıklara çektiği belirtilmiştir¹⁷

2.5.8. Diyabetik Nefropati Üzerine Etki

Paeonia emodi köklerinden elde edilen petrol eteri, kloroform, etanol ve metanol ekstrlerinin intraperitoneal olarak önce streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş, sonra nikotinamit ile nefropati indüklenen Wistar albino sıçanlarda diyabetik nefropati üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, glimepride kıyasla metanol ve etanol ekstrlerini sıçanların hem kan şeker seviyelerini normal aralıklara getirmiş, hem de nefropatide yükselen üre ve kreatin değerlerini dengelemiştir.⁴³²

2.5.9. Antienflamatuvar Etki

Paeonia daurica köklerinden elde edilen etanol ekstresinin, karragen indüklü pençe ödemi oluşturulmuş hayvan modelinde asetilsalisilik aside kıyasla yüksek seviyede antienflamatuvar etki gösterdiği gözlenmiştir.²⁰⁹ *Paeonia japonica* köklerinden elde edilen sulu ekstrenin, lipopolisakkarite bağlı makrofaj aktivasyonu sağlanan dişi BALB/c farelerinde siklooksijenaz-2 (COX₂), faktör κ Ba (I κ B α), prostaglandin E₂ (PGE₂), interleukin-1 β , interleukin-6 ve tumor nekrosis faktör α parametrelerini referans moleküle kıyasla daha yüksek oranda inhibe ettiği gözlenmiştir.⁴³³ Aynı bitkinin köklerinden elde edilen sulu ekstrenin, karragen indüklü pençe ödemi oluşturulmuş Sprague-Dawley farelerin pençelerinde oluşturulan ödem hacmini büyük ölçüde düşürdüğü ve hızlı iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir.⁴³⁴ *Paeonia lactiflora* köklerinden elde edilen metanolik

ekstrenin Freund'ün adjuvant fare kapilar permeabilite modeli kullanılarak artrit oluşturulan Sprague-Dawley farelerinde roliprama kıyasla daha etkili olduğu gözlenmiştir.⁴³⁵ *Paeonia mascula* bitkisinin toprak üstü kısımlarından elde edilen etanolik ekstrenin, formalin indüklü pençe ödemi ve ksilen indüklü kulak ödemi modelleri oluşturulmuş erkek Swiss albino sıçanlarda indometazin ve asetilsalisilik asite yakın antienflamatuvar etki gösterdiği kaydedilmiştir.²¹ *Paeonia peregrina* bitkisinin çiçek ve köklerinden hazırlanan etanolik ekstrelerin hem karragen hem de kobra venomu ile ayrı ayrı oluşturulan pençe ödemi modellerinde antienflamatuvar aktiviteleri araştırılmıştır. Karragen indüklü modelde kök ekstresinin ödem hacmini önemli derecede düşürdüğü, kobra venomu ile oluşturulan modelde ise çiçek ekstresinin ödemi ortadan kaldırdığı rapor edilmiştir.⁴³⁶

P. lactiflora köklerinden hazırlanan metanolik ekstrenin yakın zamanda soğuk algınlığı, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazal enfeksiyon geçirmiş insanların nazal mukozal fibroblastları üzerinde monosit kemo-çekici protein-1 (MCP-1) ve kemo-çekici protein-3 (MCP-3)'ün salımını azaltarak nazal enflamasyonu önemli ölçüde ortadan kaldırdığı gözlenmiştir.⁴³⁷

2.5.10. Antihiperlipidemik Etki

Paeonia lactiflora herbasından ve köklerinden ayrı ayrı elde edilen etanol, etil asetat, diklorometan ve *n*-butanol ekstrelerinin, hiperkolesterolemik (yüksek yağlı diyet) diyetle beslenerek hiperkolesterol modeli oluşturulan Wistar sıçanlar üzerinde antihiperlipidemik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, simvastadine göre herbadan elde edilen etanol ve etil asetat ekstrelerinin kan serumlarında HDL değerini kayda değer derecede yükseltirken, LDL seviyelerini önemli derecede düşürdüğü bildirilmiştir.⁴³⁸ *P. lactiflora* herbasından hazırlanan etanol ekstresinin nifedipin ve diltiazem referans maddelerine kıyasla yüksek yağlı diyetle beslenerek hiperlipidemik yapılan tavşanların

aortlarının cidarında ateroskleroza % 74 oranında azalttığı gözlenmiştir.⁴³⁹ *Paeonia emodi* rizomlarından elde edilen su ve metanol ekstraktlarının yüksek yağlı diyetle beslenerek hiperkolesterol indüklenen Wistar sıçanlarda lovastatine kıyasla, kayda değer şekilde düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserit (TG) ve total kolesterol parametrelerini düşürdüğü bildirilmiştir.⁴⁴⁰

2.5.11. Antiülser Etki

Paeonia lactiflora ve *Paeonia obovata* bitkilerinin kök metanol ekstraktlarının HCl-etanol ile mide ülseri oluşturulan Wistar albino sıçanlar üzerinde antiülser etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı grupla kıyaslandığında, *P. lactiflora* kök ekstresinin 100 mg/kg dozda % 88.8 antiülser aktivite sergilediği bildirilmiştir.^{313, 441}

2.5.12. Kanser Hücreleri ve Hücre Çoğalması Üzerine Etki

Paeonia lactiflora köklerinden hazırlanan etanol ekstresi HepG2 hücre hattında, apoptozis ve hücre proliferasyonunun önlenmesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında başarı göstermiştir.⁴⁴² *P. lactiflora* köklerinden elde edilen etanol ekstresinin, göbek kordon damar endotel hücre hattı (HUVECs) üzerinde yüksek oranda antianjiogenik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.⁴⁴³ *P. lactiflora* köklerinden elde edilen etanol ekstresi makrofaj hücre hattı (RAW264.7) üzerinde doksorubisin ile karşılaştırıldığında, zayıf sitotoksik etki göstermiştir.⁴⁴⁴ *P. lactiflora* köklerinden elde edilen etanol ekstresinin, lösemi (HL-60), kolon karsinom hücre hattı (HT-29) ve mürin sarkom kanser hücre hattı (S180) üzerinde apoptozis ve sitotoksiteleri değerlendirilmiştir. Ekstrenin yüksek oranda antineoplastik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.⁴⁴⁵ *Paeonia montana* köklerinden hazırlanan metanol ekstresi ve *Paeonia japonica* herbasından hazırlanan su ekstresinin, insan ağız skuamoz hücreleri üzerinde DNA fragmentasyonu yoluyla yüksek oranda apoptozisi indüklediği ve hücre proliferasyonunu durdurduğu kanıtlanmıştır.^{446, 447} *Paeonia suffruticosa* tohumlarından elde edilen su ekstrenin böbrek karsinom hücre

hattı üzerinde (RCC) apoptozis indüklemeye ve antiproliferatif özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada, ekstrenin tümör büyümesini önemli derecede baskıladığı ve metastazı tamamen ortadan kaldırdığı bildirilmiştir.⁴⁴⁸ *P. suffruticosa* kök kabuklarından elde edilen etanol ekstresinin insan gastrik kanser hücre hattı (AGS) üzerinde antitümoral etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sisplatin ile kıyaslandığında, doza bağlı olarak yüksek antiproliferatif etki gösterdiği kanıtlanmıştır.⁴⁴⁹ *P. suffruticosa* tohumlarının sulu ekstresinin, göğüs kanser hücre hattı (MDA-MB-231) üzerinde antitümoral etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, çok yüksek oranda tümör supresör sitokinlerin (IL-6, IL-24 vb.) üretimini sağladığı, ayrıca apoptozisi çarpıcı derecede indüklediği gözlenmiştir.⁴⁵⁰ *P. lactiflora* köklerinden elde edilen su ekstresinin, N-butil-N-(4-hidroksibutil) nitrozamin ile mesane kanseri oluşturulan Sprague–Dawley sıçanları üzerinde apoptozisi önemli derecede indüklediği ve hücre proliferasyonunu inhibe ettiği görülmüştür.⁴⁵¹

2.5.13. Antioksidan Kapasite

Paeonia anomala bitkisinin meyve ve köklerinden hazırlanan etanol ekstresinin tert-bütildihidroperoksit ile oksidatif hasar oluşturulan HepG2 hücre hattı üzerinde referans bileşikler epigallokateşin ve kersetin ile karşılaştırıldığında, reaktif oksijen radikallerini yüksek oranda sönmülerken, toplam glutatyon konsantrasyonunu artırdığı gözlenmiştir.¹⁸⁵ *Paeonia arietina* yapraklarından elde edilen sulu ekstrenin CUPRAC ve DPPH yöntemleri ile oksidan süpürme kapasitesi tayin edilmiştir. Gallik asit ve troloksun referans olarak kullanıldığı çalışmada ekstrenin yüksek oranda radikal süpürücü etki gösterdiği belirtilmiştir.⁴⁵² *Paeonia daurica* ssp. *macrophylla* bitkisinin köklerinden hazırlanan metanol ekstresinin ve onun alt ekstrelerinin (*n*-hekzan, kloroform ve etil asetat) DPPH-FRAP yöntemleri kullanılarak radikal süpürme kapasitesi ve antioksidan kapasiteleri değerlendirilmiştir. Gallik asit ve troloksa kıyasla, kloroform ve etil asetat alt ekstrelerinin yüksek oranda radikal süpürme ve antioksidan kapasitesine sahip olduğu

belirlenmiştir.²⁰⁸ Aynı bitkinin köklerinden elde edilen uçucu yağın DPPH oksidan süpürme kapasitesi ölçüldüğünde gallik asit ve troloksa nazaran yüksek oranda radikal süpürücü etki gözlemlendiği belirtilmiştir.⁴⁵³ *Paeonia emodi*'nin herbasından elde edilen etanol ekstresinin ve onun alt ekstralarının (*n*-hekzan, kloroform, etil asetat ve su) DPPH, hidrojen peroksit, nitrik oksit, süperoksit anyonu ve ABTS yöntemleri kullanılarak antioksidan kapasiteleri değerlendirilmiştir. Gallik asit, troloks ve bütillenmiş hidroksi toluene göre, etil asetat alt ekstresinin yüksek antioksidan kapasiteye sahip olduğu kaydedilmiştir.⁴⁰⁸ Benzer yöntemler kullanılan bir başka çalışmada da *P. emodi* bitkisinin toprak altı kısımlarından elde edilen metanolik ekstre ve onun alt ekstralarının (*n*-hekzan, kloroform, *n*-butanol, etil asetat ve su) DPPH oksidan süpürme kapasitesi araştırılmıştır. Gallik asitle karşılaştırıldığında, en yüksek antioksidan etkiyi kloroform ve *n*-butanol ekstralarının gösterdiği belirlenmiştir.⁴⁵⁴ *P. emodi* bitkisinin herbasından hazırlanan etanol ekstresi ve onun alt ekstralarının (*n*-hekzan, kloroform, *n*-butanol, etil asetat ve su) DPPH radikal süpürme kapasitesi araştırılmıştır. Gallik asit ile kıyaslandığında, etil asetat ekstresinin en yüksek antioksidan etkiyi gösterdiği bulunmuştur.⁴⁵⁵ *Paeonia lactiflora* bitkisinin herbasından elde edilen metanol ekstresinin 69 bitki ekstresi ile birlikte aktif oksijen radikal süpürücü etkisi araştırılmıştır. Melatonin ve kafeik asitle karşılaştırıldığında, *P. lactiflora* metanolik ekstresinin ılımlı seviyede antioksidan kapasiteye sahip olduğu belirtilmiştir.⁴⁵⁶ *P. lactiflora* herbasından elde edilen metanol ve köklerinden elde edilen etanol ekstralarının, DPPH ve ABTS yöntemleri kullanılarak radikal süpürücü etkisi ölçülmüştür. Standart olarak kullanılan askorbik asit ve epigallokateşine nazaran, her iki ekstrenin de yüksek antioksidan etkiye sahip oldukları belirlenmiştir.^{444, 457} *P. lactiflora* bitkisinin herbasından elde edilen metanol ekstresinin, hidrojenperoksit ve DPPH radikal süpürücü etkileri ölçülmüştür. Gallik asite kıyasla ekstrenin yüksek oranda antioksidan etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.^{253, 458} *Paeonia*

mascula herbasından elde edilen metanol ekstresinin ve bu ekstrenin alt ekstrelerinin (*n*-hekzan, kloroform, *n*-butanol, etil asetat ve su) DPPH radikal süpürücü etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonunda etil asetat alt ekstresinin yüksek oranda radikal süpürücü etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.²² *Paeonia mountan* çiçek petallerinden elde edilen metanol ekstresinin ABTS ve DPPH radikal süpürücü etkilerinin araştırıldığı çalışmada, referans bileşik olan rutine kıyasla, ekstrenin yüksek antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir.⁴⁵⁹ *Paeonia officinalis* bitkisinin sadece petallerinden elde edilen etanol ekstresinin DPPH ve FRAP yöntemleri ile radikal süpürücü etkisi ve antioksidan kapasitesi araştırılmıştır. Referans madde gallik asit ve askorbik asite kıyasla, ekstrenin kayda değer antioksidan etkili olduğu bildirilmiştir.⁴⁶⁰ *Paeonia ostii* tohumlarından elde edilen metanol ekstresinin DPPH, ABTS, hidroksil, süperoksit radikallerini süpürme özellikleri araştırılmıştır. Vitamin C, glutatyon ve gallik asite nazaran, metanol ekstresinin önemli derecede oksidatif hasarı önlediği bildirilmiştir.^{380, 461, 462} *Paeonia peregrina* bitkisinin yaprak ve çiçek petallerinden elde edilen metanol ve su ekstrelerinin DPPH yöntemi ile radikal süpürme kapasiteleri ölçülmüştür. Askorbik asite kıyasla, bitkinin hem petal, hem de yaprak ekstresi çok yüksek oranda antioksidan etki göstermiştir.^{414, 463} *Paeonia rockii* bitkisinin polenlerinden elde edilen metanol ve su ekstrelerinin DPPH ve ABTS yöntemleri ile radikal süpürme kapasiteleri ölçülmüştür. Referans madde gallik asite kıyasla, ekstre yüksek seviyede oksidan süpürücü etki göstermiştir.⁴⁶⁴ Bir başka antioksidan etki tarama çalışmasında dokuz *Paeonia* türünün tohumlarından elde edilen metanol ekstrelerinin, DPPH ve ABTS yöntemleri kullanılarak radikal süpürme kapasiteleri ölçülmüştür. Troloks ile karşılaştırıldığında, *P. rockii* ve *Paeonia decomposita* subsp. *rotundiloba* tohumlarından elde edilen metanol ekstrelerinin en yüksek radikal süpürücü etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.⁴⁶⁵ *Paeonia ludlowii* bitkisinin çiçek ve tohumlarından elde edilen sabit yağların, DPPH ve ABTS yöntemleri

kullanılarak radikal süpürme kapasitelerinin ölçüldüğü çalışmada, troloksa kıyasla az da olsa çiçeklerden elde edilen sabit yağın oksidanları sönmölemek suretiyle antioksidan etki gösterdeğı tespit edilmiştir.⁴⁶⁶ *P. lactiflora* köklerinden elde edilen metanol ekstresinin, yüksek yağlı diyetle beslenerek hiperkolesterol indüklenen Wistar sıçanların endoteli üzerinde SOD ölçümü yapılarak antioksidan etkisi araştırılmıştır. Ekstre verilen gruplarda süperoksit dismutaz parametresi kayda değör seviyede azalmış ve ekstrenin oksidatif hasara karşı koruyuculuğı tespit edilmiştir.⁴⁶⁷

2.5.14. Hepatoprotektif Etki

Paeonia emodi bitkisinin toprak altı kısımlarından hazırlanan metanol ekstresi ve bu ekstreten hazırlanan alt ekstrelerin (*n*-hekzan, kloroform, *n*-butanol, etil asetat ve su) yüksek doz parasetamol verilerek karaciğer hasarı oluşturulan Wistar albino sıçanlarda hepatoprotektif etkisi araştırılmıştır. Referans bileşik olarak kullanılan silimarine kıyasla, kloroform ve *n*-butanol ekstrelerinin yüksek seviyede hepatoprotektif etki gösterdeğı bildirilmiştir.⁴⁵⁴ *Paeonia japonica* köklerinden hazırlanan su ekstresinin, hem fenilhidrazinle hepatosit hasarı oluşturulan Swiss albino farelerde, hem de demir ve araşidonik asitle indüklenerek karaciğer hasarı oluşturulan HepG2 hücre hattında test edildiğı araştırmalarda referans madde feniletil glikol ve sauchinona nazaran, ekstrenin *in vivo* çalışmada AST, ALT ve bilirubin seviyelerinde önemli derecede düşüşler meydana getirirken, *in vitro* çalışmada hidrojenperoksit ve glutatyon üretiminin azalmasını yüksek seviyede inhibe ettiğı rapor edilmiştir.⁴⁶⁸ *Paeonia lactiflora* köklerinden elde edilen etanol ekstresinin, karbon tetraklorür ve glukozamin ile hepatosit hasarı oluşturulan Swiss albino ratlar üzerinde kolşisine kıyasla, serum transaminazı yüksek seviyede azalttığı, AST, ALT ve hidroksiprolin seviyelerini normal değörlere çektiğı ayrıca serum fibronektin seviyelerini artırdığı bildirilmiştir.^{469, 470} *P. lactiflora* köklerinden elde edilen etanolik ekstrenin, *Bacillus Calmette-Guérin*-lipopolisakkarit ve

porcine serum (PS) kullanılarak ayrı ayrı hepatosit hasarı oluşturulan Wistar sıçanlarda silimarine kıyasla, serum transaminazı yüksek seviyede azalttığı, AST, ALT ve hidroksiprolin seviyelerini düşürdüğü rapor edilmiştir.^{471, 472} *Paeonia officinalis* köklerinden elde edilen % 70'lik etanol ekstresinin, karbon tetraklorür ile hepatosit hasarı oluşturulan Swiss albino ratlar üzerinde silimarine kıyasla, serum transaminazı yüksek seviyede azalttığı, AST ve ALT seviyelerini normal seviyelere çektiği gözlenmiştir. Bunlara ilaveten patolojik olarak incelenen karaciğer dokusu; silimarin verilen grupla karşılaştırıldığında ekstre verilen grubun hücreleri daha hızlı rejenere ettiği bildirilmiştir.⁴⁷³ Aynı bitkinin köklerinden hazırlanan sulu ekstrenin, karbontetraklorür ile hepatotoksisite oluşturulan Wistar albino ratlar üzerinde AST, ALT ve bilirubin seviyelerini silimarine kıyasla yüksek oranda düşürdüğü bildirilmiştir.⁴⁷⁴

Paeonia rubra köklerinden hazırlanan ekstrenin kronik hepatiti veya kronik hepatitle seyreden sirozu, karaciğer fibrozu ve karaciğer kollajen liflerinin reabsorpsiyon bozukluğu olan hastalarda hepatoprotektif etkisi araştırılmıştır. Üçüncü ayın sonunda hastalardan alınan karaciğer biopsisi sonucunda, kronik hepatitle seyreden sirozlu 4 hastanın, sadece kronik hepatitli olan 6 hastanın karaciğerlerinde bulunan nodüllerin yok olduğu, sadece kronik hepatitli olan 4 hastada ise karaciğer fibrozunun gelişiminin durduğu ve bitki ekstresinin etkinliğinin % 77.8 olduğu rapor edilmiştir.⁴⁷⁵

2.5.15. İnsektisit Etki

Paeonia anomala köklerinden elde edilen uçucu yağın, 1 günlük *A. aegypti* sivrisineğine karşı 100 ppm dozda % 100 mortalite sağladığı rapor edilmiştir.⁴⁷⁶

2.5.16. Miyokardiyal Koruyucu Etki

Paeonia emodi bitkisinin herbasından elde edilen % 80'lik metanol ekstresi ve bu ekstreten elde edilen alt fraksiyonları (*n*-hekzan, kloroform, etil asetat ve su), izoproterenol hidroklorit (ISO) ile miyokard infarktüsü oluşturulan Balb/C fareleri

üzerinde test edilmiştir. Fare kuyruk venlerinden alınan kanlar üzerinde AST, ALT, LDL ve CPK parametreleri ölçümü yapılarak standart madde ile karşılaştırma yapılmıştır. Bu sonuçlara göre bitkinin etil asetat alt ekstresinin yüksek seviyede kardiyoprotektif etkiye sahip olduğu belirtilmiştir.⁴⁷⁷

Paeonia lactiflora bitkisinden hazırlanan ekstre intravenöz olarak, pulmoner hipertansiyonlu, sağ kalp katerizasyonlu, hemoreolojik, hemodinamik ve arteriyel kan gazı parametreleri bozulmuş 42 hasta ve pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği kronik kor pulmonaleli 32 hasta üzerinde test edilmiştir. Tedavinin sonunda ekstre verilen kronik kor pulmonaleli hastalarda kan stazının klinik özelliklerinin hızlı şekilde iyileştiği, kardiyogram ve hemoreolojik parametrelerin hızlıca normalleştiği ve miyokardın oksijen tüketiminin düzeldiği tespit edilmiştir.⁴⁷⁸

2.5.17. Obezite Üzerine Etki

Paeonia suffruticosa köklerinden hazırlanan su ekstresinin, diğer 10 bitkinin su ekstraları ile birlikte genetik olarak obezite oluşturulan SLN X C₃H/He F1 erkek ve dişi fareler üzerinde test edildiği araştırmada, adı geçen bitki ekstresini alan erkek farelerde obezite indeksine ve Lee indeksine göre önemli derecede yiyecek alımının azaldığı, glukoz toleransının yüksek oranda arttığı bildirilmiştir.⁴⁷⁹

2.5.18. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etki

Paeonia lactiflora bitkisinin herbasından hazırlanan etanol ekstresinin ve bu ekstreden hazırlanan alt ekstraların (*n*-hekzan, kloroform, *n*-butanol, etil asetat ve su) *in vitro* olarak pankreatik lipaz enzim inhibisyonu aktivitesi araştırılmıştır. Referans madde olarak kullanılan orlistat maddesine kıyasla, bitkinin su ekstresinin ve etil asetat ekstresinin iyi derecede enzim inhibisyonu aktivitesine sahip olduğu gözlenmiştir.²²⁰

Paeonia emodi herbasından hazırlanan etanol ekstresinin ve bu ekstreden elde edilen alt fraksiyonların (kloroform, *n*-butanol, etil asetat ve su) tavşandan izole edilen jejunum

üzerinde spazmolitik etkileri araştırılmıştır. Bitkiden elde edilen etil asetat alt fraksiyonunun yüksek oranda spazmolitik aktivite gösterdiği saptanmıştır.⁴⁸⁰

2.5.19. Antikoagülan Etki

Paeonia japonica köklerinden elde edilen metanol ekstresinin ve bu ekstrenin farklı polaritede hazırlanan alt fraksiyonlarının (*n*-hekzan, kloroform, *n*-butanol, etil asetat ve su) insan oral sukuamoz karsinoma hücre hattı (YD-10B) üzerinde antikoagülan etkisinin araştırıldığı çalışmada, etil asetat fraksiyonunun trombini yüksek oranda baskıladığı tespit edilmiştir.⁴⁴⁷

2.5.20. Vazodilatatör Etki

Paeonia lactiflora köklerinden elde edilen sulu ekstrenin, hiperkolesterolemik (yüksek yağlı diyet) diyetle beslenerek hiperkolesterol modeli oluşturulan Sprague-Dawley sıçanlar üzerinde damar endotelyumundaki vazodilatasyon etkisinin araştırıldığı çalışmada, kontrol grubuna kıyasla, metanol ekstresinin hem damar endotelinde oluşan hücresel hasarı ortadan kaldırdığı hem de ılımlı seviyede vazodilatasyon yaptığı bildirilmiştir.⁴⁶⁷

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Bitki Materyali

Polygonum cognatum Meissn. örneği Temmuz 2017 tarihinde, Erzurum, Palandöken Dağı eteklerinden 2140 metre yükseklikte, B8 (39°51'56.95" K, 41°16'22.13" D) koordinatlarından toplanmıştır. Bitki örneği Atatürk Üniversitesi Biyoçeşitlilik Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (AUEF 1352) saklanmaktadır.

Paeonia mascula L. örneği Temmuz 2017 tarihinde, Erzurum, Aşkale Dağı eteklerinden 2020 metre yükseklikte, B8 (39°51'41.84" K, 40°37'23.01" D) koordinatlarından toplanmıştır. Bitki örneği Atatürk Üniversitesi Biyoçeşitlilik Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde (AUEF 1351) saklanmaktadır.

Bitki materyalleri Atatürk Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü Farmasötik Botanik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Songül KARAKAYA tarafından teşhis edilmiştir.

3.2. Kullanılan Materyal, Alet ve Cihazlar

3.2.1. Fitokimyasal Çalışmalar

Kimyasal maddeler: Vanilin (Sigma-Aldrich).

Çözücüler: *n*-Butanol, dötero dimetilsülfoksit (DMSO-d₆), etil asetat, diklorometan, kloroform, metanol, *n*-hekzan, toluen, dimetil sülfoksit (DMSO), formik asit, sülfürik asit (Merck), HPLC saflığında asetronitril, HPLC saflığında metanol (Sigma-Aldrich), ultra saf su, distile su.

Adsorbanlar: Kromatografi çalışmalarında kullanılan adsorbanlar ve hangi yöntemde kullanıldıkları Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Kromatografi çalışmalarında kullanılan adsorbanlar

Yöntem	Adsorban
İnce Tabaka Kromatografisi	Silika jel (Hazır alüminyum plak, Kieselgel 60 F ₂₅₄ , 0.2 mm, Merck 5554)
Kolon Kromatografisi	Silika jel (Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm, Merck 7734) Sefadeks (Sefadeks LH-20, Fluka) Poliamit (Polyamide 6, Fluka)
Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi	Prep C-18 2025 (20*150mm) Intersil kolon Prep C-18 2025 (20*250mm) Intersil kolon
Flash Kromatografisi	Ters faz silika jel (Ecoflex C18 50 µm 80 g) Ters faz silika jel (Ecoflex C18 50 µm 40 g) Ters faz silika jel (Ecoflex C18 30 µm 20 g) Ters faz silika jel (Ecoflex C18 30 µm 10 g)
Vakum Sıvı Kromatografisi	Ters faz silika jel (LiChroprep RP-18, 25-40 µm, Merck 9303)

Revelatörler:

Vanilin/Sülfürik asit: Vanilin'in derişik sülfürik asitteki % 1'lik çözeltisidir.

Püskürtmeden sonra plak 100 °C'de birkaç dakika ısıtılır.

Solvan Sistemleri:

Kolon kromatografisi, ince tabaka kromatografisi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi ve flash kromatografisi çalışmalarında kullanılan mobil faz sistemleri Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2. Kromatografi çalışmalarında kullanılan solvan sistemleri

Solvan Sistemi	Yöntem
Kloroform:Metanol (100:0 → 0:100)	SK
Su:Metanol (100:0 → 0:100)	VSK, YPSK, FK, PAK
Su:Metanol (% 0.2'lik formik asit) (30:70 → 80:20)	YPSK
Su:Asetonitril (% 0.2'lik formik asit) (20:80 → 48:52)	YPSK
Metanol	SFK, VSK
Kloroform:Metanol (90:10)	İTK
Kloroform:Metanol (80:20)	İTK
Kloroform:Metanol (70:30)	İTK
Kloroform:Metanol (60:40)	İTK
Kloroform:Metanol:Su (80:20:2)	İTK
Kloroform:Metanol:Su (70:30:3)	İTK
Kloroform:Metanol:Su (61:32:7)	İTK
Kloroform:Metanol:Su (50:50:5)	İTK
Etil asetat:Asetik asit:Formik asit:Su (100:11:11:27)	İTK
Hekzan:Etil Asetat (80:20)	İTK
Hekzan:Etil Asetat (70:30)	İTK
Hekzan:Etil Asetat (60:40)	İTK

SK: Silika jel kolon kromatografisi, **VSK:** Vakum sıvı kromatografisi, **SFK:** Sefadeks kolon kromatografisi, **İTK:** İnce tabaka kromatografisi, **PAK:** Poliamit kolon kromatografisi, **YPSK:** Yüksek performanslı sıvı kromatografisi, **FK:** Flash kromatografisi

3.2.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Kimyasal maddeler: Streptozotosin, glukoz (Sigma-Aldrich), α -glukozidaz enzimi (*Saccharomyces cerevisiae*'dan), potasyum fosfat monobazik (KH_2PO_4), akarboz, *p*-nitrofenol- α -D-glukopiranozit, sodyum karbonat, sodyum fosfat monobazik dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), masson trichrome, hematoksilen eozin (Sigma-Aldrich), serum fizyolojik, tiyopental sodyum (İ.E. Ulagay), sodyum hidroksit (Merck).

Çözücüler: Dimetil sülfoksit (DMSO) (Sigma-Aldrich), distile su.

3.2.3. Alet ve Cihazlar

Buzdolabı	Arçelik, 8190NF
Hassas Terazı	Metler Toledo AB104-S
Liyofilizatör	Christ Alpha 1-2 LD Plus
Manyetik Karıştırıcı	Ika RH Basic
pH Metre	Metler Toledo Seven Compact S210

Ultrasonik Banyo	Bandelin Sonorex RK 255 H
Vakum Pompası	Büchi Vac V-500
HPLC	Shimadzu Recycle HPLC LC-20AR SPD-M20A Dedektör
Flash Kromatografi Sistemi	Buchi Reveleris X2 Evaporatif ışık saçılması dedektörü (ELSD)
Etüv	Memmet Typ. UM500
Kütle Spektrometresi	Agilent 6530 Accurate-Mass LC-MS
LC-MS/MS	LC: Spark Holland-SPH1240 MS/MS: AB SCIEX-4000 Q TRAP
Mantolu Isıtıcı	Wisd WiseTherm WHM-12014
NMR	Varian Mercury Plus 400 MHz (¹ H-NMR), 100 MHz (¹³ C-NMR)
Otomatik Pipet	Thermo Scientific Finnpiette
Evaporatör	Heidolph Hei-VAP Advantage Heidolph Laborota 4000
UV Spektrometresi	Thermo Scientific Multiscan Go
Vorteks	Isolab Vortex Mixer VM-20
Öğütücü	Waring Commercial Blender
UV Lamba	Mineralight Lamp UVGL-58 254-365 nm
Şeker Ölçüm Cihazı	Oncall Plus Glukozmetre
Şeker Ölçüm Çubuğu	Oncall Plus Strip
Soğutmalı Santrifüj	Beckman Coulter Allegra X30
Homojenizatör	Qiagen Tissuelyser II

3.3. Kromatografik Yöntemler

3.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

Silika jel 60 F₂₅₄ kaplı (0.2 mm) hazır alüminyum plaklar kullanılmıştır. Numuneler cam pastör pipeti yardımıyla, plağın alt kenarının 1 cm yukarısından ve 0.5 cm aralıklarla tatbik edilmiştir. Kromatografi tankına (Aldrich, 12.1 × 10.8 × 8.3 ve 27 × 26.5 × 7 cm) konulan plaklar oda sıcaklığında 7-10 cm boyunca sürüklenmiştir. Lekeler UV₂₅₄/UV₃₆₆ nm dalga boyunda UV lambası altında ve/veya tayin edilen bileşiğe karakteristik revelatör kullanılarak belirlenmiştir.

3.3.2. Kolon Kromatografisi

Ön fraksiyonlama ve saflaştırma işlemlerinde adsorban olarak silika jel (Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm), sefadeks LH-20, poliamit 6'nın kullanıldığı açık kolon kromatografisi yöntemleri ile yarı preparatif HPLC ve flash kromatografi cihazlarından faydalanılmıştır. Fraksiyonlar ön fraksiyonlamada 50 mL, saflaştırma aşamalarında ise 5-10 mL toplanmış ve kontrolleri İTK ile yapılmıştır. Aynı R_f değerine sahip fraksiyonlar birleştirilmiştir.

3.3.2.1. Normal Faz Silika Jel Kolon Kromatografisi (SK)

İstenilen miktarda tartılan silika jel, yeterli miktarda solvan sistemi ile süspande edilip, alt kısmına pamuk yerleştirilmiş olan cam kolona doldurulmuştur. Kolondan yeterli miktarda solvan sistemi geçirilerek adsorbanın yerleşmesi sağlanmış ve adsorban üzerinde 2-3 mm solvan kalıncaya kadar beklenerek kolon numune tatbiğine hazır hale getirilmiştir.

3.3.2.2. Sefadeks LH-20 Kolon Kromatografisi (SFK)

10-50 g sefadeks LH-20, uygun miktarda MeOH ile karıştırılmıştır. Dolgu materyali alt ucuna pamuk yerleştirilmiş olan cam kolona doldurulmuş ve iyice yerleşene kadar kolondan mobil faz geçirilmiştir. Solvan adsorbanın üzerinde 1-2 mm kalıncaya kadar akıtılmış ve metanolde çözülen numune tatbik edilmiştir.

3.3.2.3. Poliamit Kolon Kromatografisi (PAK)

50 g Poliamit yeterli miktarda metanol ile karıştırılmış ve 1-2 gün bekletilmiştir. Karışım, alt ucuna pamuk yerleştirilmiş olan cam kolona doldurulmuş ve adsorban tamamen yerleşinceye kadar kolondan metanol geçirilmiştir. Distile suda çözölen numune yine suyla şartlandırılan kolona tatbik edilmiştir.

3.3.2.4. Vakum Sıvı Kromatografisi (VSK)

Vakum sıvı kromatografisi, cam kolon, nuçe erleni ve vakum pompasından oluşöan bir sistemdir. Bu sistemde adsorban olarak ters faz silika jel (LiChroprep RP-18) kullanılmıştır. Adsorban metanol ile süspande edilerek kolona doldurulmuş ve yeterli miktarda metanol geçirilerek hazırlanmıştır. Elüsyona su ile başlanacağı için kolon suyla şartlandırılmış ve gradient olarak su:metanol sistemleriyle saflaştırma işlemine devam edilmiştir.

3.3.2.5. Flash Kromatografi (FK)

Numune enjeksiyon bloğu, basınçla dolgu maddesi doldurulan kolonlar, izokratik veya gradient ayarlanabilen pompa, ELSD dedektör ve fraksiyon kollektöründen oluşöan bir sistemdir. Numune, kullanılacak kolona göre kuru tatbik şeklinde veya hareketli fazda çözöndürölerek kolona enjekte edilmiştir. Gradient olarak ayarlanan pompalardan mobil faz akıtılarak elüsyona başlanmış ve fraksiyonlar 50 mL olacak şekilde fraksiyon kollektöründe toplanmıştır.

3.3.2.6. Kolon Kromatografisi İçin Numune Tatbiki

A. Hareketli Faz Kullanılarak Tatbik: Numune yeterli miktarda solvan/solvan sistemi içinde ve gerekiyorsa ultrasonik banyoda çözölerek pastör pipeti yardımıyla kolona tatbik edilmiştir. Kolon musluğu açılarak numune adsorbana emdirilmiş ve yavaş yavaş solvan ilave edilerek elüsyona başlanmışdır.

B. Kuru Tatbik: Silika jel ve flash kromatografi kolonlarına numune tatbik etmek için bu yöntem kullanılmıştır. Numune en iyi çözündüğü çözücü ile çözülmüş ve kolon hazırlamada kullanılan adsorban ve numune miktarları göz önünde tutularak yeterli miktarda adsorban ile karıştırılmıştır. Adsorbanın çözücüyü iyice adsorbe etmesi ve kuruması sağlandıktan sonra tatbik için hazırlanmış kolona düz zemin oluşturacak şekilde aktarılmıştır. Mobil faz sistemi yavaş yavaş eklenerek elüsyona başlanmıştır.

3.3.2.7. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (YPSK)

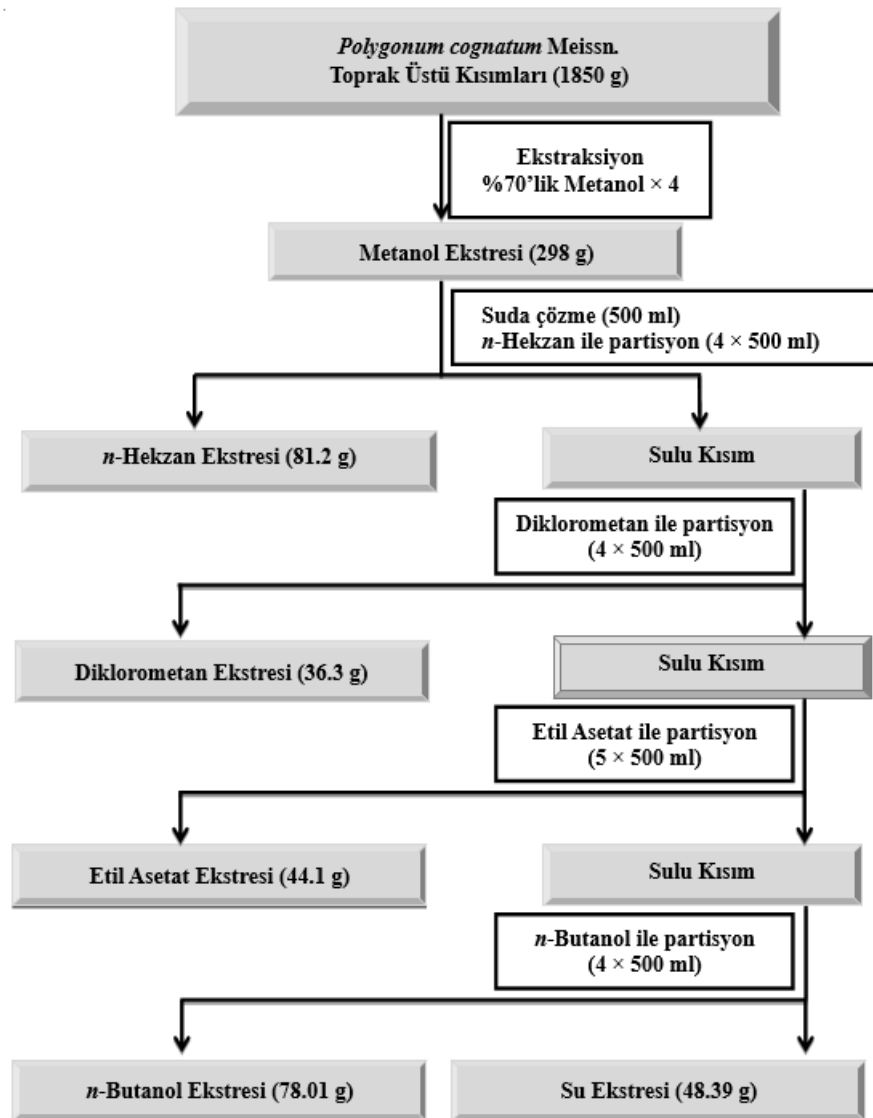
Ekstreler ve saf maddeler uygun çözücüde çözüldükten sonra 0.45 µm'lik filtreden süzölmüş ve kolona enjeksiyon için hazırlanmıştır. Mobil faz hazırlanırken HPLC grade solvanlar ve ultra saf su kullanılmıştır. Çözücüler degaze edildikten sonra cihaza verilmiştir. Uygun kolon seçimi yapıp, uygun yöntem geliştirildikten sonra analitik ve preparatif analizler gerçekleştirilmiştir. Analitik analiz için ODS-3 C18, 250 x 4.6 mm kolonları; preparatif ayrımlar için ise Intersil Prep C-18 2025 (20*150mm) ve Intersil Prep C-18 2025 (20*250mm) kolonları kullanılmıştır.

3.4. Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama Çalışmaları

3.4.1. *Polygonum cognatum* Meissn. Üzerinde Yapılan Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama Çalışmaları

Açık havada ve gölgede kurutulup toz edilen 1850 g herba, 4 farklı balonda 3'er litre % 70'lik metanol (MeOH) ile bir gün süreyle maserasyona bırakılmıştır. Maserasyon süresi sonunda mantolu ısıtıcı ve geri çeviren soğutucu yardımıyla 40°C'de 3 saat, 4 kez ekstraksiyon işlemi uygulanmıştır. Her ekstraksiyon işlemi sonucunda elde edilen ekstreler süzölmüş, süzüntüler birleştirilmiş ve evaporatörde 40°C sıcaklıkta, 120 rpm'de yoğunlaştırılmıştır. Elde edilen 333 g (% 18) metanol ekstresinin; 35 gramı *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ve HPLC'de miktar tayini için ayrılmış, geri kalan 298 g metanol ekstresi 500 mL su ile çözüldükten sonra 2 litrelik ayırma hunisine alınmıştır. Suda çözünen

metanol ekstresi sırasıyla *n*-hekzan (4×500 mL), diklorometan (4×500 mL), etil asetat (5×500 mL) ve *n*-butanol (4×500 mL) kullanılarak tüketilmiştir. *n*-Hekzan, diklorometan, etil asetat, *n*-butanol ve kalan su fazları evaporatör yardımıyla 40°C’de buharlaştırılmıştır. Yoğunlaştırma işlemi sonunda 81.2 g (% 27.25) *n*-hekzan, 36.3 g (% 12.18) diklorometan, 44.1 g (% 14.80) etil asetat, 78.01 g (% 26.17) *n*-butanol ve 48.39 g (% 16.23) su ekstreleri elde edilmiştir (Şekil 3.1).

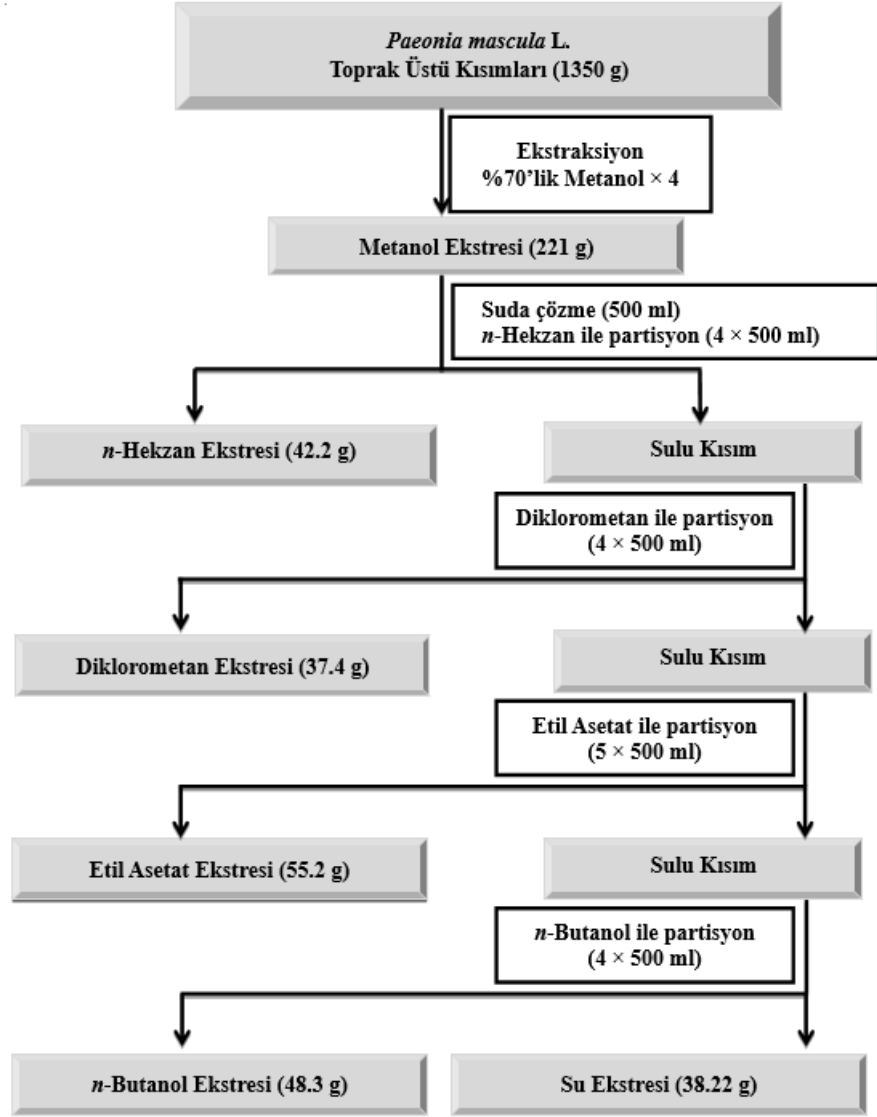


Şekil 3.1. *P. cognatum* Meissn. herbasi üzerinde yapılan ekstraksiyon ve fraksiyonlama işlemi

3.4.2. *Paeonia mascula* L. Üzerinde Yapılan Ekstraksiyon ve Fraksiyonlama

Çalışmaları

Açık havada ve gölgede kurutulup toz edilen 1350 g herba, 4 farklı balonda 3'er litre % 70'lik metanol (MeOH) ile bir gün süreyle maserasyona bırakılmıştır. Maserasyon süresi sonunda mantolu ısıtıcı ve geri çeviren soğutucu yardımıyla 40°C'de 3 saat, 4 kez ekstraksiyon işlemi uygulanmıştır. Her ekstraksiyon işlemi sonucunda elde edilen ekstrakter süzölmüş, süzöntöler birleştirilmiş ve evaporatörde 40°C sıcaklıkta, 120 rpm'de yoğunlaştırılmıştır. Elde edilen 256.32 g (% 18.99) metanol ekstresinin 35 gramı *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ve HPLC'de miktar tayini için ayrılmış, geri kalan 221 g metanol ekstresi 500 mL su ile çözüldükten sonra 2 litrelik ayırma hunisine alınmıştır. Suda çözünen metanol ekstresi sırasıyla *n*-hekzan (4 × 500 mL), diklorometan (4 × 500 mL), etil asetat (5 × 500 mL) ve *n*-butanol (4 × 500 mL) kullanılarak tüketilmiştir. *n*-Hekzan, diklorometan, etil asetat, *n*-butanol ve kalan su fazları evaporatör yardımıyla 40°C'de buharlaştırılmıştır. Yoğunlaştırma işlemi sonunda 42.2 g (% 16.46) *n*-hekzan, 37.4 g (% 14.59) diklorometan, 55.2 g (% 21.53) etil asetat, 48.3 g (% 18.84) *n*-butanol ve 38.22 g (% 14.91) su ekstrakteri elde edilmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. *P. mascula* L. herbasi üzerinde yapılan ekstraksiyon ve fraksiyonlama işlemi

3.5. Ana ve Alt Ekstreler Üzerinde Antidiyabetik Etki Çalışmaları

3.5.1. *In vitro* α -Glukozidaz Enzim İnhibisyonu Tayini

α -Glukozidaz inhibitör etki tayini, Bachhawat vd. (2011) yönteminde bazı modifikasyonlar yapılarak uygulanmıştır. 96 kuyucuklu mikrolakada 50 μ L fosfat tamponu (50 mM, pH 6.9), 10 μ L α -glukozidaz enzimi (1 Unite/mL) ve 20 μ L bitki ekstresi veya saf madde (1-5000 μ g/mL konsantrasyon aralığı) karıştırılıp 37°C'de 5 dakika bekletilmiştir. Karışıma substrat olarak 20 μ L 3 mM *p*-nitrofenil- α -D-

glukopiranozit (PNPG) ilave edilmiş ve 37°C’de 30 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyon 50 µl 0.1 M sodyum karbonat ilavesiyle tamamlanmıştır. Bütün çözeltiler tampon sisteminde hazırlanmıştır. Pozitif kontrol olarak akarboz kullanılmıştır. Oluşan sarı renkli *p*-nitrofenol (pNP) miktarı 405 nm’de belirlenmiştir. Her tayin 3 kez tekrarlanmıştır. Sonuçlar aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanmıştır.⁴⁸¹

$$\% \text{ İnhibisyon} = [(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}}] \times 100$$

3.5.2. *In vivo* Antidiyabetik Etki Tayini

3.5.2.1. Deney Hayvanları

Araştırmamızda Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM)’nden temin edilen, ortalama ağırlıkları 250-300 g arasında değişen Wistar albino türü erkek sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar deney öncesi gruplar halinde laboratuvarında normal oda sıcaklığında (22°C) barındırılmıştır. Denekler 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık gün ışığı ritmindeki odalarda özel kafesler içinde herhangi bir yiyecek ve su kısıtlaması yapılmadan pelet yem ve musluk suyuyla beslenmiştir. Denekler bir haftalık adaptasyon süresinin sonunda randomize bir şekilde sağlıklı grupta 6, diğer gruplarda 9 sıçan olacak şekilde 27 gruba ayrılmıştır. Çalışmalarımızın tüm aşamalarının etik kurallara uygun olduğu, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 12.03.2019 tarih ve 3 sayılı oturumunun 47 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.5.2.2. Deney Grupları ve Sayıları

Çalışmadaki grupların örneklem sayısı online örneklem büyüklüğü hesaplayıcısı (www.biomath.info) kullanılarak deney grupları için 9, kontrol grubu için 6 olarak hesaplanmıştır (Tahmin edilen mortalite oranı % 10, güven aralığı % 95, alfa değeri 0.05 için). Deney grupları ve hayvan sayıları Tablo 3.3’te verilmiştir.

Tablo 3.3. Deney grupları ve hayvan sayıları

Deney ve Kontrol Grupları	Hayvan Adedi	Tekrar Sayısı	Kullanılan Toplam Hayvan Sayısı
SAGLIKLI	6	0	6
DM	9	0	9
DM+AKB	9	0	9
DM+PC-E1-DD	9	0	9
DM+PC-E2-DD	9	0	9
DM+PC-E3-DD	9	0	9
DM+PC-E4-DD	9	0	9
DM+PC-E5-DD	9	0	9
DM+PC-E6-DD	9	0	9
DM+PC-E1-YD	9	0	9
DM+PC-E2-YD	9	0	9
DM+PC-E3-YD	9	0	9
DM+PC-E4-YD	9	0	9
DM+PC-E5-YD	9	0	9
DM+PC-E6-YD	9	0	9
DM+PM-E1-DD	9	0	9
DM+PM-E2-DD	9	0	9
DM+PM-E3-DD	9	0	9
DM+PM-E4-DD	9	0	9
DM+PM-E5-DD	9	0	9
DM+PM-E6-DD	9	0	9
DM+PM-E1-YD	9	0	9
DM+PM-E2-YD	9	0	9
DM+PM-E3-YD	9	0	9
DM+PM-E4-YD	9	0	9
DM+PM-E5-YD	9	0	9
DM+PM-E6-YD	9	0	9

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PM: *Paeonia mascula* subsp. *arietina*, PC: *Polygonum cognatum*,

E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi,

E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg)

3.5.2.3. Bitki Ekstrelerinin Uygulanması

Deneyde kullanılacak *Polygonum cognatum* Meissn. ve *Paeonia mascula* L. bitkilerinin önceden hazırlanmış ana ekstresi ve bu ana ekstreden hazırlanan alt ekstrelerin 250 mg/kg ve 500 mg/kg dozajlarda hayvanlara uygulanmasına karar verilmiştir.

3.5.2.4. Streptozotosin ile Oluşturulan Diyabet Modeli

0.1 M sitrat tamponunda (pH: 4.5) hazırlanmış 55 mg/kg tek doz streptozotosin (STZ) Wistar albino sıçanlara intraperitoneal olarak uygulanmış ve diyabet oluşturulmuştur. Sağlıklı ve diyabetik kontrol gruplarına deney boyunca sadece yem ve içme suyu verilmiştir. Taze hazırlanan STZ çözeltisi hemen sıçan peritonuna enjekte edilmiştir. Sıçanlara STZ verildikten 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örnekleri kan glukoz ölçüm stripleri ile değerlendirilerek sıçanların açlık kan şekerleri ölçülmüştür. Serum glukoz seviyeleri 200 mg/dL'nin üzerinde olan sıçanlar diyabetik olarak kabul edilip deneye alınmıştır.⁴⁸²

3.5.2.5. Deneyin Uygulanışı

Sıçanlar gruplara ayrıldıktan sonra diyabet oluşturulmadan önce bitki ekstreleri ve akarboz oral tek doz olarak kendi gruplarına verilmiştir. 30. ve 60. dakikada açlık kan şekerleri ölçülmüştür. Bu işlemten sonra oral glukoz tolerans testi uygulanmıştır. Sıçanlara 2 g/kg dozunda glukoz yüklemesi yapılarak, 30. 60. 90. 120. ve 240. dakikalarda kan şekerleri ölçülmüştür.

3.5.2.6. Akut Antidiyabetik Etkinin İncelenmesi

Sıçanlarda diyabet oluştuğu tespit edildikten sonra bitki ekstreleri distile su ile karıştırılarak gastrik gavaj yardımıyla oral olarak tek doz uygulanmıştır. DM+AKB grubuna da yine aynı yolla akarboz uygulanmıştır. Açlık kan şekerleri, ilaç ve ekstre uygulandıktan 30, 60, 120 ve 240 dakika sonra ölçülmüştür.

3.5.2.7. Subakut Antidiyabetik Etkinin İncelenmesi

Bitki ekstreleri, günde 2 kere aynı dozda 10 gün boyunca uygulanmıştır. Açlık kan şekerleri ve vücut ağırlıkları ilaç uygulamasından 1, 3, 5, 7, 9 gün sonra ölçülmüştür.¹¹.

gün tüm hayvanlar yüksek doz genel anestezi (tiyopental sodyum, 50 mg/kg) ile sakrifiye edilmiştir.^{483, 484}

3.5.2.8. Örneklerin Alınması

Sakrifiye işlemi, deneysel prosedürün sonuncu gününde sıçanlardan intrakardiyak kan örnekleri alındıktan sonra yüksek doz tiyopental uygulaması sonucu gerçekleştirilmiştir. Bu işlemden sonra sıçanlardan pankreas, karaciğer, böbrek, göz ve kalp dokuları alınmıştır. Karaciğer ve kalp dokularının yarısı, böbrek ve göz dokularından birer örnek biyokimyasal analizler için -80°C’de muhafaza edilmiştir. Karaciğer dokusunun diğer yarısı ve pankreas dokusu histopatolojik incelemelerin yapılması amacıyla % 10’luk formalin solüsyonunda bekletilmiştir. Kan örnekleri ise, vakumlu normal biyokimya tüplerine alınıp, oda sıcaklığında 5-10 dakika bekletildikten sonra 3500 rpm’de 10 dakika soğutmalı santrifüjde santrifüj edilmiştir. Elde edilen örnekler bir gün boyunca -20°C’de daha sonra -80°C’de muhafaza edilmiştir.

3.6. Biyokimyasal ve Histopatolojik Analizler

Biyokimyasal analizler gerçekleştirilmeden önce, tüm deney hayvanlarından alınan dokular homojenizatörde sıvı azot yardımıyla homojenize edilip toz haline getirilmiştir. Her bir örnekten 100 mg alınarak 1 mL fosfat tamponu (PBS) ilave edilip, homojenizatörde homojenize edilmiştir. Daha sonra bu homojenat santrifüj edilerek, süpernatant kısmında biyokimyasal ölçümler gerçekleştirilmiştir.

Biyokimyasal analizlerde karaciğer, göz, böbrek ve kalp dokularının oksidan-antioksidan seviyelerinin tespiti için, malondialdehit (MDA) ve glutatyon (GSH) seviyeleri ile süperoksit dismutaz (SOD) antioksidan enzim aktiviteleri ELISA yöntemiyle kit (Cayman) aracılığıyla üretici firmanın önerdiği yöntemle çalışılmıştır. Plazmada ise aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri Veteriner Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı’ndan hizmet alımı ile ölçülmüştür.

3.6.1. Pankreas Dokularının Histopatolojik İncelemesi

Kontrol grubu ile kıyaslanarak diyabetik sıçanlarda ve bitki ekstresi verilmiş gruplarda makroskopik olarak pankreas doku ağırlıkları belirlenmiş ve mikroskopik olarak pankreas dokularında endokrin adalarda enflamasyon, steatozis, fibrozis ve tümör gibi morfolojik bir farklılık olup olmadığı tespit edilmiştir. Bunlara ek olarak insülin pozitif hücre miktarında bir değişiklik olup olmadığı incelenmiştir. Endokrin adalardaki beta hücrelerini belirlemek ve ayırt edebilmek için insülin boyası kullanılarak, insülin pozitif hücre sayısı belirlenmiştir.^{485, 486}

3.6.2. Karaciğer Dokularının Histopatolojik İncelemesi

Normal karaciğer hepatik lobüllerden meydana gelir. Her bir hepatik lobül altıgen olup bu altıgenin santralinde hepatik ven ve köşelerinde portal alanlar bulunur. Normal histoloji ile kıyaslanarak diyabetik ratlarda normal mimari yapının korunup korunmadığı, hepatositlerde morfolojideki farklılıkların (nekroz, vakuolizasyon, steatozis tümör gibi rejeneratif değişiklikler) yanısıra hepatik lobül içerisinde ve portal alanlarda meydana gelebilecek değişiklikler (enflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrozis vb.) morfolojik olarak değerlendirilmiştir. Meydana gelen değişiklikler hematoxilen eozin (H&E) ve masson trichrome (MTC) boyama ile değerlendirilmiştir.⁴⁸⁷

3.6.3. Dokuda Süperoksit Dismutaz (SOD) Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi

Süperoksit dismutaz (SOD) ölçüm kiti, Cayman chemical, Michigan, USA'dan temin edilmiştir. SOD ölçümü ticari olarak satın alınan kitin kullanım kılavuzundaki deney prosedürü takip edilerek gerçekleştirilmiştir. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlanmıştır. Standart ve örneklerden 10'ar µL kuyulara eklenmiştir. 200 µL radikal dedektör ve 20 µL ksantin oksidaz tüm kuyulara eklenmiştir. Plate kapatılmış ve 30 dakika çalkalanarak oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. 440 nm'de absorbans ölçülmüştür.

3.6.4. Dokuda Total Glutasyon (GSH) Tayini

Glutasyon (GSH) ölçüm kiti, Cayman chemical, Michigan, USA'dan temin edilmiştir. GSH ölçümü ticari olarak satın alınan kitin kullanım kılavuzundaki deney prosedürü takip edilerek gerçekleştirilmiştir. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlanmıştır. 50 µL standart ve örnekler kuyulara eklenmiştir. Tüm kuyulara 150 µL assay kokteyl eklenmiştir. 25 dakika sonra 405-414 nm aralığında absorbans ölçülmüştür.

3.6.5. Dokuda Malondialdehit (MDA) Tayini

Malondialdehit (MDA) ölçüm kiti, Cayman chemical, Michigan, USA'dan temin edilmiştir. MDA ölçümü ticari olarak satın alınan kitin kullanım kılavuzundaki deney prosedürü takip edilerek gerçekleştirilmiştir. Tüm reaktifler, örnekler ve standartlar hazırlanmıştır. 100 µL örnek ve standartlar tüplere eklenmiştir. 100 µL sodyum dodesil sülfat (SDS) çözeltisi eklenip karıştırılmıştır. 4 mL color reaktifi eklenip, tüpler 1 saat kaynatılmıştır. Hemen akabinde tüpler buza alınmış ve 10 dk beklenmiştir. Daha sonra 10 dk 1600 g'de santrifüj edilmiştir. Tüpler 30 dakika oda sıcaklığında bekletilmiştir. Her bir tüpten 150 µL kuyulara eklenmiştir. 530 nm'de absorbans ölçümü gerçekleştirilmiştir.

3.6.6. Alanin Transaminaz (ALT) Tayini

Beckman Coulter analiz cihazı ve buna ait kit kullanılarak numunelerin ALT aktivitesi ölçülmüştür. Schumann ve arkadaşlarına göre; ALT, bünyesinde bulunan amino grubunu piruvat ve glutamat oluşturacak biçimde 2-oksoglutarata aktarır. Reaksiyona piridoksal fosfat ilavesiyle ALT'nin maksimum katalitik aktivitesi ortaya çıkarılmıştır. Piruvat ve NADH laktat dehidrojenazın (LDH) katalizör görevi gördüğü reaksiyona girerek, laktat ile NAD⁺ ortaya çıkmıştır. Ortamdaki NADH tüketimi sebebiyle absorbanstaki azalma 340 nm'de ölçülmüştür.⁴⁸⁸

3.6.7. Aspartat Transaminaz (AST) Tayini

Beckman Coulter analiz cihazı ve buna ait kit kullanılarak numunelerin aspartat aminotransferaz aktivitesi ölçülmüştür. Schumann ve arkadaşlarına ait yönteme göre, AST bünyesinde bulunan aspartat, L-glutamat ve oksalasetat oluşacak biçimde 2-oksoglutarat verir. Reaksiyona piridoksal fosfat ilavesiyle AST'nin maksimum katalitik aktivitesi ortaya çıkarılır. Oksalasetat, malat dehidrojenaz (MDH) sayesinde L-malat'a indirgenirken, aynı anda NADH da NAD^{+} 'ya dönüştürülür. Ortamda NADH'nin azalmasından dolayı absorbanstaki düşüş 340 nm'de ölçülerek AST'nin tayini yapılmıştır.⁴⁸⁸

3.7. Saflaştırma Çalışmaları

3.7.1. *Polygonum cognatum* Meissn. Üzerinde Yapılan Saflaştırma Çalışmaları

3.7.1.1. *Polygonum cognatum* Meissn. Herbasının Etil Asetat Ekstresi Üzerinde Yapılan Saflaştırma Çalışmaları

Etil asetat ekstresi (9 g) metanolde çözüldükten sonra 12 g silika jeli (Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm) emdirilerek kurutulmuş ve kuru tatbik için hazır hale getirilmiştir. Kolon dolgu maddesi olarak kullanılan 50 g silika jel (Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm), kloroformla süspande edilmiş ve 5×60 cm boyutlarındaki kolona doldurulmuştur. Ekstre kolona tatbik edildikten sonra, elüsyona kloroformla başlanmış ve polariteyi artırmak amacıyla metanolün artan oranlarında kloroform:metanol (100:0, 90:10→0:100) solvan sistemiyle devam edilmiştir. Fraksiyonlar 200'er mL olarak alınmıştır. Farklı konsantrasyonlarda kloroform:metanol (80:20, 70:30, 60:40) ve etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sistemleri ile İTK analizi yapıldıktan sonra benzer R_f değerine sahip olan fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmış ve Fr. A (3.4 g) elde edilmiştir. Fr. A, 80 g ters faz silika jel (LiChroprep RP-18) ile hazırlanan kolona

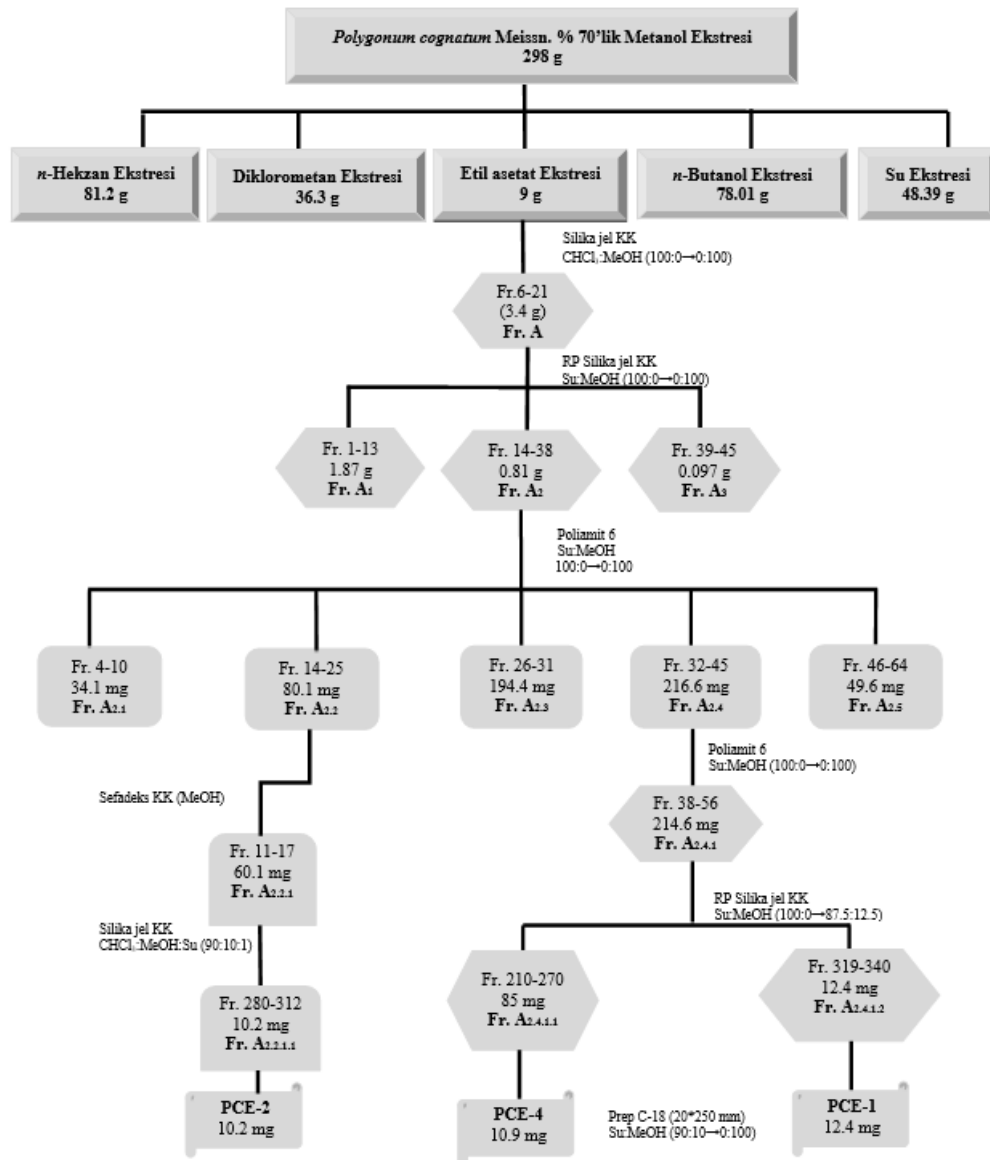
tatbik edilmiş ve su:metanol (100:0→0:100) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. Etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sistemi ile İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer Rf değerine sahip olan fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmış ve Fr. A₁ (1872 mg), Fr. A₂ (812 mg), Fr. A₃ (97 mg) elde edilmiştir.

Fr. A₂ (812 mg), 30 g poliamit (Polyamide 6) ile hazırlanan kolona tatbik edilmiş ve su:metanol (100:0→0:100) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer Rf değerine sahip olan fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmış ve Fr. A_{2.1} (34.1 mg), Fr. A_{2.2} (80.1 mg), Fr. A_{2.3} (194.4 mg), Fr. A_{2.4} (216.6 mg) ve Fr. A_{2.5} (49.6 mg) elde edilmiştir. Fr. A_{2.4} (216.6 mg) tekrar 30 g poliamit (Polyamide 6) ile hazırlanan kolona tatbik edilmiş ve su:metanol (100:0→0:100) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer Rf değerine sahip olan fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmıştır. Bu elüsyondan alınan Fr. A_{2.4.1} (214.6 mg) 40 g ters faz silika jel (LiChroprep RP-18) ile hazırlanan kolona tatbik edilmiş ve su:metanol (100:0→87.5:12.5) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra Fr. A_{2.4.1.1} (85 mg) ve Fr. A_{2.4.1.2} (12.4 mg) elde edilmiştir. Yapılan kontrollerde Fr. A_{2.4.1.2} (**PCE-1**)'nin saf olduğu anlaşılmıştır. Tüm İTK kontrolleri etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sistemi ile yapılmıştır (Şekil 3.3.).

Fr. A_{2.4.1.1} (85 mg) ultra saf suda çözülmüş, semi preparatif HPLC cihazında Prep C-18 kolona (20*250mm) tatbik edilmiştir. Uygun yöntem geliştirildikten sonra (enjeksiyon hacmi: 250 µl, akış hızı: 10 mL/dk, analiz süresi: 240 dakika, kolon sıcaklığı: 25 °C) gradient olarak su:metanol (90:10→0:100) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. % 50 MeOH ile yapılan elüsyonda **PCE-4** (10.9 mg) saf olarak izole edilmiştir (Şekil 3.3).

Fr. A_{2.2} (80.1 mg), sefadeks (Sephadex LH-20) kolona verilerek MeOH ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer Rf değerine sahip olan fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmıştır. Elüsyon sonucunda alınan Fr. A_{2.2.1} (60.1 mg) 13 g

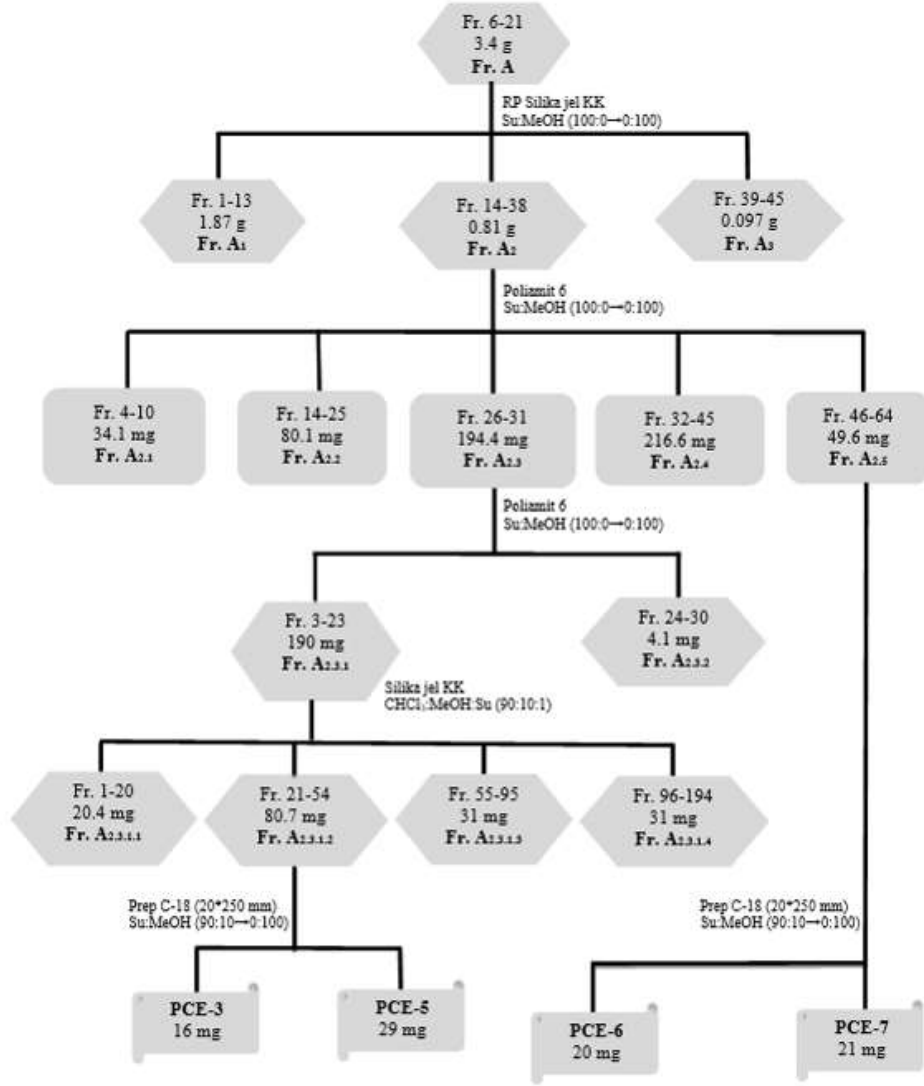
silikajel ile (Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm) hazırlanan kolona tatbik edilmiş ve kloroform:metanol:su (90:10:1-80:20:2) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer Rf değerine sahip olan fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmıştır. Bu elüsyondan 3 fraksiyon alınmıştır (Fr. A_{2.2.1.1}, 10.2 mg; Fr. A_{2.2.1.2}, 13.9 mg ve Fr. A_{2.2.1.3}, 36.5 mg). **PCE-2** olarak kodlanan Fr. A_{2.2.1.1} (10.2 mg)’in iki maddenin karışımı olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalardaki İTK kontrolleri etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sistemi ile yapılmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. PCE 1-2 ve PCE-4'ün izolasyon şeması

Fr. A_{2.3} (194.4 mg) 30 g poliamit (Polyamide 6) ile hazırlanan kolona tatbik edilmiş ve su:metanol (100:0→0:100) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer R_f değerine sahip olan fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmıştır. Bu elüsyondan Fr. A_{2.3.1} (190 mg) ve Fr. A_{2.3.2} (4.1 mg) fraksiyonları alınmıştır. Fr. A_{2.3.1} (190 mg), 200 mg silikajele (Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm) emdirilerek, 13 g silikajel ile hazırlanan kolona kuru tatbik edilmiştir. Mobil faz olarak kloroform:metanol:su (90:10:1) kullanılarak fraksiyonlar toplanmıştır. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer R_f değerine sahip olan fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmış ve 4 fraksiyon (Fr. A_{2.3.1.1}, 20.4 mg; Fr. A_{2.3.1.2}, 80.7 mg; Fr. A_{2.3.1.3}, 31 mg ve Fr. A_{2.3.1.4}, 31 mg) alınmıştır. Fr. A_{2.3.1.2} (80.7 mg) ultra saf suda çözülmüş, semi preparatif HPLC cihazında Prep C-18 kolona (20*250 mm) tatbik edilmiştir. Uygun yöntem geliştirildikten sonra (enjeksiyon hacmi: 250 µl, akış hızı: 8 mL/dk, analiz süresi: 240 dakika, kolon sıcaklığı: 25°C) gradient olarak su:metanol (90:10→0:100) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. % 65 ve % 70 MeOH ile yapılan elüsyonlarda sırasıyla **PCE-3** (16 mg) ve **PCE-5** (29 mg) saf olarak elde edilmiştir. Tüm fraksiyonların İTK kontrolleri etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sistemi ile yapılmıştır (Şekil 3.4).

Fr. A_{2.5} (49.6 mg) ultra saf suda çözülmüş, semi preparatif HPLC cihazında Prep C-18 kolona (20*250mm) tatbik edilmiştir. Uygun yöntem geliştirildikten sonra (enjeksiyon hacmi: 250 µl, akış hızı: 8 mL/dk, analiz süresi: 240 dakika, kolon sıcaklığı: 25°C) gradient olarak su:metanol (90:10→0:100) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. % 79 ve % 84 MeOH ile yapılan elüsyonlarda sırasıyla **PCE-6** (20 mg) ve **PCE-7** (21 mg) saf olarak izole edilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. PCE-3, PCE 5-7'nin izolasyon şeması

3.7.1.2. *Polygonum cognatum* Meissn. Herbasının *n*-Butanol Ekstresi Üzerinde Yapılan Safılaştırma Çalışmaları

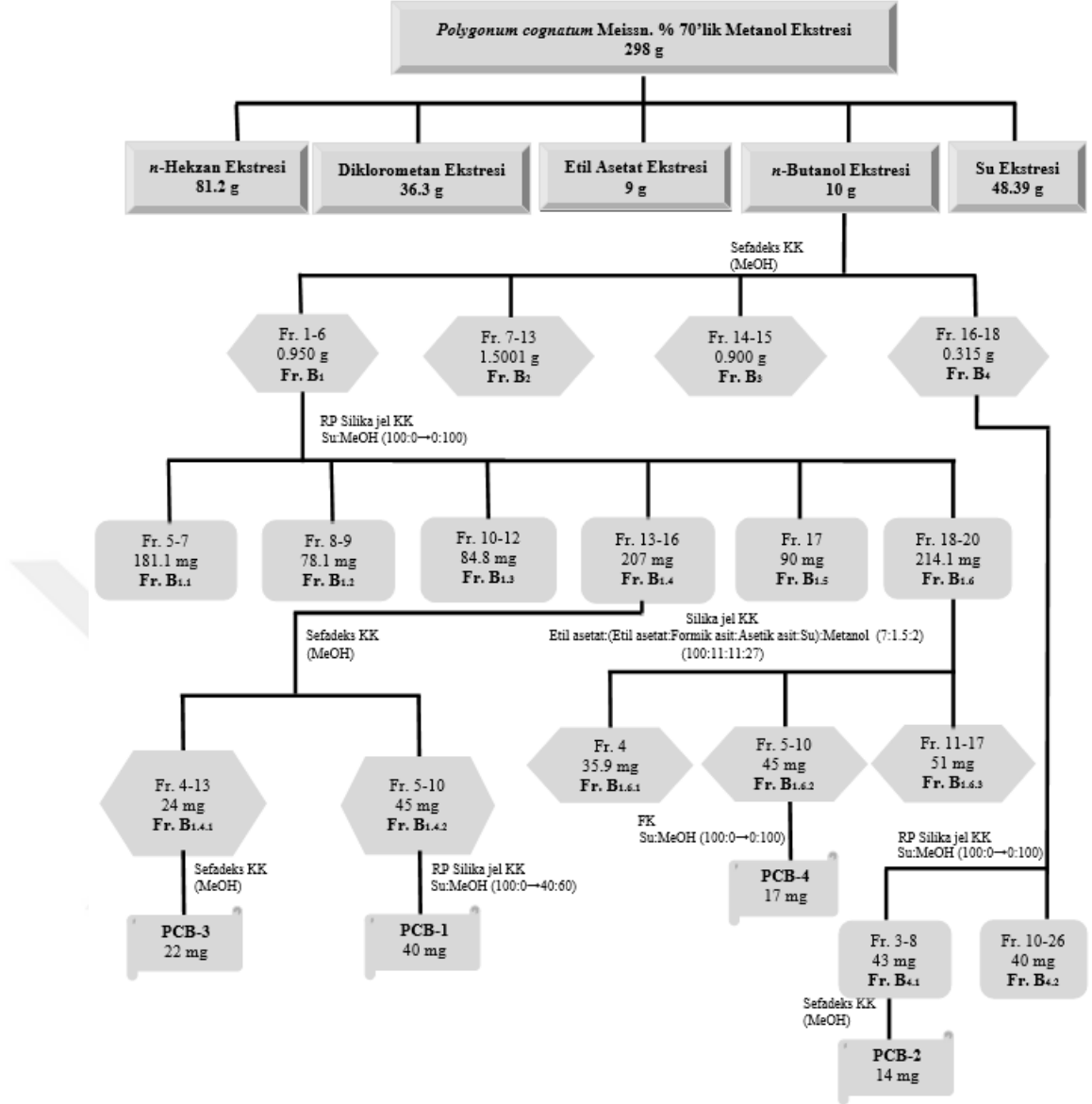
n-Butanol ekstresinin (78.01 g) izolasyon çalışmalarında 10 g'ı kullanılmıştır. Kullanılan ekstre miktarı beş porsiyona bölünüp, ardışık olarak sefadeks kolondan (Sephadex LH-20, 40 g) MeOH ile elüe edilmiştir. Toplanan fraksiyonların, etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sistemi ile İTK analizi yapıldıktan sonra benzer R_f değerine sahip olanlar birleştirilip yoğunlaştırılmış ve Fr. B₁ (950.1 mg), Fr. B₂ (1500.7 mg), Fr. B₃ (900 mg), Fr. B₄ (315 mg) elde edilmiştir.

Fr. B₁ (950 mg), 40 g ters faz silikajel (LiChroprep RP-18) ile hazırlanan kolona tatbik edilmiş ve su:metanol (100:0→0:100) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer R_f değerine sahip olan fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmış ve Fr. B_{1.1} (181.1 mg), Fr. B_{1.2} (78.1 mg), Fr. B_{1.3} (84.8 mg), Fr. B_{1.4} (207 mg), Fr. B_{1.5} (90 mg), Fr. B_{1.6} (214.1 mg) elde edilmiştir. Bu işlemde sonra Fr. B_{1.6} (214.1 mg), 40 g silikajel (Kieselgel 60, 0.063-0.2 mm) ile hazırlanan kolona tatbik edilmiş ve etil asetat:[etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27)]:MeOH (7:1.5:2) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer R_f değerine sahip olan fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmış ve Fr. B_{1.6.1} (35.9 mg), Fr. B_{1.6.2} (45 mg), Fr. B_{1.6.3} (51 mg) elde edilmiştir. Fr. B_{1.6.2} (45 mg) suda çözülüp, flash kromatografi cihazında, 40 g Ecoflex C-18 50 µm kolona enjekte edilmiştir. Uygun yöntem geliştirildikten sonra (enjeksiyon hacmi: 250 µl, akış hızı: 20 mL/dk, analiz süresi: 40 dakika, kolon sıcaklığı: 25°C) gradient olarak su:metanol (100:0→0:100) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. ELSD dedektör yardımıyla elüatlar fraksiyon kollektöründe toplanmıştır. % 52 MeOH ile yapılan elüsyonda alınan fraksiyon **PCB-4** (17 mg) olarak kodlanmıştır. Alınan tüm fraksiyonların İTK analizleri etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sistemi kullanılarak yapılmıştır (Şekil 3.5).

Fr. B_{1.4} (207 mg), 40 g sefadeks (Sephadex LH-20) ile hazırlanan kolona tatbik edilmiş ve MeOH ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmış, Fr. B_{1.4.1} (24 mg) ve Fr. B_{1.4.2} (45 mg) elde edilmiştir. Fr. B_{1.4.1} (24 mg), 20 g sefadeksle (Sephadex LH-20) hazırlanan kolona tatbik edilmiştir. Metanol elüsyonu ile alınan fraksiyonların İTK kontrolü yapılarak **PCB-3** (22 mg) maddesi elde edilmiştir. Fr. B_{1.4.2} (45 mg) suda çözülerek ters faz silikajel (LiChroprep RP-18) kolona tatbik edilip, su:metanol (100:0→0:100) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. % 60 MeOH ile elüsyon sonucunda **PCB-1** (40 mg) elde edilmiştir. Tüm fraksiyonların

İTK kontrolleri etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sistemi ile yapılmıştır (Şekil 3.5).

Fr. B₄ (315 mg) 40 g ters faz silikajel (LiChroprep RP-18) ile hazırlanan kolona tatbik edilmiş ve su:metanol (100:0→0:100) hareketli fazı ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer fraksiyonlar birleştirilip, Fr. B_{4.1} (43 mg) ve Fr. B_{4.2} (40 mg) elde edilmiştir. Bu işlemten sonra Fr. B_{4.1} (43 mg), 40 g sefadeks (Sephadex LH-20) ile hazırlanan kolona tatbik edilmiş ve MeOH ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer fraksiyonlar birleştirilip, **PCB-2** (14 mg) saf olarak elde edilmiştir. Tüm fraksiyonların İTK kontrolleri etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sistemi ile yapılmıştır (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. PCB 1-4'ün izolasyon şeması

3.7.2. *Paeonia mascula* L. Üzerinde Yapılan Saflaştırma Çalışmaları

3.7.2.1. *Paeonia mascula* L. Herbasının Etil Asetat Ekstresi Üzerinde Yapılan Saflaştırma Çalışmaları

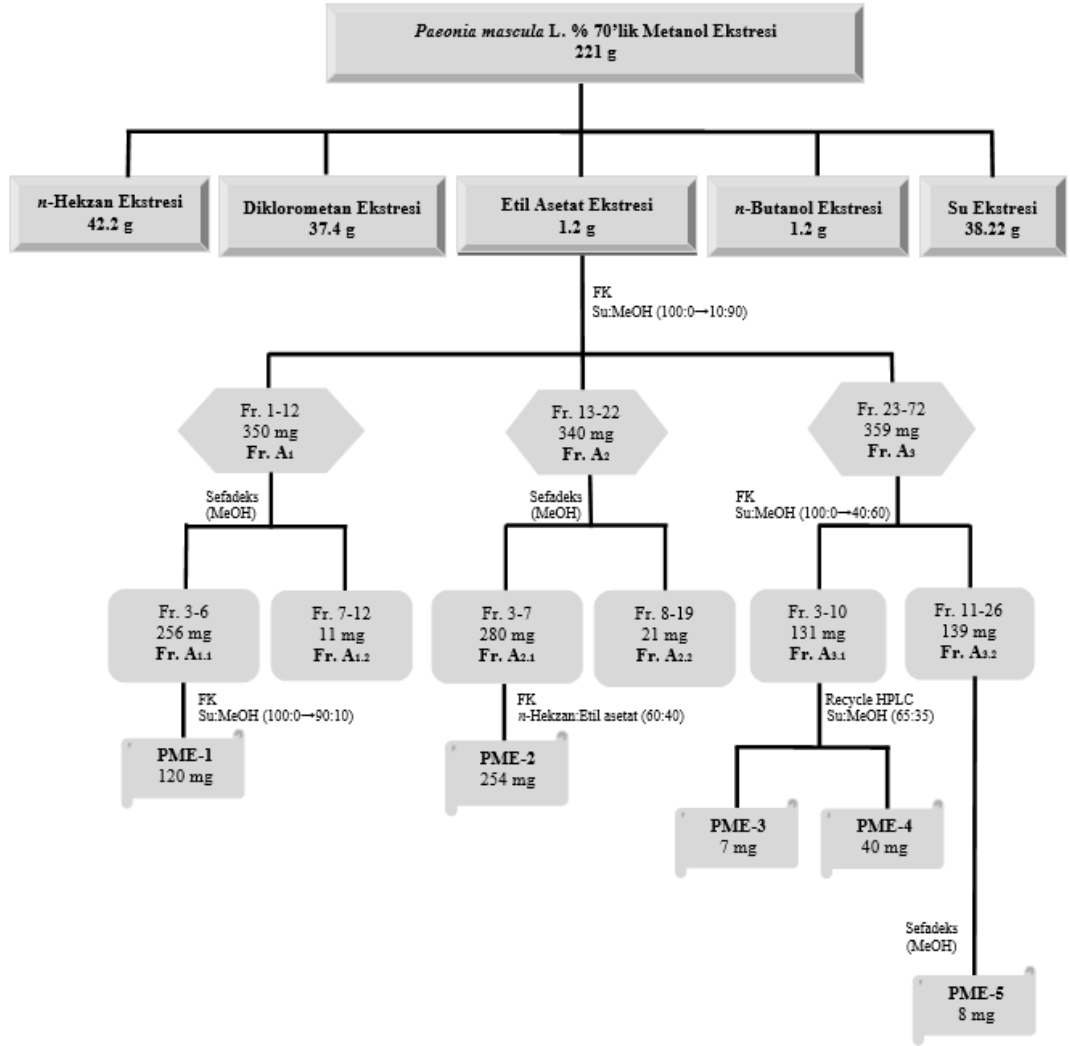
Etil asetat ekstresinden 1.2 g ön ayırım işlemi için dimetilsülfoksit-metanol (1:9) solvan sisteminde çözüldükten sonra flash kromatografi cihazında Ecoflex C-18 50 µm spherical 40 g ters faz silikajel kolona enjekte edilmiştir. Uygun yöntem geliştirilerek sonra (enjeksiyon hacmi: 1 mL, akış hızı: 10 mL/dk, analiz süresi: 120 dakika, kolon sıcaklığı: 25°C) su:metanol (100:0→10:90) solvan sistemi ile gradient olarak elüe edilmiştir. ELSD

dedektör yardımıyla elüatlar fraksiyon kollektöründe 50 mL olacak şekilde toplanmıştır. Alınan fraksiyonların hem dedektöre hem de etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sisteminde yapılan İTK kontrolüne göre, benzer fraksiyonlar birleştirilmiştir. Bu elüsyon sonucunda Fr. A₁ (350 mg), Fr. A₂ (340 mg) ve Fr. A₃ (359 mg) elde edilmiştir.

Fr. A₁ (350 mg) 40 g Sephadex LH-20 ile hazırlanan kolona yüklenmiş ve metanol ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer fraksiyonlar birleştirilip, yoğunlaştırılmış ve Fr. A_{1.1} (256 mg) ve Fr. A_{1.2} (11 mg) elde edilmiştir. Fr. A_{1.1} (256 mg) flash kromatografi cihazında Ecoflex C-18 50 µm sperical 40 ters faz silikajel kolona enjekte edilmiştir. Uygun yöntem geliştirilerek (enjeksiyon hacmi: 1 mL, akış hızı: 10 mL/dk, analiz süresi: 30 dakika, kolon sıcaklığı: 25°C) gradient olarak su:metanol (100:0→90:10) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. ELSD dedektör yardımıyla elüatlar fraksiyon kollektöründe toplanmıştır. Hem dedektör kontrolü hem de İTK kontrolü yapıldıktan sonra **PME-1** (120 mg) saf olarak elde edilmiştir. İTK kontrolleri etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sistemi ile yapılmıştır (Şekil 3.6).

Fr. A₂ (340 mg) 40 g Sefadex LH-20 ile hazırlanan kolona yüklenmiş ve metanol ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmış ve Fr. A_{2.1} (280 mg) ile Fr. A_{2.2} (21 mg) elde edilmiştir. Fr. A_{2.1} (280 mg) kuru tatbik yöntemiyle flash kromatografi cihazında Ecoflex 50 µm irregular 40 g silikajel kolona enjekte edilmiştir. Uygun yöntem geliştirilerek (enjeksiyon hacmi: 1 mL, akış hızı: 10 mL/dk, analiz süresi: 45 dakika, kolon sıcaklığı: 25°C) *n*-hekzan:etil asetat (60:40) solvan sistemi ile izokratik olarak elüe edilmiştir. ELSD dedektör yardımıyla elüatlar fraksiyon kollektöründe toplanmıştır. Dedektör ve İTK kontrolü yapıldıktan sonra **PME-2** (14 mg) saf olarak elde edilmiştir. İTK kontrolleri etil asetat:asetik

asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sistemi ile yapılmıştır (Şekil 3.6). Fr. A₃ (359 mg) flash kromatografi cihazında Ecoflex C-18 50 µm sperical 40 g ters faz silikajel kolona enjekte edilmiştir. Uygun yöntem geliştirilerek (enjeksiyon hacmi: 1 mL, akış hızı: 10 mL/dk, analiz süresi: 20 dakika, kolon sıcaklığı: 25°C) gradient olarak su:metanol (100:0→40:60) solvan sistemi ile elüe edilmiştir. ELSD dedektör yardımıyla elüatlar fraksiyon kollektöründe toplanmıştır. Hem dedektör kontrolü hem de İTK kontrolü yapıldıktan sonra Fr. A_{3,1} (131 mg) ve Fr. A_{3,2} (139 mg) elde edilmiştir. Fr. A_{3,1} (131mg) ultra saf su:DMSO (9:1) solvan sisteminde çözülerek semi preparatif recycle HPLC cihazında uygun yöntem geliştirilerek (enjeksiyon hacmi: 500 µL, akış hızı: 8 mL/dk, kolon sıcaklığı: 25 °C, analiz süresi: 240 dk) % 35 metanol ile elüe edilmiştir. Karışım sistem içerisinde 3 kez döndükten sonra dördüncü dönüşte pikler fraksiyon kollektöründe ayrı ayrı toplanmıştır. Kromatogramda ilk sırada gelen pik **PME-3** (7 mg) ve 2. sırada gelen pik **PME-4** (40 mg) olarak elde edilmiştir. Fr. A_{3,2} (139 mg) 40 g Sefadeks LH-20 ile hazırlanan kolona yüklenmiş ve metanol ile elüe edilmiştir. İTK kontrolünden sonra birleştirilen fraksiyonlar **PME-5** (8mg) koduyla saf olarak elde edilmiştir. İTK kontrolleri etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sistemi ile yapılmıştır (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. PME 1-5'in izolasyon şeması

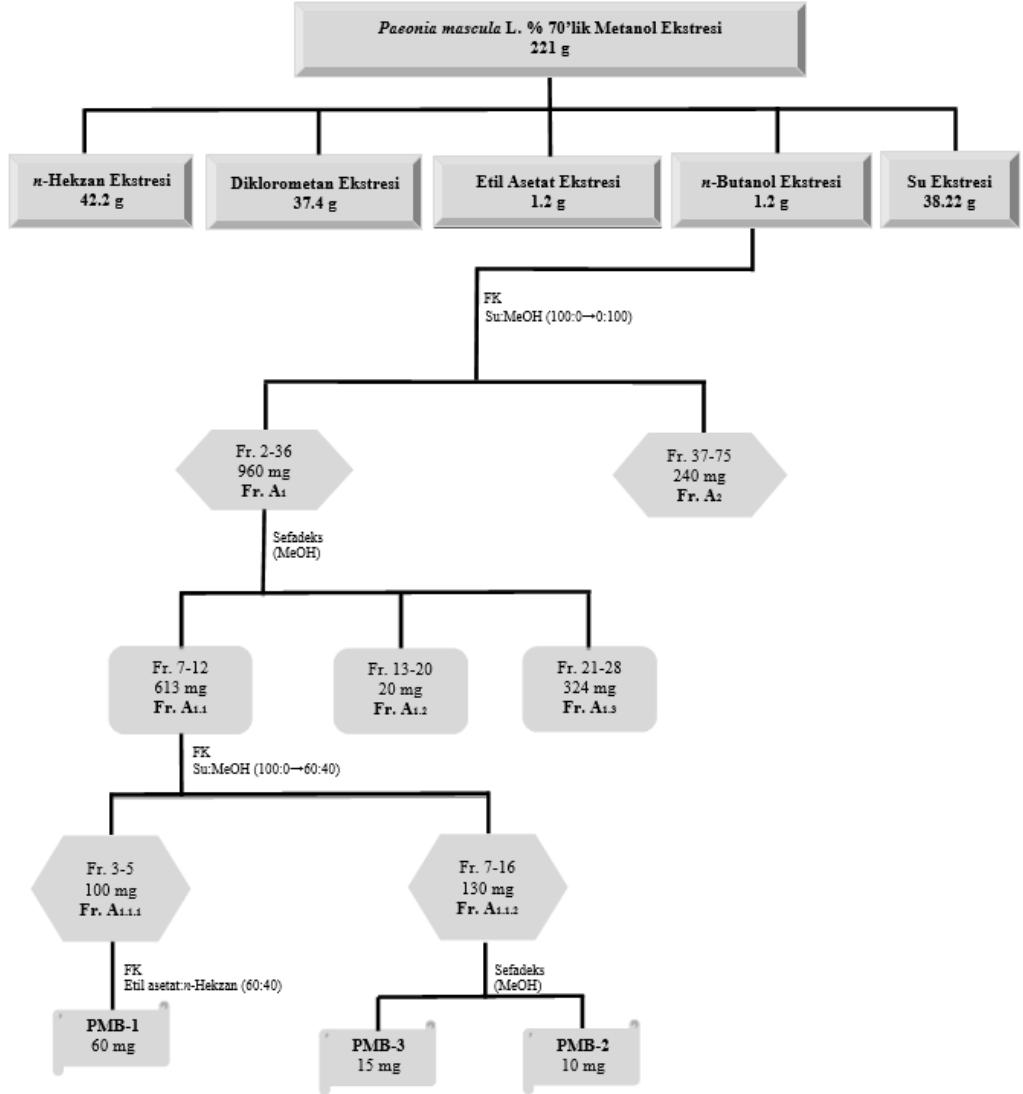
3.7.2.2. *Paeonia mascula* L. Herbasının *n*-Butanol Ekstresi Üzerinde Yapılan Saflaştırma Çalışmaları

n-Butanol ekstresinden 1.2 g, ön ayırım işlemi için dimetilsülfoksit-metanol (1:10) solvan sisteminde çözüldükten sonra flash kromatografi cihazında Ecoflex C-18 50 µm spherical 40 ters faz silikajel kolona yüklenmiştir. Uygun yöntem geliştirilerek (enjeksiyon hacmi: 1 mL, akış hızı: 10 mL/dk, analiz süresi:120 dakika, kolon sıcaklığı: 25°C) gradient olarak su:metanol (100:0→0:100) solvan sistemi ile elüsyon işlemi başlatılmıştır. ELSD dedektör yardımıyla elüatlar fraksiyon kollektöründe 50 mL olarak toplanmıştır. Alınan fraksiyonların hem detektöre göre hem de etil asetat:asetik

asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sisteminde yapılan İTK analizine göre, benzer olanları birleştirilmiştir. Fr. A₁ (960 mg) ve Fr. A₂ (240 mg) elde edilmiştir.

Fr. A₁ (960 mg) 40 g Sefadeks LH-20 ile hazırlanan kolona tatbik edilmiş ve metanol ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü yapıldıktan sonra benzer fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmış ve Fr. A_{1.1} (613 mg), Fr. A_{1.2} (20 mg), Fr. A_{1.3} (324 mg) elde edilmiştir. Fr. A_{1.1} (613 mg) flash kromatografi cihazında Ecoflex C-18 50 µm sperical 40 ters faz silikajel kolona enjekte edilmiştir. Uygun yöntem geliştirilerek (enjeksiyon hacmi: 1 mL, akış hızı: 10 mL/dk, analiz süresi: 25 dakika, kolon sıcaklığı: 25°C) su:metanol (100:0→60:40) solvan sistemi ile gradient olarak elüe edilmiştir. ELSD dedektör yardımıyla elüatlar fraksiyon kollektöründe toplanmıştır. Hem dedektör kontrolü hem de İTK kontrolü yapıldıktan sonra Fr. A_{1.1.1} (100 mg) ve Fr. A_{1.1.2} (130 mg) elde edilmiştir. Fr. A_{1.1.1} (100 mg) flash kromatografi cihazında Ecoflex 50 µm irregular 40 silikajel kolona kuru tatbik yöntemi ile enjekte edilmiştir. Uygun yöntem geliştirilerek (enjeksiyon hacmi: 1 mL, akış hızı: 10 mL/dk, analiz süresi: 60 dakika, kolon sıcaklığı: 25°C) etil asetat:n-hekzan (60:40) solvan sistemi ile izokratik olarak elüe edilmiştir. ELSD dedektör yardımıyla elüatlar fraksiyon kollektöründe toplanmıştır. Hem dedektör kontrolü hem de İTK kontrolü yapıldıktan sonra **PMB-1** (60 mg) saf olarak elde edilmiştir. İTK kontrolleri etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sistemi ile yapılmıştır (Şekil 3.7).

Fr. A_{1.1.2} (130 mg) 20 g Sefadeks LH-20 ile hazırlanan kolona tatbik edilmiş ve metanol ile elüe edilmiştir. İTK kontrolü etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) solvan sisteminde yapıldıktan sonra benzer fraksiyonlar birleştirilip yoğunlaştırılmış ve **PMB-2** (10 mg) ile **PMB-3** (15 mg) saf olarak elde edilmiştir (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. PMB 1-3'ün izolasyon şeması

3.8. HPLC ile Miktar Tayini Çalışmaları

Ekstreler ve bileşikler uygun çözücüde çözülüp viallere alınmıştır. Çözücü sistemleri hazırlanırken HPLC saflığında çözücüler ve ultra saf su kullanılmıştır. Kantitatif analizler için geliştirilen yönteme ait bilgiler aşağıda verilmiştir:

Yöntem

Cihaz: Shimadzu Recycle HPLC LC-20AR

Kolon: Intersil ODS-3 kolon (15 cm x 4.6 mm, 5 µm)

Kolon sıcaklığı: 25 °C

Hareketli faz: Metanol:% 0.2 Formik asit (0:100→20:80, v/v)

Akış hızı: 1 mL/dk

Dedektör: SPD-M20A Dedektör

Enjeksiyon hacmi: 20 µL

Analiz süresi: 55 dk

UV: 254, 280 nm

Kalibrasyon Eğrisi

Saf maddenin stok çözeltisi (1 mg/mL) DMSO'da hazırlanmıştır. Diğer konsantrasyonlar stok çözeltiden DMSO ile seyreltilerek hazırlanmıştır. Kalibrasyon eğrisi 5-120 µg/mL konsantrasyon aralığında hazırlanarak çizilmiş, kalibrasyon denklemi PCE-1 ve PCE-2 kodlu bileşikler için $y = 27337x + 272063$, PCE-6 kodlu bileşik için $y = 37120x + 122926$, PCB-1 kodlu bileşik için $y = 38478x + 98087$ ve PME-1 kodlu bileşik için $y = 112000x + 735049$ olarak belirlenmiştir. Yöntem için doğrusallık, konsantrasyona karşı pik alanının grafiğe çizilmesi sonucu regresyon denklemi ve korelasyon katsayısı ile gösterilmiştir. Doğrusallığı değerlendirmek için korelasyon katsayısı (R) (PCE-1 ve PCE-2 için $R = 0.9963$, PCE-6 için $R = 0.9949$, PCB-1 için $R = 0.9979$, PME-1 için $R = 0.9967$) kullanılmıştır. Test edilen bileşikler için gözlenebilme sınırı (LOD: 1.02 µg/mL) ve miktar tayin sınırı (LOQ: 3.09 µg/mL), sinyal gürültü (S/N) oranı ile belirlenmiştir.

3.9. İstatistiksel Analizler

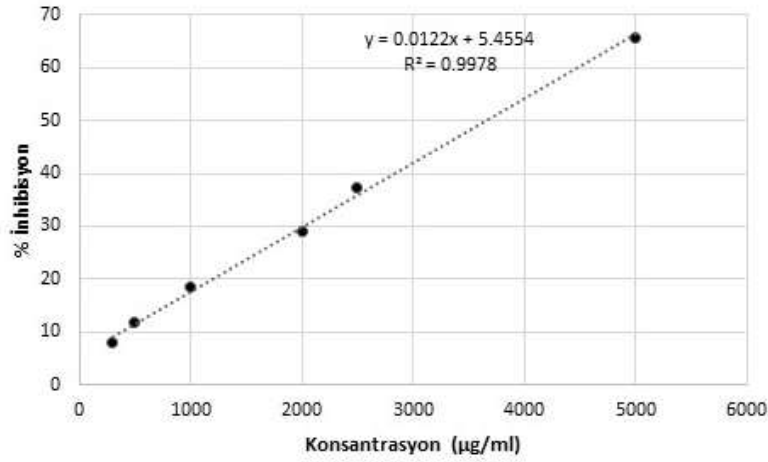
Araştırma sonucunda *in vitro* ve *in vivo* çalışmada elde edilen veriler SPSS 25.0 programı ile değerlendirilmiştir. Tamamlayıcı istatistiksel analizler kullanılmış, bağımsız gruplar arasındaki karşılaştırma tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi ile yapılmıştır. *In vivo* çalışmada alt grup karşılaştırmaları Duncan testi ile yapılırken, *in vitro* çalışmada Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. *Polygonum cognatum* Meissn. ve *Paeonia mascula* L.'den Elde Edilen Ekstrelerin α -Glukozidaz Enzim İnhibitör Etki Çalışmalarına Ait Veriler

Bitkilerde etkiden sorumlu bileşiklerin tespiti ve sonrasında saflaştırma işlemlerinin yürütülebilmesi için bitkilerin toprak üstü kısımlarından hazırlanan % 70'lik metanol ekstralarının ve farklı polariteye sahip alt ekstraların α -glukozidaz enzim inhibitör etki çalışmaları tamamlanmış ve en yüksek etkiye sahip ekstralar belirlenmiştir. α -Glukozidaz enzim inhibisyonu deneyi için konsantrasyon aralığı 1-5000 $\mu\text{g/mL}$ olarak belirlenmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Akarbozun konsantrasyon/% inhibisyon grafiği

4.1.1. *Polygonum cognatum* Meissn.'den Elde Edilen Ekstrelerin α -Glukozidaz Enzim İnhibitör Etki Çalışmalarına Ait Veriler

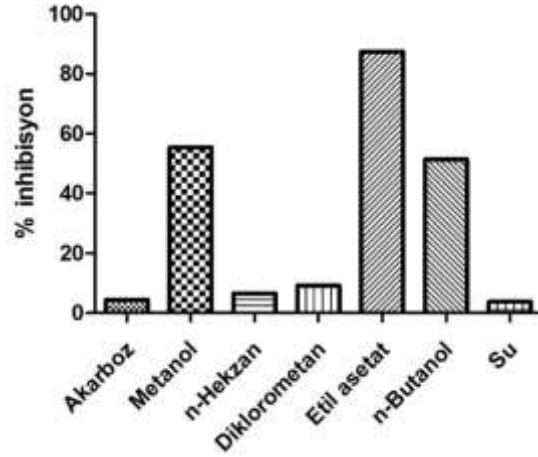
Polygonum cognatum bitki ekstraları ve standart madde akarbozun α -glukozidaz enzim % inhibisyonu ve IC₅₀ değerleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de sunulmuştur. Ayrıca her bir ekstrenin α -glukozidaz inhibitör etki (%) grafiği ve konsantrasyon/% inhibisyon grafikleri Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.1. *P. cognatum* ekstrelerinin α -glukozidaz enzim % inhibisyon değerleri

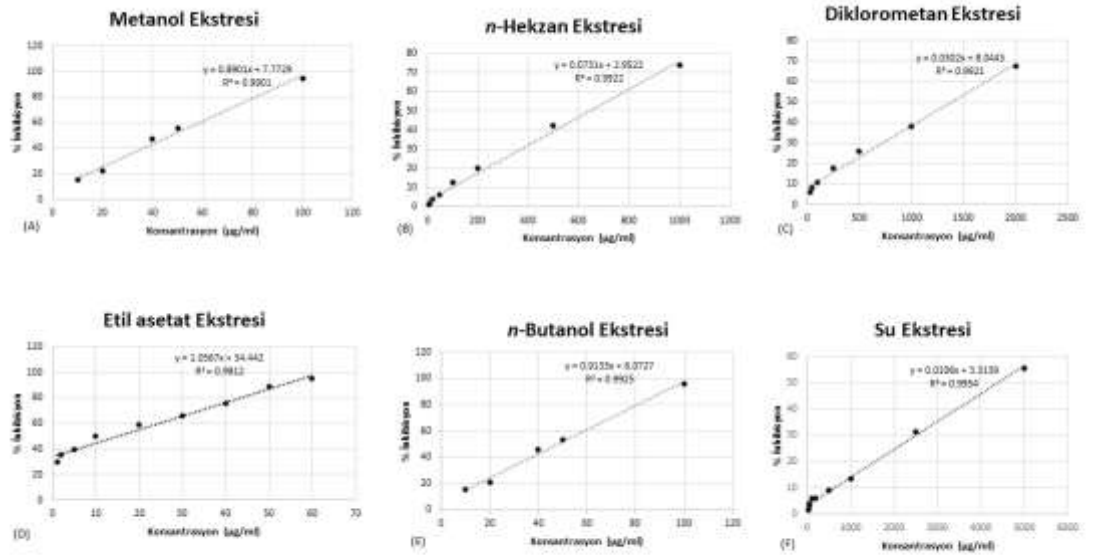
Kons. ($\mu\text{g/mL}$)	Akarboz	Etil asetat	Metanol	<i>n</i> -Butanol	<i>n</i> -Hekzan	Diklorometan	Su
5000	65.81	96.07	95.26	95.74	-	-	55.57
2500	37.45	-	95.14	95.84	-	-	31.42
2000	29.09	95.95	-	-	-	67.47	-
1000	18.39	95.86	95.02	95.74	73.93	38.33	-
500	11.69	95.63	94.99	95.79	42.38	26.12	13.55
300	7.98	-	94.85	96.19	-	-	9.13
250	7.69	-	-	-	-	17.61	-
200	7.25	95.40	94.812	96.83	20.09	14.09	6.07
125	6.29	-	-	-	-	-	-
100	6.28	95.29	94.63	95.93	12.61	10.94	5.92
90	4.70	-	-	-	-	-	6.42
80	4.57	-	-	-	-	-	-
75	5.97	95.17	-	-	-	-	-
60	4.31	95.01	-	-	-	-	-
50	4.44	89.09	55.28	53.38	6.29	8.25	3.83
40	4.94	75.95	46.96	46.08	-	-	2.86
30	4.95	66.03	-	-	-	-	1.43
25	3.85	-	-	-	-	6.12	1.03
20	3.69	59.10	22.17	20.60	3.78	0.59	0.17
12.5	1.90	-	-	-	-	-	-
10	1.78	50.17	15.64	15.29	1.39	0.25	0.09
8	3.40	-	-	-	-	-	-
6	1.62	-	-	-	-	-	-
5	1.39	39.45	-	-	0.94	-	-
2	2.03	35.57	-	-	-	-	-
1.8	2.99	-	-	-	-	-	-
1.6	3.38	-	-	-	-	-	-
1.4	3.58	-	-	-	-	-	-
1.2	3.58	-	-	-	-	-	-
1	1.2	29.98	-	-	-	-	-

Tablo 4.2. *P. cognatum* ekstrelerinin α -glukozidaz enzim inhibisyon IC_{50} değerleri

Ekstreler	IC_{50} Değeri ($\mu\text{g/mL}$)
Etil asetat	14.72 ± 0.01
Metanol	47.44 ± 0.02
<i>n</i>-Butanol	48.09 ± 0.02
<i>n</i> -Hekzan	643.61 ± 0.10
Diklorometan	1389.26 ± 10.00
Su	4404.35 ± 4.94
Akarboz	3651.19 ± 10.05



Şekil 4.2. *P. cognatum*'dan hazırlanan ekstrelerin ve standart bileşiğin α -glukozidaz inhibitör etki (%) grafikleri



Şekil 4.3. *P. cognatum*'dan elde edilen ekstrelerin (A. Metanol, B. n-Hekzan, C. Diklorometan, D. Etil asetat, E. n-Butanol, F. Su) konsantrasyona karşı α -glukozidaz enzim inhibisyonu (%) grafikleri

P. cognatum'un herbasından elde edilen ana ve alt ekstreler üzerinde yapılan α -glukozidaz inhibitör aktivite çalışmalarının sonuçları akarboz ($IC_{50} = 3651.19 \mu g/mL$) ile kıyaslandığında en etkili alt ekstre $14.72 \mu g/mL$ IC_{50} değerine sahip olan etil asetat ekstresi olarak belirlenmiştir. Etil asetatından sonra en etkili alt ekstre $48.09 \mu g/mL$ IC_{50} değeriyle n-butanol ekstresidir. Etkili bileşikler elde etmek için saflaştırma çalışmalarının bu iki ekstrede yapılmasına karar verilmiştir.

4.1.2. *Paeonia mascula* L.'dan Elde Edilen Ekstrelerin α -Glukozidaz Enzim

İnhibitör Etki Çalışmalarına Ait Veriler

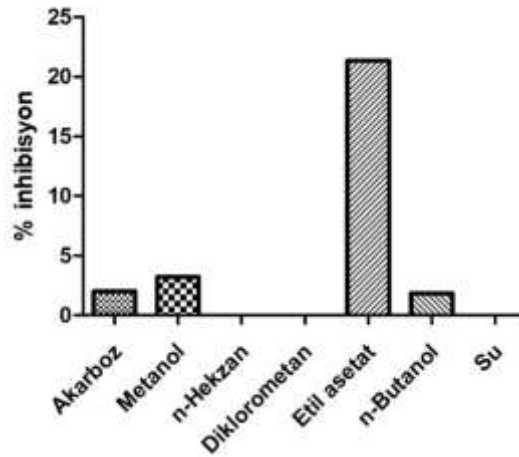
Paeonia mascula bitki ekstreleri ve referans madde olan akarbozun α -glukozidaz enzim % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri Tablo 4.3 ve Tablo 4.4'te sunulmuştur. Ayrıca her bir ekstrenin α -glukozidaz inhibitör etki (%) grafiği ve konsantrasyon/% inhibisyon grafikleri sırasıyla Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.3. *P. mascula* ekstrelerinin α -glukozidaz enzim % inhibisyon değerleri

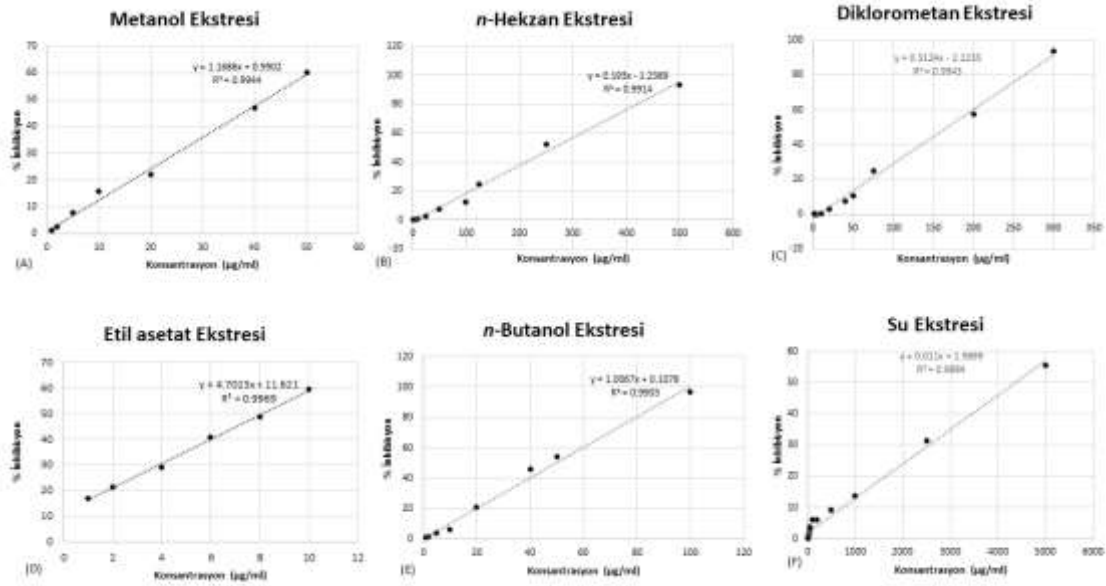
Kons. (μ g/mL)	Akarboz	Etil asetat	Metanol	<i>n</i> -Butanol	<i>n</i> -Hekzan	Diklorometan	Su
5000	65.81	97.58	47.99	96.84	-	-	55.57
2500	37.45	96.73	84.42	95.29	-	-	31.42
2000	29.09	96.39	-	96.96	96.52	96.85	42.87
1000	18.39	96.54	92.10	95.35	95.99	95.96	13.56
500	11.69	96.76	82.29	95.76	93.40	89.41	9.13
300	7.98	95.04	93.44	93.13	-	93.41	-
250	7.69	95.27	-	-	52.33	-	-
200	7.25	93.33	96.15	96.96	57.33	57.33	6.07
125	6.29	93.29	-	-	24.96	-	-
100	6.28	94.52	94.19	96.93	12.27	58.94	5.96
90	4.70	93.56	-	-	-	-	-
80	4.57	92.44	-	-	-	-	-
75	5.97	94.42	-	-	-	24.96	-
60	4.31	94.52	-	-	-	-	-
50	4.44	93.19	60.28	54.38	7.31	10.62	3.83
40	4.94	91.54	46.96	46.09	-	7.51	2.86
30	4.95	89.33	-	-	-	-	1.43
25	3.85	80.48	-	-	2.77	-	-
20	3.69	85.39	22.17	20.61	2.97	2.85	1.05
12.5	1.90	88.36	-	-	-	-	-
10	1.78	59.36	15.65	6.29	0.48	0.48	-
8	3.40	48.47	-	-	-	-	-
6	1.62	40.46	-	-	-	-	-
5	1.39	28.92	7.78	3.78	0.05	-	-
2	2.03	21.37	2.56	1.39	-	-	-
1.8	2.99	-	-	-	-	-	-
1.6	3.38	-	-	-	-	-	-
1.4	3.58	-	-	-	-	-	-
1.2	3.58	-	-	-	-	-	-
1	1.2	16.92	1.11	0.94	-	-	-

Tablo 4.4. *P. mascula* ekstralarının α -glukozidaz enzim inhibisyon IC_{50} değerleri

Ekstreler	IC_{50} Değeri ($\mu\text{g/mL}$)
Etil asetat	8.16 ± 0.08
Metanol	41.94 ± 1.02
<i>n</i>-Butanol	49.56 ± 0.88
<i>n</i> -Hekzan	265.48 ± 0.95
Diklorometan	167.169 ± 1.22
Su	4364.55 ± 5.77
Akarboz	3651.19 ± 10.05



Şekil 4.4. *P. mascula*'dan hazırlanan ekstraların ve standart bileşiğin α -glukozidaz inhibitör etki (%) grafiği



Şekil 4.5. *P. mascula*'dan elde edilen ekstrelerin (A. Metanol, B. *n*-Hekzan, C. Diklorometan, D. Etil asetat, E. *n*-Butanol, F. Su) konsantrasyona karşı α -glukozidaz enzim inhibisyonu (%) grafikleri

P. mascula'nın herbasından elde edilen ana ve alt ekstreler üzerinde yapılan α -glukozidaz inhibitör aktivite çalışmalarının sonuçları akarboz ($\text{IC}_{50} = 3651.19 \mu\text{g/mL}$) ile kıyaslandığında en aktif alt ekstre $8.16 \mu\text{g/mL}$ IC_{50} değerine sahip olan etil asetat ekstresi olarak belirlenmiştir. Etil asetatından sonra en aktif alt ekstre $49.56 \mu\text{g/mL}$ IC_{50} değeriyle *n*-butanol ekstresidir. Etkili bileşikler elde etmek için saflaştırma çalışmalarının bu iki ekstrede yapılmasına karar verilmiştir.

4.2. *In vivo* Antidiyabetik Etki Sonuçları

4.2.1. *Polygonum cognatum*'dan Elde Edilen Ekstrelerin *in vivo* Antidiyabetik Etki Çalışmalarına Ait Veriler

4.2.1.1. Vücut Ağırlığı Değişimi

Sağlıklı grubundaki hayvanların vücut ağırlıkları artarken, diyabetli, referans madde ve ekstre verilen diyabetli hayvanların vücut ağırlıkları azalmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. *Polygonum cognatum*'dan elde edilen ekstrelerin uygulandığı diyabetik sıçanlardaki ağırlık değişimleri

GRUPLAR	İlk tartım	1 hafta sonra	Son tartım
SAĞLIKLI	243±19	247±19	248±15
DM	271±44	237±32	210±25
DM+AKB	275±25	248±41	230±33
DM+PC-E1-DD	222±22	200±19	182±15
DM+PC-E2-DD	234±24	211±23	185±23
DM+PC-E3-DD	243±31	222±21	203±19
DM+PC-E4-DD	249±34	231±30	217±27
DM+PC-E5-DD	260±30	225±26	194±16
DM+PC-E6-DD	256±32	236±30	214±18
DM+PC-E1-YD	281±36	258±30	234±16
DM+PC-E2-YD	289±35	248±27	221±20
DM+PC-E3-YD	297±28	255±10	222±6
DM+PC-E4-YD	313±37	288±35	262±32
DM+PC-E5-YD	310±27	274±28	252±11
DM+PC-E6-YD	316±24	260±28	230±17

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PC: *Polygonum cognatum*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), $p<0.05$

4.2.1.2. Grupların Glukoz Değerleri

Normal, glukoz-hiperglisemik ve diyabetik sıçanlardan elde edilen veriler Tablo 4.6-4.9'da gösterilmiştir. *Polygonum cognatum*'un % 70'lik metanol ekstresi ve bu ekstreden elde edilen farklı polaritedeki alt ekstreler sağlıklı sıçanlara uygulandığında önemli bir etki gözlenmemiştir. Referans olarak kullanılan akarboz ve ekstreler sağlıklı hayvanlarda hipoglisemiye neden olmamıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. *P. cognatum*'dan elde edilen ekstrelerin sağlıklı sıçanlar üzerindeki kan glukoz ölçümüne etkisi

GRUPLAR	30. DK	60. DK
SAĞLIKLI	68.50±7.23	72.75±6.85
AKB	65.75±2.99	68.50±6.45
PC-E1-DD	67.00±8.29	63.50±6.24
PC-E2-DD	69.25±9.74	77.25±16.86
PC-E3-DD	71.00±8.68	76.00±8.83
PC-E4-DD	65.00±2.16	68.50±7.05
PC-E5-DD	62.25±2.22	70.75±11.62
PC-E6-DD	55.25±5.38	67.50±10.85
PC-E1-YD	69.00±8.29	75.50±7.55
PC-E2-YD	62.25±7.54	63.00±4.83
PC-E3-YD	67.00±11.40	69.00±8.04
PC-E4-YD	59.75±8.18	67.25±7.68
PC-E5-YD	57.75±6.40	74.50±13.87
PC-E6-YD	53.50±6.14	65.75±11.12

AKB: Akarboz, PC: *P. cognatum*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), $p<0.05$

Hipoglisemi testinin ardından glukoz çözeltisi normal sıçanlara yüklenip, 240 dakika boyunca farklı zamanlarda kan glukoz seviyesi ölçülmüştür. PC-E4-YD verilen sıçanların kan glukoz seviyeleri (60.00±7.16 mg/dL) hem diğer ekstre verilenlerden hem de akarboz (60.50±9.33 mg/dL) verilen gruptan düşük çıkmıştır. Sağlıklı grubundaki sıçanlara saf su uygulanmıştır. Tüm veriler Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. *P. cognatum*'dan elde edilen ekstrelerin 2 g/kg glukoz yüklü hiperglisemik (OGTT) sıçanlardaki kan şekeri düzeylerine etkisi

GRUPLAR	30. DK	60. DK	90. DK	120. DK	240. DK
SAĞLIKLI	92.00±12.96	106.75±11.70	91.75±10.37	76.25±50.6	74.00±4.97
AKB	103.75±7.93	96.25±11.59	82.50±9.88	62.25±9.81	60.50±9.33
PC-E1-DD	92.75±13.72	90.00±12.14	77.25±10.44	63.75±9.22	61.75±9.22
PC-E2-DD	105.25±15.95	105.75±12.71	90.75±11.00	73.25±12.20	71.00±11.75
PC-E3-DD	93.75±14.50	97.75±11.35	84.25±9.64	74.75±8.88	72.50±8.58
PC-E4-DD	89.25±16.92	91.25±11.32	78.25±9.50	72.00±9.56	69.75±9.29
PC-E5-DD	95.25±9.11	98.50±18.43	84.75±16.07	73.50±11.47	71.25±11.00
PC-E6-DD	113.25±23.96	105.00±20.05	90.25±17.42	73.25±15.69	71.00±15.21
PC-E1-YD	108.75±9.74	100.00±6.68	86.25±5.74	72.25±9.74	70.00±9.63
PC-E2-YD	78.25±11.44	85.75±9.74	73.75±8.34	60.25±13.60	58.50±13.28
PC-E3-YD	93.50±14.27	98.75±5.91	84.75±5.19	70.25±6.90	68.00±6.78
PC-E4-YD	106.50±32.75	98.75±18.23	84.75±15.52	62.25±7.50	60.00±7.16
PC-E5-YD	94.00±13.49	97.00±27.13	82.25±24.02	62.00±4.69	60.00±4.69
PC-E6-YD	114.50±22.83	94.25±14.89	81.00±12.68	59.75±8.06	57.75±8.06

AKB: Akarboz, PC: *Polygonum cognatum*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), p<0.05

4.2.1.3. *Polygonum cognatum* Ekstrelerinin Diyabetik Hayvanlarda Hipoglisemik Etkileri

Diyabet indüklenen sıçanlarda bitki ekstreleri distile su ile karıştırılıp belirlenen (250-500 mg/kg) dozlarda oral olarak uygulanmıştır. Ekstrelerin ve referans maddenin akut hipoglisemik etkilerine bakıldığında DM+AKB grubunda 240. dakikada yapılan ölçümde % 28.72 inhibisyon gözlenmiştir (250.67±15.51 mg/dL). Buna en yakın sonuç DM+PC-E4-YD grubunda görülmüştür. Bu grupta 240. dakikada yapılan ölçümde %

11.85 inhibisyon tespit edilmiştir (310.00±23.66 mg/dL). DM+PC-E1, DM+PC-E2 ve DM+PC-E4 gruplarında doza bağlı etki tespit edildiği Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. *Polygonum cognatum* ekstrelerinin diyabetik sıçanlardaki akut hipoglisemik etkileri

GRUPLAR	Kan glukoz konsantrasyonu ±SD (% İnhibisyon)				
	0. DK	30. DK	60. DK	120. DK	240. DK
SAĞLIKLI	93.50±7.58	98.50±6.19	91.50±9.27	84.17±6.85	81.67±7.42
DM	372.50±45.72	326.60±46.19	328.40±63.54	355.67±32.73	351.67±39.20
DM+AKB	340.17±32.71	322.00±20.74	299.00±16.47	269.83±24.77 (%24.13)	250.67±15.51 (% 28.72)
DM+PC-E1-DD	365.83±29.80	359.17±23.55	352.83±9.02	346.00±18.68	340.17±17.41
DM+PC-E2-DD	374.00±15.65	369.83±23.58	361.67±27.33	357.50±19.17	348.33±21.13
DM+PC-E3-DD	335.00±45.35	316.00±40.32	352.50±40.61	344.00±36.70	346.17±28.32
DM+PC-E4-DD	366.17±18.06	355.00±23.15	340.83±23.54	317.67±20.61 (%10.68)	311.33±28.08 (%11.47)
DM+PC-E5-DD	396.00±36.07	373.17±22.58	382.00±44.98	375.33±31.12	398.17±12.69
DM+PC-E6-DD	353.50±44.88	365.33±68.51	343.17±68.17	359.67±49.97	366.33±24.51
DM+PC-E1-YD	382.50±23.64	376.83±15.38	366.17±20.67	346.33±26.30	339.83±22.40
DM+PC-E2-YD	372.17±29.76	361.33±32.89	350.67±19.53	340.83±12.42	334.17±22.00
DM+PC-E3-YD	320.17±31.28	342.17±41.68	358.67±56.10	348.17±30.29	338.00±26.30
DM+PC-E4-YD	378.17±27.35	360.67±22.99	337.17±16.76	317.67±21.67 (%10.68)	310.00±23.66 (%11.85)
DM+PC-E5-YD	344.67±34.21	353.83±16.73	336.83±41.82	340.00±18.15	337.33±31.89
DM+PC-E6-YD	351.67±26.14	326.67±25.54	354.17±38.32	319.83±21.61	349.17±41.20

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PC: *P. cognatum*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), p <0.05, * %10’den düşük inhibisyon değerleri gösterilmemiştir.

STZ ile diyabet indüklenen sıçanlara test örnekleri 10 gün boyunca belirlenen dozlarda (250-500 mg/kg) oral yolla uygulanıp, 1, 3, 5, 7 ve 9. günlerde sıçanların açlık kan şekerleri ve vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Buna göre DM+AKB grubunda 9. günde % 46.62 inhibisyon görülmüştür (206.50±14.27 mg/dL). Buna en yakın sonuç DM+PC-E4-YD grubunda görülmüştür. Bu grupta 9. günde % 22.58 inhibisyon gözlenmiştir

(299.50±39.40 mg/dL). DM+PC-E1, DM+PC-E2 ve DM+PC-E4 gruplarında doza bağlı etki tespit edildiği Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. *P. cognatum* ekstrelerinin diyabetik sıçanlarda subakut hipoglisemik etkileri

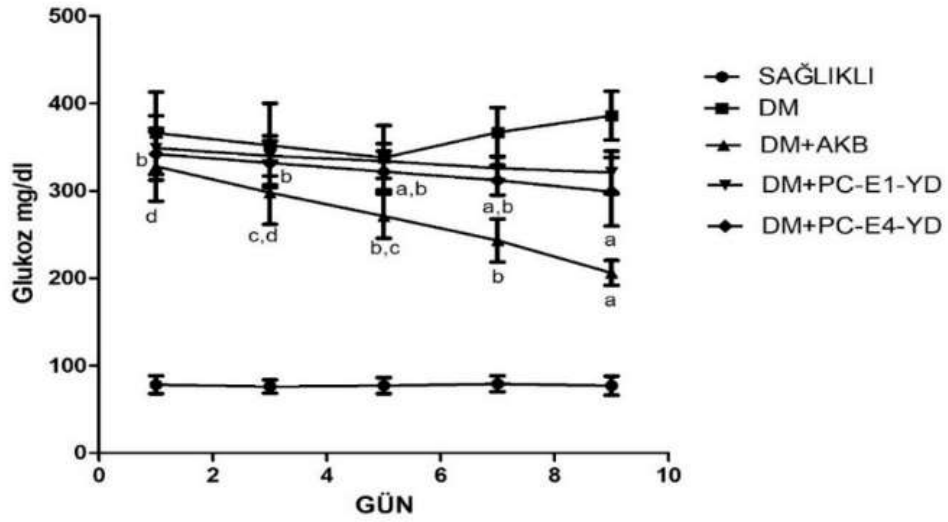
GRUPLAR	Kan glukoz konsantrasyonu ±SD (% İnhibisyon*)				
	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	9. gün
SAĞLIKLI	78.00±10.14	76.50±7.71	77.67±9.31	79.00±9.08	77.17±10.98
DM	366.17±47.11	352.33±47.97	338.17±36.71	367.17±28.02	386.83±27.97
DM+AKB	328.50±39.64	298.00±36.34	271.50±25.26	243.50±24.70	206.50±14.27
	(%10.29)	(%15.42)	(%19.72)	(% 33.68)	(% 46.62)
DM+PC-E1-DD	343.83±31.62	340.50±22.57	334.50±26.84	324.50±13.10	324.17±17.03
				(% 11.62)	(% 16.19)
DM+PC-E2-DD	342.17±26.03	340.33±28.00	336.33±22.72	331.17±13.88	327.50±20.73
					(% 15.34)
DM+PC-E3-DD	357.17±48.23	358.83±25.65	356.17±25.04	360.67±27.62	357.50±24.66
DM+PC-E4-DD	355.50±38.25	350.67±14.61	339.67±21.83	331.17±24.81	317.33±16.29
					(% 17.97)
DM+PC-E5-DD	359.50±60.29	360.83±43.65	362.33±32.19	365.17±41.62	361.50±42.31
DM+PC-E6-DD	352.17±45.79	363.33±32.71	361.00±33.33	355.33±33.56	351.67±30.42
DM+PC-E1-YD	349.17±36.67	340.33±22.90	334.00±19.76	326.67±13.35	321.00±24.36
				(% 11.03)	(% 17.02)
DM+PC-E2-YD	345.50±29.03	341.33±30.01	334.33±33.95	329.50±31.75	324.67±39.40
				(% 10.26)	(% 16.07)
DM+PC-E3-YD	321.83±28.53	325.83±64.17	323.83±51.93	332.50±23.36	329.67±25.22
					(%14.78)

Tablo 4.9. (Devam)

GRUPLAR	Kan glukoz konsantrasyonu $\pm$ SD (% İnhibisyon*)				
	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	9. gün
DM+PC-E4-YD	342.83 $\pm$ 29.59	332.00 $\pm$ 25.20	322.00 $\pm$ 23.47	312.17 $\pm$ 17.05 (% 14.99)	299.50 $\pm$ 39.40 (% 22.58)
DM+PC-E5-YD	343.17 $\pm$ 35.50	336.67 $\pm$ 42.46	339.67 $\pm$ 33.68	338.33 $\pm$ 26.17	343.50 $\pm$ 27.91 (%11.20)
DM+PC-E6-YD	346.67 $\pm$ 20.82	344.50 $\pm$ 52.39	345.83 $\pm$ 21.90	344.67 $\pm$ 24.59	346.33 $\pm$ 32.87 (%10.46)

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PC: *P. cognatum*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), $p < 0.05$, * %10'dan düşük inhibisyon değerleri gösterilmemiştir.

Sağlıklı, DM, DM+AKB, DM+PC-E1-YD ve DM+PC-E4-YD gruplarındaki çalışma süresince ölçülen açlık kan glukoz değerleri Şekil 4.6'da gösterilmiştir. Şekil 4.6'da aynı harfler aynı grup içinde günler arasında istatistiksel olarak fark olmadığını gösterirken, farklı harfler One-way ANOVA ve post-hoc Duncan testine göre grup içi günler arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$). Sonuçlar ortalama $\pm$ SD ve birimi mg/dL'dir. N=6. Sağlıklı, DM ve DM+PC-E1-YD gruplarındaki açlık kan glukoz değerleri grup içi karşılaştırıldığında günler arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir. DM+AKB grubundaki açlık kan glukoz değerleri grup içi karşılaştırıldığında 1. gün ölçümü, 5, 7 ve 9. gün ölçümleri ve benzer şekilde 9. gün ölçümü ile diğer ölçümler arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p < 0.05$). DM+PC-E4-YD grubundaki açlık kan glukoz değerleri grup içi karşılaştırıldığında 1. gün ölçümü ile 3, 5, 7. gün ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmezken; 1. gün ölçümü ile 9. gün ölçümü arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p < 0.05$).



Şekil 4.6. *P. cognatum* E1-YD ve E4-YD ekstralarının diyabetik sıçanlarda günlere göre subakut açlık kan glukoz değerleri

P. cognatum'un herbasından elde edilen ana ve alt ekstralar kullanılarak 9. günde yapılan *in vivo* subakut antidiyabetik aktivite çalışmalarının sonuçları akarboz (% 46.62) ile kıyaslandığında % 22.58 inhibisyon değeri ile en aktif alt ekstrenin etil asetat (299.50 ± 39.40 mg/dL), ikinci en aktif alt ekstrenin % 17.02 inhibisyon ile *n*-butanol (321.00 ± 24.36 mg/dL) olduğu gözlenmiştir. Hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmada aktif olan bu iki ekstreten saflaştırma çalışmalarının yapılmasına karar verilmiştir.

4.2.2. *Paeonia mascula* L.'den Elde Edilen Ekstrelerin *in vivo* Antidiyabetik Etki Çalışmalarına Ait Veriler

4.2.2.1. Vücut Ağırlığı Değişimi

Sağlıklı grubundaki hayvanların vücut ağırlıkları artarken, diyabetli, referans madde ve ekstre verilen diyabetli hayvanların vücut ağırlıkları azalmıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. *Paeonia mascula*'dan elde edilen ekstrelerin diyabetik hayvanlarda ağırlık değişimleri üzerine etkisi

GRUPLAR	İlk tartım	1 hafta sonra	Son tartım
SAĞLIKLI	243±19	247±19	246±10
DM	271±44	236±36	210±33
DM+AKB	275±28	238±30	226±42
DM+PM-E1-DD	267±28	242±29	224±31
DM+PM-E2-DD	262±10	223±29	207±25
DM+PM-E3-DD	268±4	218±9	201±12
DM+PM-E4-DD	270±14	230±15	203±20
DM+PM-E5-DD	270±18	224±9	194±10
DM+PM-E6-DD	268±23	211±30	184±16
DM+PM-E1-YD	270±28	225±22	195±27
DM+PM-E2-YD	269±33	233±34	205±24
DM+PM-E3-YD	272±36	245±31	218±26
DM+PM-E4-YD	277±43	225±33	211±39
DM+PM-E5-YD	275±38	231±29	209±29
DM+PM-E6-YD	270±32	237±24	210±14

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PM: *P. mascula*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), $p<0.05$

4.2.2.2. Grupların Glukoz Değerleri

Normal, glukoz-hiperglisemik ve diyabetik sıçanlardan elde edilen veriler Tablo 4.11-4.14'de gösterilmiştir. *Paeonia mascula*'nın % 70'lik metanol ekstresi ve bu ekstreden elde edilen farklı polaritedeki alt ekstreler sağlıklı sıçanlara uygulandığında önemli bir etki gözlenmemiştir. Referans olarak kullanılan akarboz ve ekstreler sağlıklı hayvanlarda hipoglisemiye neden olmamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. *P. mascula*'dan elde edilen ekstrelerin normal sıçanlar üzerindeki kan glukoz ölçümüne etkisi

GRUPLAR	30. DK	60. DK
SAĞLIKLI	77.25±7.63	80.25±6.65
AKB	70.50±3.87	75.00±5.48
PM-E1-DD	70.25±8.77	66.75±6.60
PM-E2-DD	73.00±10.23	81.00±17.80
PM-E3-DD	74.75±9.11	79.75±9.25
PM-E4-DD	68.00±2.16	72.00±7.53
PM-E5-DD	65.25±2.22	74.50±11.90
PM-E6-DD	58.25±5.38	70.75±11.32
PM-E1-YD	74.75±9.98	79.25±7.89
PM-E2-YD	65.50±7.94	66.00±4.83
PM-E3-YD	70.50±11.90	72.50±8.58
PM-E4-YD	62.50±8.66	71.00±8.16
PM-E5-YD	60.75±6.40	78.00±14.45
PM-E6-YD	53.75±4.11	70.00±10.42

AKB: Akarboz, PM: *P. mascula*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), $p<0.05$

Hipoglisemi testinin ardından glukoz çözeltisi normal sıçanlara yüklenip, iki farklı dozda ayarlanan (250 mg/kg ve 500 mg/kg) ekstreler sıçanlara verilmiştir. 240 dakika boyunca farklı zamanlarda kan glukoz seviyesi ölçülmüştür. Sağlıklı grubundaki ratlara saf su uygulanmıştır. Tüm veriler Tablo 4.12'de sunulmuştur.

Tablo 4.12. *P. mascula*'dan elde edilen ekstrelerin 2 g/kg glukoz yüklü hiperglisemik (OGTT) sıçanlarda kan şekeri düzeylerine etkisi

GRUPLAR	30. DK	60. DK	90. DK	120. DK	240. DK
SAĞLIKLI	103.50±12.15	115.50±13.89	100.25±12.01	79.75±6.65	76.50±6.56
AKB	112.75±7.85	103.50±11.73	90.00±10.03	68.25±9.18	65.50±8.70
PM-E1-DD	97.25±14.29	94.75±12.50	82.50±11.27	67.00±9.49	64.25±9.03
PM-E2-DD	111.00±16.87	111.25±13.28	96.75±11.59	78.25±15.46	75.00±14.99
PM-E3-DD	98.75±15.28	102.50±11.85	89.25±10.37	86.50±9.47	83.00±9.02
PM-E4-DD	94.50±17.02	95.75±11.87	83.25±10.59	75.75±9.74	72.25±10.50
PM-E5-DD	100.25±9.11	103.25±19.38	89.75±16.76	80.25±10.59	76.75±10.34
PM-E6-DD	118.75±25.25	110.25±20.97	95.75±17.86	77.50±15.42	74.25±14.93
PM-E1-YD	114.25±10.28	105.25±7.14	91.50±6.19	77.00±11.40	74.25±10.94
PM-E2-YD	75.00±12.36	90.00±10.23	78.25±8.77	63.75±14.41	60.50±14.27
PM-E3-YD	96.00±17.34	103.75±5.91	90.25±4.92	76.50±10.63	73.50±9.81
PM-E4-YD	112.00±33.99	103.75±18.98	90.50±24.83	68.00±5.48	65.25±5.06
PM-E5-YD	98.50±14.06	102.00±28.51	88.50±24.83	68.25±2.63	64.50±3.42
PM-E6-YD	115.00±29.34	103.75±10.90	90.25±9.64	60.75±6.08	58.50±5.80

AKB: Akarboz, PM: *P. mascula*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), p<0.05

4.2.2.3. *Paeonia mascula* Ekstrelerinin Diyabetik Hayvanlarda Hipoglisemik Etkileri

Diyabet indüklenen sıçanlarda bitki ekstreleri distile su ile karıştırılıp belirlenen (250-500 mg/kg) dozlarda oral olarak uygulanmıştır. Ekstrelerin ve referans maddenin akut hipoglisemik etkilerine bakıldığında DM+AKB grubunda 240. dakikada % 22.94 inhibisyon görülmüştür (282.17±12.09 mg/dL). Buna en yakın sonuç DM+PM-E4-DD grubunda görülmektedir. Bu grupta 240. dakikada yapılan ölçümde % 18.02 inhibisyon tespit edilmiştir (300.17±28.00 mg/dL). Sonuçlar Tablo 4.13'te gösterilmiştir.

Tablo 4.13. *Paeonia maseula* ekstrelerinin diyabetik sıçanlarda akut hipoglisemik etkileri

GRUPLAR	Kan glukoz konsantrasyonu $\pm$ SD (% İnhibisyon*)				
	0. DK	30. DK	60. DK	120. DK	240. DK
SAĞLIKLI	83.00 $\pm$ 9.12	79.67 $\pm$ 10.98	78.67 $\pm$ 6.98	74.17 $\pm$ 8.38	72.67 $\pm$ 5.65
DM	381.83 $\pm$ 37.88	370.17 $\pm$ 24.73	390.33 $\pm$ 27.32	372.67 $\pm$ 30.16	366.17 $\pm$ 20.20
DM+AKB	374.33$\pm$29.51	351.83$\pm$25.58	333.00$\pm$16.10	311.67$\pm$19.41	282.17$\pm$12.09
			(% 14.69)	(% 16.37)	(% 22.94)
DM+PM-E1-DD	386.33$\pm$26.94	372.50$\pm$26.79	357.50$\pm$33.43	344.17$\pm$15.63	333.83$\pm$12.42
DM+PM-E2-DD	396.00$\pm$27.08	380.67$\pm$16.92	364.33$\pm$30.40	334.17$\pm$27.92	344.17$\pm$18.55
				(% 10.33)	
DM+PM-E3-DD	392.33 $\pm$ 40.70	390.50 $\pm$ 51.04	388.83 $\pm$ 30.17	382.17 $\pm$ 37.73	379.50 $\pm$ 34.86
DM+PM-E4-DD	368.17$\pm$34.91	354.17$\pm$18.28	340.17$\pm$26.23	318.67$\pm$21.42	300.17$\pm$28.00
			(% 12.82)	(% 14.49)	(% 18.02)
DM+PM-E5-DD	391.50 $\pm$ 32.14	384.00 $\pm$ 40.53	390.17 $\pm$ 22.74	387.00 $\pm$ 40.89	383.00 $\pm$ 38.34
DM+PM-E6-DD	367.00 $\pm$ 34.91	358.67 $\pm$ 26.39	364.00 $\pm$ 30.29	363.83 $\pm$ 35.98	368.00 $\pm$ 36.23
DM+PM-E1-YD	430.83$\pm$44.47	411.50$\pm$23.41	391.67$\pm$23.64	371.67$\pm$19.15	361.00$\pm$18.35
DM+PM-E2-YD	373.83$\pm$34.11	361.50$\pm$28.88	348.83$\pm$36.54	330.33$\pm$36.09	315.83$\pm$18.00
				(%11.36)	(% 13.75)
DM+PM-E3-YD	424.67 $\pm$ 33.77	418.00 $\pm$ 23.36	410.17 $\pm$ 27.72	411.00 $\pm$ 38.02	422.83 $\pm$ 31.81
DM+PM-E4-YD	430.17$\pm$27.15	403.17$\pm$27.97	380.00$\pm$28.28	357.67$\pm$15.34	343.33$\pm$25.63
DM+PM-E5-YD	333.83 $\pm$ 21.43	335.00 $\pm$ 22.88	330.50 $\pm$ 26.34	327.17 $\pm$ 24.21	330.83 $\pm$ 35.41
DM+PM-E6-YD	358.50 $\pm$ 21.80	344.00 $\pm$ 36.75	370.50 $\pm$ 30.35	347.00 $\pm$ 35.55	343.83 $\pm$ 32.41

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PM: *P. maseula*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), $p < 0.05$, * %10'dan düşük inhibisyon değerleri gösterilmemiştir.

STZ ile diyabet indüklenen sıçanlara 10 gün boyunca test örnekleri belirlenen dozlarda (250-500 mg/kg) oral yolla uygulanıp, 1, 3, 5, 7 ve 9. günlerde sıçanların açlık kan şekerleri ve vücut ağırlıkları ölçülmüştür. Buna göre DM+AKB grubunda 9. günde % 41.68 inhibisyon görülmüştür (213.17 $\pm$ 17.13mg/dL). DM+PM-E4-DD ve DM+PM-E4-YD verilen gruplarda 9. günde sırasıyla % 43.78 ve % 49.70 inhibisyon gözlenmiş olup (205.50 $\pm$ 31.83 mg/dL, 183.83 $\pm$ 37.08 mg/dL), bu değerlerin DM+AKB grubundaki inhibisyondan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.14'te gösterilmiştir.

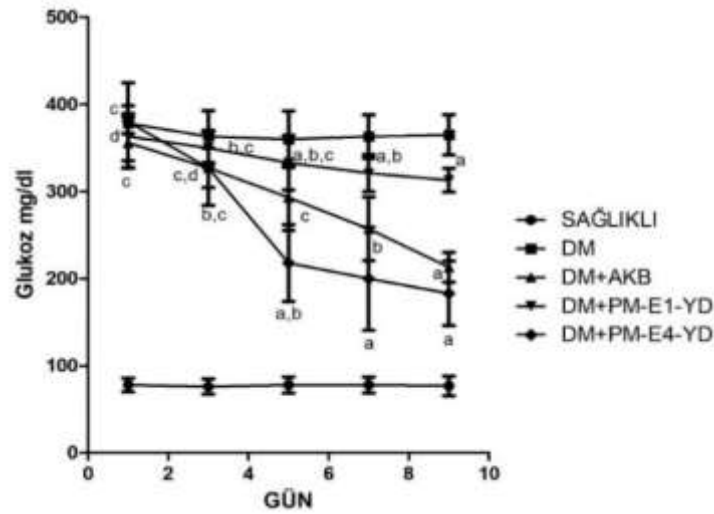
Tablo 4.14. *P. mascula* ekstrelerinin diyabetik sıçanlarda subakut hipoglisemik etkileri

GRUPLAR	Kan glukoz konsantrasyonu $\pm$ SD (% İnhibisyon*)				
	1. gün	3. gün	5. gün	7. gün	9. gün
SAĞLIKLI	78.67 $\pm$ 7.94	76.83 $\pm$ 8.89	78.17 $\pm$ 9.37	78.83 $\pm$ 9.04	77.33 $\pm$ 11.34
DM	378.17 $\pm$ 11.51	363.00 $\pm$ 29.67	360.83 $\pm$ 32.33	363.17 $\pm$ 24.93	365.50 $\pm$ 23.15
DM+AKB	356.83 $\pm$ 29.16	327.17 $\pm$ 22.61	293.33 $\pm$ 37.85 (% 18.71)	257.33 $\pm$ 36.48 (% 29.14)	213.17 $\pm$ 17.13 (% 41.68)
DM+PM-E1-DD	341.33 $\pm$ 58.80	340.50 $\pm$ 40.27	331.33 $\pm$ 24.57	314.17 $\pm$ 26.07 (% 13.49)	307.17 $\pm$ 18.69 (% 15.87)
DM+PM-E2-DD	352.83 $\pm$ 44.99	348.33 $\pm$ 34.67	341.67 $\pm$ 26.83	333.50 $\pm$ 45.77	321.17 $\pm$ 24.51 (% 12.13)
DM+PM-E3-DD	344.50 $\pm$ 45.88	349.00 $\pm$ 33.91	345.33 $\pm$ 88.76	348.33 $\pm$ 42.09	346.17 $\pm$ 44.14
DM+PM-E4-DD	350.00 $\pm$ 40.50	322.67 $\pm$ 58.45 (% 11.11)	225.17 $\pm$ 37.62 (% 37.60)	206.67 $\pm$ 26.88 (% 43.09)	205.50 $\pm$ 31.83 (% 43.78)
DM+PM-E5-DD	349.33 $\pm$ 69.00	358.83 $\pm$ 30.86	343.67 $\pm$ 53.32	357.50 $\pm$ 48.86	359.33 $\pm$ 55.79
DM+PM-E6-DD	338.17 $\pm$ 39.88	348.00 $\pm$ 42.39	347.83 $\pm$ 45.81	334.00 $\pm$ 46.65	337.00 $\pm$ 47.40
DM+PM-E1-YD	363.67 $\pm$ 35.29	350.50 $\pm$ 18.64	333.17 $\pm$ 31.25	321.00 $\pm$ 21.37 (% 11.61)	313.17 $\pm$ 13.64 (% 14.32)
DM+PM-E2-YD	345.00 $\pm$ 40.60	360.00 $\pm$ 53.97	355.00 $\pm$ 41.84	313.67 $\pm$ 78.26 (% 13.63)	301.50 $\pm$ 65.55 (% 17.51)
DM+PM-E3-YD	364.00 $\pm$ 73.71	361.50 $\pm$ 33.85	363.33 $\pm$ 77.07	359.33 $\pm$ 47.85	359.33 $\pm$ 37.02
DM+PM-E4-YD	380.00 $\pm$ 44.55	327.50 $\pm$ 43.02 (% 10.66)	218.33 $\pm$ 43.97 (% 39.49)	200.00 $\pm$ 59.19 (% 44.93)	183.83 $\pm$ 37.08 (% 49.70)
DM+PM-E5-YD	337.33 $\pm$ 47.07	353.33 $\pm$ 31.08	326.33 $\pm$ 26.01	337.67 $\pm$ 33.83	343.50 $\pm$ 29.51
DM+PM-E6-YD	326.17 $\pm$ 22.41	423.33 $\pm$ 133.14	347.83 $\pm$ 60.66	321.33 $\pm$ 48.80	343.17 $\pm$ 31.19

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PM: *P. mascula*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), $p < 0.05$, * %10'dan düşük inhibisyon değerleri gösterilmemiştir.

Sağlıklı, DM, DM+AKB, DM+PM-E1-YD ve DM+PM-E4-YD gruplarındaki çalışma süresince ölçülen açlık kan glukoz değerleri Şekil 4.7'de gösterilmiştir. Şekil 4.7'de aynı harfler aynı grup içinde günler arasında istatistiksel olarak fark olmadığını gösterirken, farklı harfler One-way ANOVA ve post-hoc Duncan testine göre grup içi günler arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$). Sonuçlar ortalama $\pm$

SD ve birimi mg/dL'dir. N=6. Sağlıklı ve DM gruplarındaki açlık kan glukoz değerleri grup içi karşılaştırıldığında günler arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı görülmektedir. DM+AKB grubundaki açlık kan glukoz değerleri grup içi karşılaştırıldığında 1. gün ölçümü, 5, 7 ve 9. gün ölçümleri ve benzer şekilde 9. gün ölçümü ile diğer ölçümler arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir ($p<0.05$). DM+PM-E1-YD grubundaki açlık kan glukoz değerleri grup içi karşılaştırıldığında 1. gün ölçümü ile 3. gün ve 5. gün ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmezken; 1. gün ölçümü ile 7. gün ve 9. gün ölçümü arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p<0.05$). DM+PM-E4-YD grubundaki açlık kan glukoz değerleri grup içi karşılaştırıldığında 1. gün ölçümü ile 3. gün ölçümü arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmezken; 1. gün ölçümü ile 5. gün, 7. gün ve 9. gün ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p<0.05$).



Şekil 4.7. *P. mascula* E1-YD ve E4-YD ekstrelerinin diyabetik sıçanlardaki günlere göre subakut açlık kan glukoz değerleri

P. mascula'nın herbasından elde edilen ana ve alt ekstreler üzerinde yapılan *in vivo* subakut antidiyabetik aktivite çalışmalarının sonuçları akarboz (% 41.68) ile kıyaslandığında en aktif alt ekstrenin % 49.70 inhibisyon ile etil asetat (183.83 ± 37.08 mg/dL), ikinci en aktif alt ekstrenin % 14.32 inhibisyonla *n*-butanol (313.17 ± 13.64 mg/dL),

mg/dL) olduğu tespit edilmiştir. Hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmada aktif olan bu iki ekstreden saflaştırma çalışmalarının yapılmasına karar verilmiştir.

4.3. *In vivo* Antioksidan Etki Sonuçları

4.3.1. *Polygonum cognatum* Ekstrelerine Ait Biyokimyasal Bulgular

4.3.1.1. Böbrek, Göz, Kalp ve Karaciğer Dokularında *Polygonum cognatum*'dan Elde Edilen Ekstrelerin SOD Aktivitesi, GSH ve MDA Seviyeleri Üzerine Etkileri

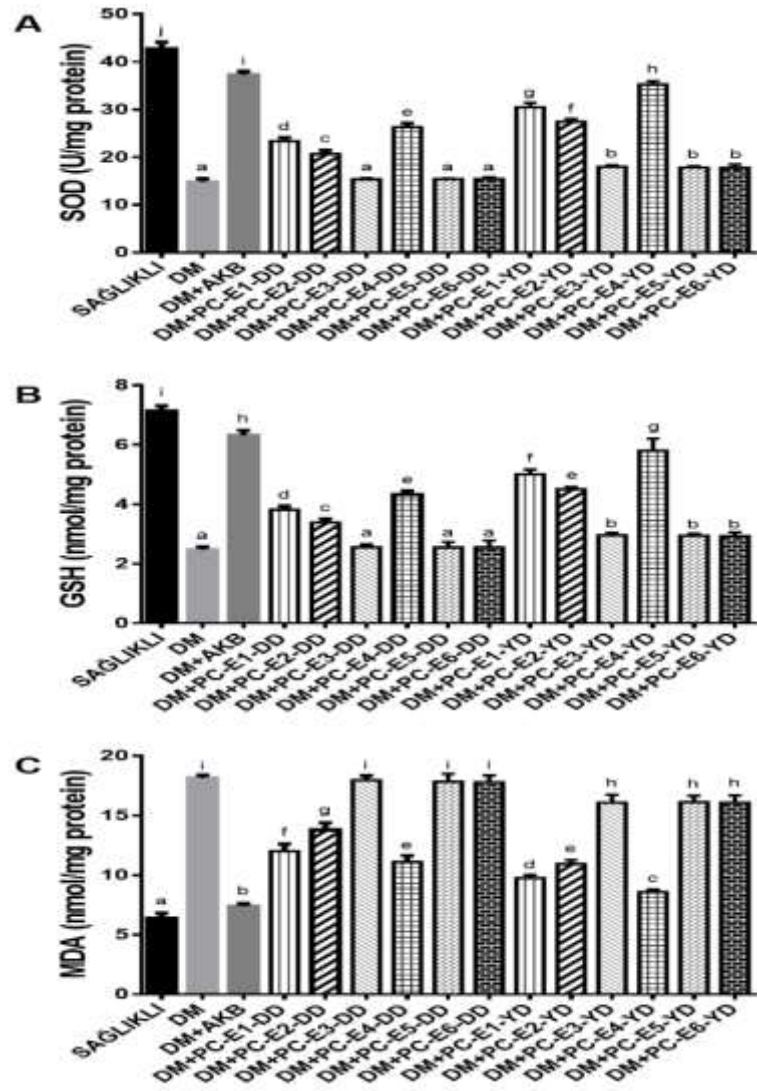
DM grubu, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında, tüm dokulardaki SOD aktivitesinin ve GSH seviyesinin anlamlı bir şekilde azaldığı ve MDA seviyesinin ise anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmektedir. DM+AKB grubu, DM grubuyla karşılaştırıldığında, tüm dokulardaki SOD aktivitesinin ve GSH seviyesinin anlamlı bir şekilde yükseldiği ve MDA seviyesinin anlamlı bir şekilde azaldığı görülmektedir. DM+AKB grubundaki tüm dokularda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri sağlıklı gruba yaklaşmış olsa da DM+AKB grubu ile sağlıklı grup karşılaştırıldığında her üç parametrede de anlamlı bir fark görülmektedir. Ekstre verilen gruplara bakıldığında, DM+PC-E3-DD, DM+PC-E5-DD ve DM+PC-E6-DD gruplarında tüm dokulardaki SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri DM grubuyla sırasıyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemektedir. Tüm dokularda, aynı ekstrenin yüksek dozda uygulanmasının düşük dozda uygulanmasına göre SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyelerini anlamlı bir şekilde sağlıklı verilere daha fazla yaklaştırdığı görülmektedir. Diğer bir deyişle, ekstre verilen tüm gruplarda doza bağlı etki görülmektedir. Tüm dokulardaki ekstre gruplarının sonuçları, DM+AKB ve sağlıklı gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmektedir. DM+AKB ve sağlıklı gruplarının tüm dokularında SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyelerine en yakın bulgular DM+PC-E4-YD grubundadır (Yüksek doz *Polygonum cognatum* etil asetat ekstresi uygulanan

grup). Buna rağmen DM+PC-E4-YD grubu ile DM+AKB ve sağlıklı grupları karşılaştırıldığında tüm dokulardaki SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyelerinde istatistiksel anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. *P. cognatum* metanol ekstresi uygulanan (DM+PC-E2-DD ve DM+PC-E2-YD) gruplara göre (yüksek dozlar kendi aralarında, düşük dozlar kendi aralarında karşılaştırıldığında) *P. cognatum* *n*-butanol ekstresi uygulanan (DM+PC-E1-DD ve DM+PC-E1-YD) gruplarda tüm dokulardaki SOD aktivitesi ve GSH seviyesinin anlamlı bir şekilde yükseldiği ve MDA seviyesinin ise anlamlı bir şekilde azaldığı görülmektedir. *P. cognatum* *n*-butanol ve metanol ekstreleri uygulanan gruplara göre (yüksek dozlar kendi aralarında, düşük dozlar kendi aralarında karşılaştırıldığında) *P. cognatum* etil asetat ekstresi uygulanan (DM+PC-E4-DD ve DM+PC-E4-YD) gruplarda tüm dokulardaki SOD aktivitesi ve GSH seviyesinin anlamlı bir şekilde yükseldiği ve MDA seviyesinin ise anlamlı bir şekilde azaldığı görülmektedir (Tablo 4.15-4.18 ve Şekil 4.8-4.11). Ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerinde etkilerinde aynı harfe sahip barlar istatistiksel olarak farklı değildir, harfleri farklı olan barlar One-way ANOVA ve post-hoc Duncan testine göre gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir ($p<0.05$). Sonuçlar ortalama $\pm$ SD'dir. N=6.

Tablo 4.15. Böbrek dokusunda *P. cognatum*'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri

GRUPLAR	MDA (nmol/g doku)	GSH (mmol/g doku)	SOD (EU/g protein)
SAĞLIKLI	6.38±0.43	7.14±0.18	42.74±1.40
DM	18.13±0.27	2.47±0.10	14.82±0.66
DM+AKB	7.40±0.21	6.31±0.17	37.28±0.72
DM+PC-E1-DD	12.02±0.59	3.81±0.13	23.41±0.70
DM+PC-E2-DD	13.80±0.59	3.38±0.13	20.66±0.78
DM+PC-E3-DD	17.97±0.39	2.55±0.10	15.33±0.14
DM+PC-E4-DD	11.10±0.55	4.32±0.12	26.32±0.82
DM+PC-E5-DD	17.84±0.66	2.54±0.20	15.39±0.13
DM+PC-E6-DD	17.78±0.58	2.54±0.24	15.43±0.37
DM+PC-E1-YD	9.74±0.29	5.01±0.15	30.47±0.95
DM+PC-E2-YD	10.93±0.33	4.50±0.08	27.44±0.63
DM+PC-E3-YD	16.10±0.64	2.96±0.08	17.96±0.39
DM+PC-E4-YD	8.58±0.21	5.80±0.41	35.25±0.70
DM+PC-E5-YD	16.12±0.55	2.95±0.09	17.83±0.32
DM+PC-E6-YD	16.10±0.60	2.93±0.13	17.76±0.72

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PC: *P. cognatum*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), p<0.05

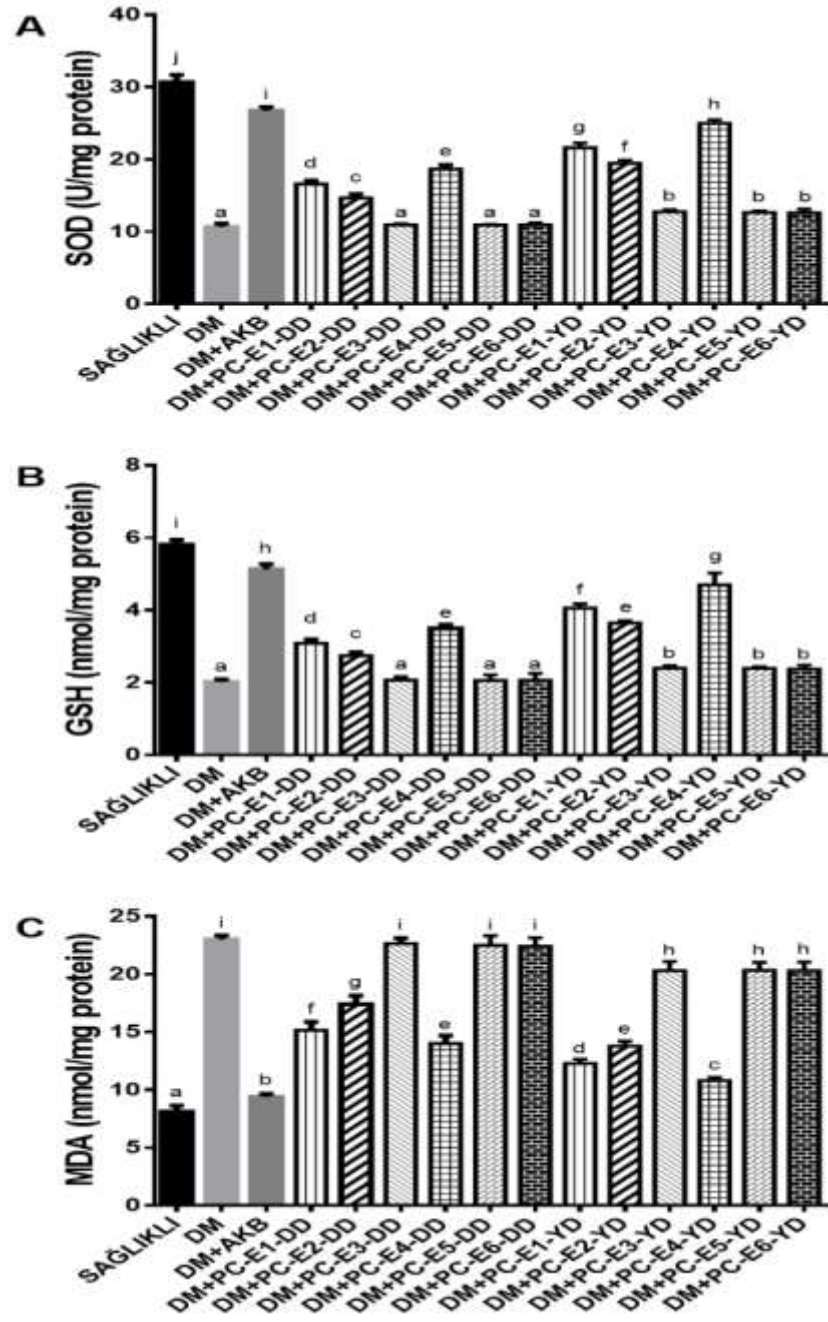


Şekil 4.8. *P. cognatum* ekstrelerinin böbrek dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri

Tablo 4.16. Göz dokusunda *P. cognatum*'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri

GRUPLAR	MDA (nmol/g doku)	GSH (mmol/g doku)	SOD (EU/g protein)
SAĞLIKLI	8.09±0.55	5.80±0.14	30.66±1.01
DM	23.01±0.34	2.01±0.08	10.63±0.48
DM+AKB	9.39±0.26	5.13±0.14	26.74±0.52
DM+PC-E1-DD	15.15±0.75	3.09±0.10	16.59±0.50
DM+PC-E2-DD	17.40±0.74	2.74±0.10	14.64±0.55
DM+PC-E3-DD	22.66±0.47	2.06±0.08	10.91±0.10
DM+PC-E4-DD	13.99±0.69	3.50±0.10	18.65±0.58
DM+PC-E5-DD	22.49±0.83	2.05±0.16	10.91±0.09
DM+PC-E6-DD	22.42±0.73	2.06±0.19	10.94±0.26
DM+PC-E1-YD	12.28±0.36	4.05±0.12	21.60±0.67
DM+PC-E2-YD	13.78±0.41	3.64±0.07	19.45±0.45
DM+PC-E3-YD	20.29±0.80	2.39±0.07	12.73±0.28
DM+PC-E4-YD	10.81±0.27	4.69±0.33	24.99±0.50
DM+PC-E5-YD	20.32±0.70	2.39±0.05	12.64±0.23
DM+PC-E6-YD	20.29±0.76	2.37±0.10	12.59±0.51

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PC: *P. cognatum*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), p<0.05

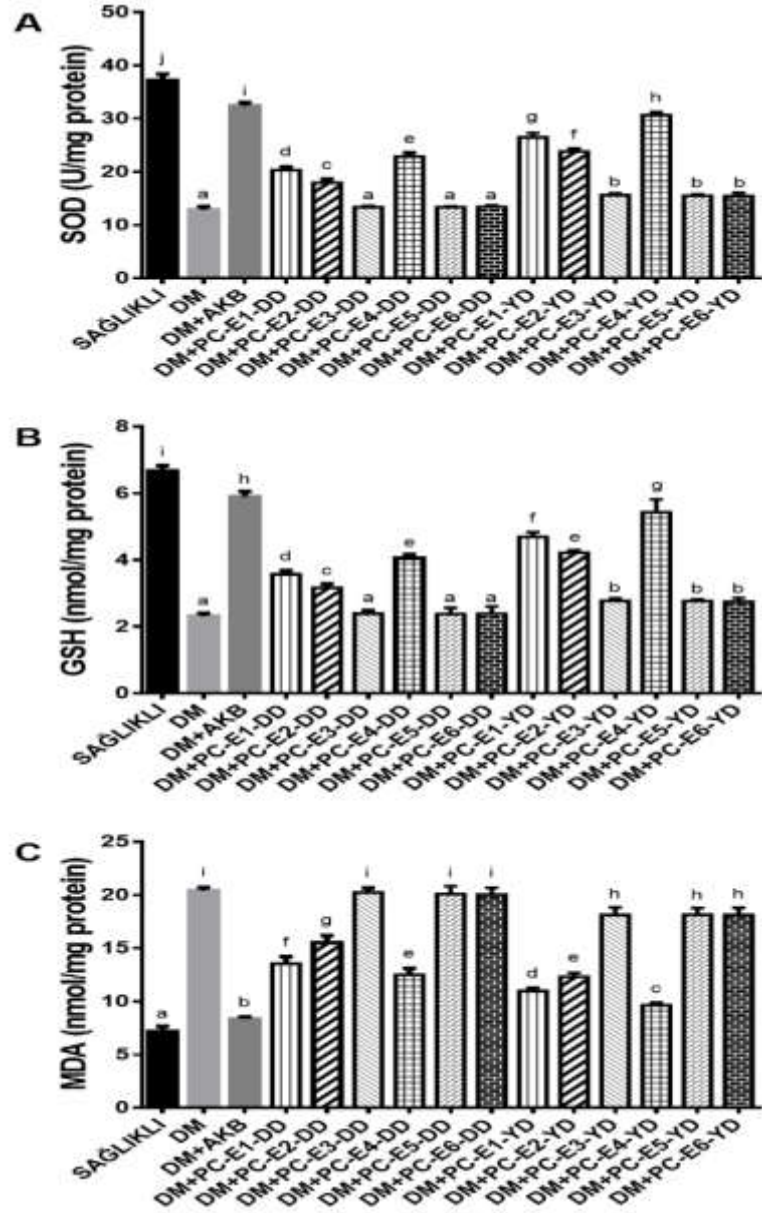


Şekil 4.9. *P. cognatum* ekstrelerinin göz dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri

Tablo 4.17. Kalp dokusunda *P. cognatum*'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri

GRUPLAR	MDA (nmol/g doku)	GSH (mmol/g doku)	SOD (EU/g protein)
SAĞLIKLI	7.18±0.49	6.67±0.16	37.15±1.23
DM	20.40±0.31	2.31±0.09	12.88±0.58
DM+AKB	8.33±0.24	5.90±0.16	32.40±0.63
DM+PC-E1-DD	13.53±0.67	3.57±0.12	20.35±0.62
DM+PC-E2-DD	15.54±0.66	3.17±0.12	17.96±0.68
DM+PC-E3-DD	20.24±0.42	2.39±0.09	13.39±0.12
DM+PC-E4-DD	12.50±0.62	4.05±0.12	22.88±0.71
DM+PC-E5-DD	20.09±0.74	2.38±0.18	13.38±0.11
DM+PC-E6-DD	20.02±0.65	2.38±0.22	13.41±0.32
DM+PC-E1-YD	10.97±0.32	4.69±0.14	26.49±0.82
DM+PC-E2-YD	12.31±0.37	4.21±0.08	23.85±0.55
DM+PC-E3-YD	18.12±0.71	2.77±0.08	15.61±0.34
DM+PC-E4-YD	9.65±0.24	5.43±0.39	30.65±0.61
DM+PC-E5-YD	18.15±0.62	2.76±0.06	15.51±0.28
DM+PC-E6-YD	18.12±0.68	2.74±0.12	15.44±0.63

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PC: *P. cognatum*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), p<0.05

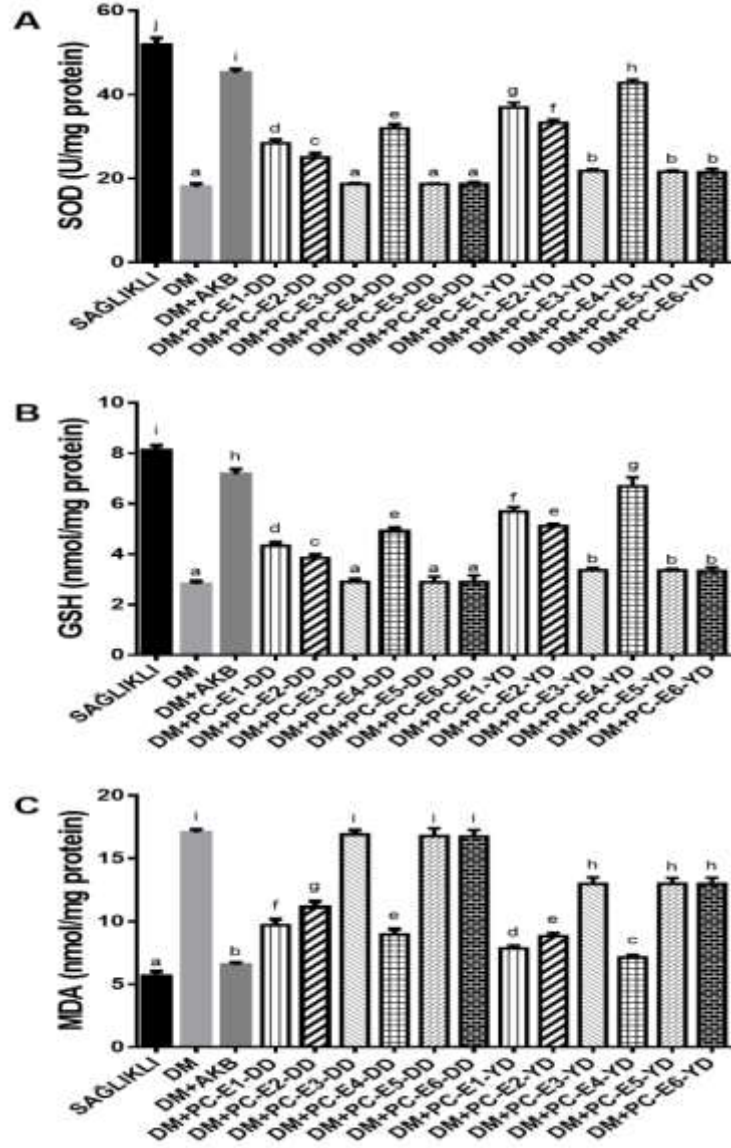


Şekil 4.10. *P. cognatum* ekstrelerinin kalp dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri

Tablo 4.18. Karaciğer dokusunda *P. cognatum*'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri

GRUPLAR	MDA (nmol/g doku)	GSH (mmol/g doku)	SOD (EU/g protein)
SAĞLIKLI	5.64±0.38	8.11±0.20	51.80±1.71
DM	17.06±0.26	2.81±0.11	17.96±0.80
DM+AKB	6.55±0.18	7.17±0.20	45.18±0.88
DM+PC-E1-DD	9.69±0.48	4.33±0.14	28.38±0.86
DM+PC-E2-DD	11.13±0.47	3.84±0.14	25.04±0.95
DM+PC-E3-DD	16.90±0.35	2.90±0.11	18.66±0.17
DM+PC-E4-DD	8.95±0.44	4.91±0.14	31.90±0.99
DM+PC-E5-DD	16.78±0.62	2.89±0.22	18.65±0.16
DM+PC-E6-DD	16.72±0.54	2.89±0.27	18.70±0.45
DM+PC-E1-YD	7.86±0.23	5.69±0.17	36.93±1.15
DM+PC-E2-YD	8.81±0.27	5.11±0.10	33.26±0.76
DM+PC-E3-YD	12.98±0.51	3.36±0.09	21.76±0.47
DM+PC-E4-YD	7.14±0.21	6.69±0.35	42.73±0.85
DM+PC-E5-YD	12.99±0.45	3.35±0.07	21.62±0.39
DM+PC-E6-YD	12.99±0.48	3.33±0.15	21.53±0.87

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PC: *P. cognatum*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), p<0.05



Şekil 4.11. *P. cognatum* ekstralarının karaciğer dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyesi üzerine etkileri

4.3.1.2. *Polygonum cognatum* Meissn.'den Elde Edilen Ekstrelerin Kan Plazmasında ALT ve AST Parametreleri Üzerine Etkisi

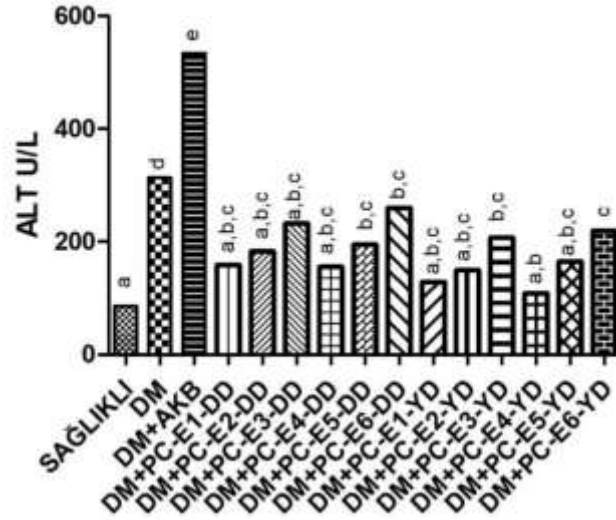
DM grubu, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında, kan plazmalarındaki ALT ve AST değerlerinin anlamlı bir şekilde arttığı görülmektedir. DM+AKB grubu, DM grubuyla karşılaştırıldığında, kan plazmalarındaki ALT ve AST değerlerinin anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmektedir. Ekstre verilen tüm grupların kan plazmalarındaki ALT parametresi DM grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark görülmektedir.

Ancak DM+PC-E5-DD ve DM+PC-E3-YD grupları dışında ekstre verilen tüm grupların kan plazmalarındaki AST parametresi DM grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir. Kan plazmalarının hepsinde, aynı ekstrenin yüksek dozda uygulanmasının düşük dozda uygulanmasına göre ALT değerlerini anlamlı bir şekilde sağlıklı verilere daha fazla yaklaştırdığı görülmektedir. Diğer bir deyişle, ekstre verilen tüm gruplarda doza bağlı etki görülmektedir. AST parametresinde ise DM+PC-E3-DD ve DM+PC-E3-YD grupları dışında tüm kan plazmalarında doza bağlı etki gözlenmiştir. Tüm kan plazmalarındaki ekstre gruplarının sonuçları, DM+AKB grubu ile karşılaştırıldığında ALT ve AST değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmektedir. Sağlıklı gruplarının kan plazmalarındaki ALT ve AST değerlerine en yakın bulgular DM+PC-E4-YD grubundadır (Yüksek doz *Polygonum cognatum* etil asetat ekstresi uygulanan grup). Buna ek olarak DM+PC-E4-YD ve DM+PC-E1-YD grupları ile sağlıklı gruplar karşılaştırıldığında kan plazmalarındaki ALT ve AST değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir. Ekstrelerinin kan plazmalarındaki ALT ve AST seviyeleri üzerine etkilerinde Aynı harfe sahip barlar istatistiksel olarak farklı değildir, harfleri farklı olan barlar One-way ANOVA ve post-hoc Duncan testine göre gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$). Sonuçlar ortalama $\pm$ SD'dir. N=6.

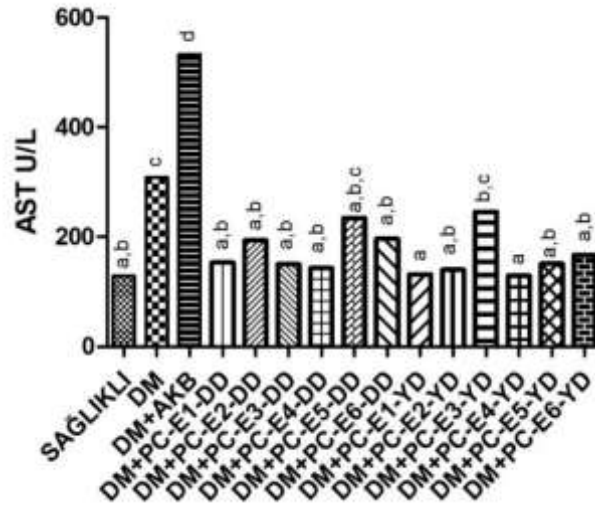
Tablo 4.19. *P. cognatum*'dan elde edilen ekstrelerin kan plazmasında ALT ve AST seviyeleri üzerine etkileri

GRUPLAR	ALT (U/L)	AST (U/L)
SAĞLIKLI	85.67±8.78	128.63±13.42
DM	313.14±116.47	308.07±113.63
DM+AKB	533.50±206.64	532.47±254.96
DM+PC-E1-DD	158.83±21.28	153.23±33.97
DM+PC-E2-DD	182.83±40.11	193.60±20.62
DM+PC-E3-DD	232.17±46.478	150.02±44.44
DM+PC-E4-DD	155.17±63.79	143.07±42.79
DM+PC-E5-DD	194.83±10.46	234.87±40.49
DM+PC-E6-DD	249.86±54.04	196.54±63.01
DM+PC-E1-YD	128.83±30.02	131.68±20.73
DM+PC-E2-YD	149.17±35.05	140.45±28.39
DM+PC-E3-YD	206.57±104.98	245.99±131.23
DM+PC-E4-YD	108.83±13.67	129.17±13.32
DM+PC-E5-YD	164.67±49.74	151.38±49.89
DM+PC-E6-YD	219.50±65.48	167±63.68

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PC: *P. cognatum*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), $p<0.05$



Şekil 4.12. *P. cognatum* ekstrelerinin kan plazmalarındaki ALT seviyesi üzerine etkileri



Şekil 4.13. *P. cognatum* ekstrelerinin kan plazmalarındaki AST seviyesi üzerine etkileri

4.3.2. *Paeonia mascula* L. Ekstrelerine Ait Biyokimyasal Bulgular

4.3.2.1. Böbrek, Göz, Kalp ve Karaciğer Dokularında *Paeonia mascula* L.'den

Elde Edilen Ekstrelerin SOD Aktivitesi, GSH ve MDA Seviyeleri Üzerine Etkileri

DM grubu, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında, tüm dokulardaki SOD aktivitesinin ve GSH seviyesinin anlamlı bir şekilde azaldığı ve MDA seviyesinin ise anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmektedir. DM+AKB grubu, DM grubuyla karşılaştırıldığında, tüm dokulardaki SOD aktivitesinin ve GSH seviyesinin anlamlı bir şekilde yükseldiği ve MDA seviyesinin anlamlı bir şekilde azaldığı görülmektedir.

DM+AKB grubundaki tüm dokularda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri sağlıklı gruba yaklaşmış olsa da DM+AKB grubu ile sağlıklı grup karşılaştırıldığında her üç parametrede de anlamlı bir fark görülmektedir. Ekstre verilen tüm gruplarda tüm dokulardaki SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri sağlıklı ve DM gruplarıyla sırasıyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark görülmektedir. Tüm dokularda, aynı ekstrenin yüksek dozda uygulanması düşük dozda uygulanmasına göre SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyelerini anlamlı bir şekilde sağlıklı verilere daha fazla yaklaştırdığı görülmektedir. Diğer bir deyişle, ekstre verilen tüm gruplarda doza bağlı etki görülmektedir.

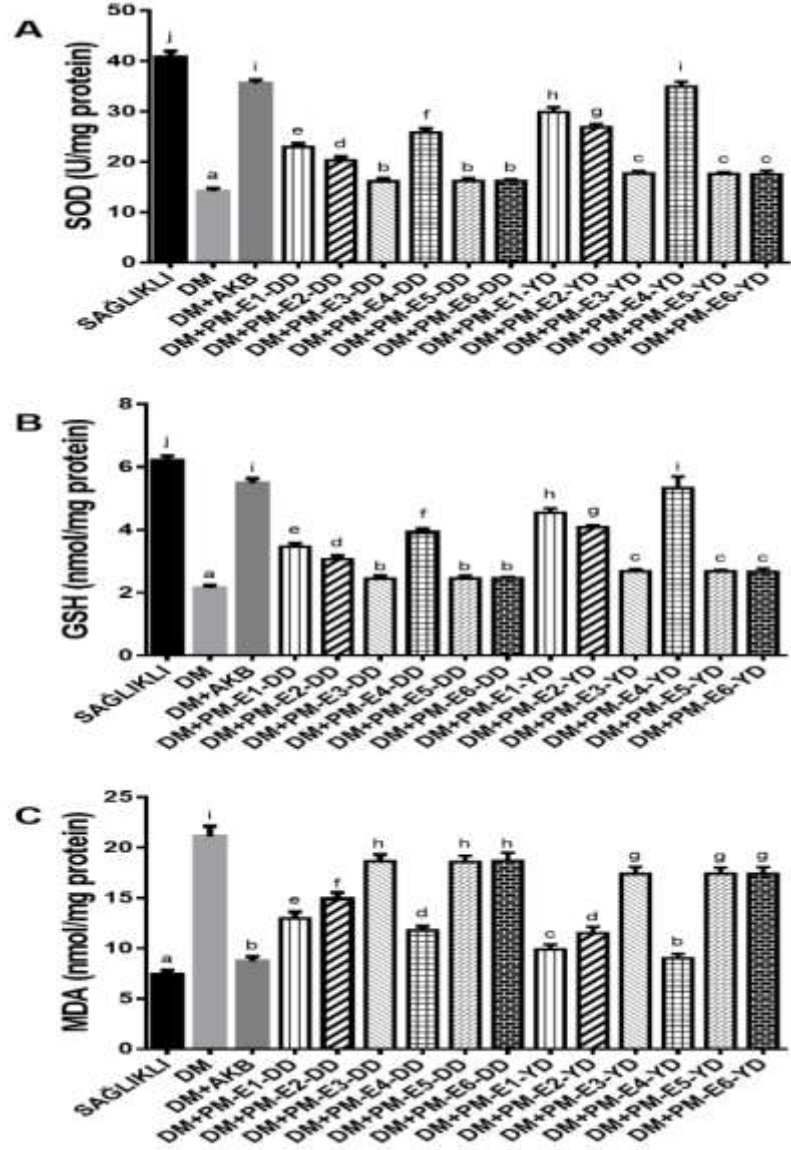
DM+PM-E4-YD grubunda tüm dokulardaki SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri DM+AKB grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Diğer ekstre gruplarının sonuçları, DM+AKB grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmektedir. Sağlıklı grubun SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyelerine en yakın bulgular DM+PM-E4-YD grubundadır (yüksek doz *Paeonia mascula* etil asetat ekstresi uygulanan grup). Buna rağmen DM+PM-E4-YD grubu ile sağlıklı grup karşılaştırıldığında tüm dokulardaki SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyelerinde istatistiksel anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. *P. mascula* metanol ekstresi uygulanan gruplara (DM+PM-E2-DD ve DM+PM-E2-YD) göre (yüksek dozlar kendi aralarında, düşük dozlar kendi aralarında karşılaştırıldığında) *P. mascula* *n*-butanol ekstresi uygulanan gruplarda (DM+PM-E1-DD ve DM+PM-E1-YD) tüm dokulardaki SOD aktivitesi ve GSH seviyesinin anlamlı bir şekilde yükseldiği ve MDA seviyesinin ise anlamlı bir şekilde azaldığı görülmektedir. *P. mascula* *n*-butanol ve metanol ekstreleri uygulanan gruplara göre (yüksek dozlar kendi aralarında, düşük dozlar kendi aralarında karşılaştırıldığında) *P. mascula* etil asetat ekstresi uygulanan gruplarda (DM+PM-E4-DD ve DM+PM-E4-YD) tüm dokulardaki SOD aktivitesi ve GSH seviyesinin anlamlı bir

şekilde yükseldiği ve MDA seviyesinin ise anlamlı bir şekilde azaldığı görülmektedir (Tablo 4.20-4.23 ve Şekil 4.14-4.17). Ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerinde etkilerinde aynı harfe sahip barlar istatistiksel olarak farklı değildir, harfleri farklı olan barlar One-way ANOVA ve post-hoc Duncan testine göre gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$). Sonuçlar ortalama $\pm$ SD'dir. N=6.

Tablo 4.20. Böbrek dokusunda *P. mascula*'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri

GRUPLAR	MDA (nmol/g doku)	GSH (mmol/g doku)	SOD (EU/g protein)
SAĞLIKLI	7.37$\pm$0.42	6.20$\pm$0.15	40.75$\pm$1.18
DM	21.08$\pm$1.03	2.15$\pm$0.08	14.11$\pm$0.59
DM+AKB	8.70$\pm$0.47	5.48$\pm$0.15	35.56$\pm$0.69
DM+PM-E1-DD	12.99$\pm$0.64	3.46$\pm$0.11	22.95$\pm$0.69
DM+PM-E2-DD	14.90$\pm$0.63	3.08$\pm$0.11	20.26$\pm$0.77
DM+PM-E3-DD	18.62 $\pm$ 0.66	2.45 $\pm$ 0.09	16.09 $\pm$ 0.62
DM+PM-E4-DD	11.78$\pm$0.40	3.92$\pm$0.11	25.80$\pm$0.80
DM+PM-E5-DD	18.56 $\pm$ 0.63	2.46 $\pm$ 0.09	16.17 $\pm$ 0.59
DM+PM-E6-DD	18.66 $\pm$ 0.81	2.46 $\pm$ 0.05	16.18 $\pm$ 0.32
DM+PM-E1-YD	9.89$\pm$0.47	4.55$\pm$0.14	29.87$\pm$0.92
DM+PM-E2-YD	11.51$\pm$0.61	4.08$\pm$0.08	26.90$\pm$0.61
DM+PM-E3-YD	17.38 $\pm$ 0.69	2.68 $\pm$ 0.07	17.67 $\pm$ 0.51
DM+PM-E4-YD	8.99$\pm$0.46	5.33$\pm$0.36	34.89$\pm$1.03
DM+PM-E5-YD	17.40 $\pm$ 0.60	2.68 $\pm$ 0.05	17.56 $\pm$ 0.40
DM+PM-E6-YD	17.38 $\pm$ 0.65	2.66 $\pm$ 0.12	17.48 $\pm$ 0.75

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PM: *P. mascula*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), $p < 0.05$

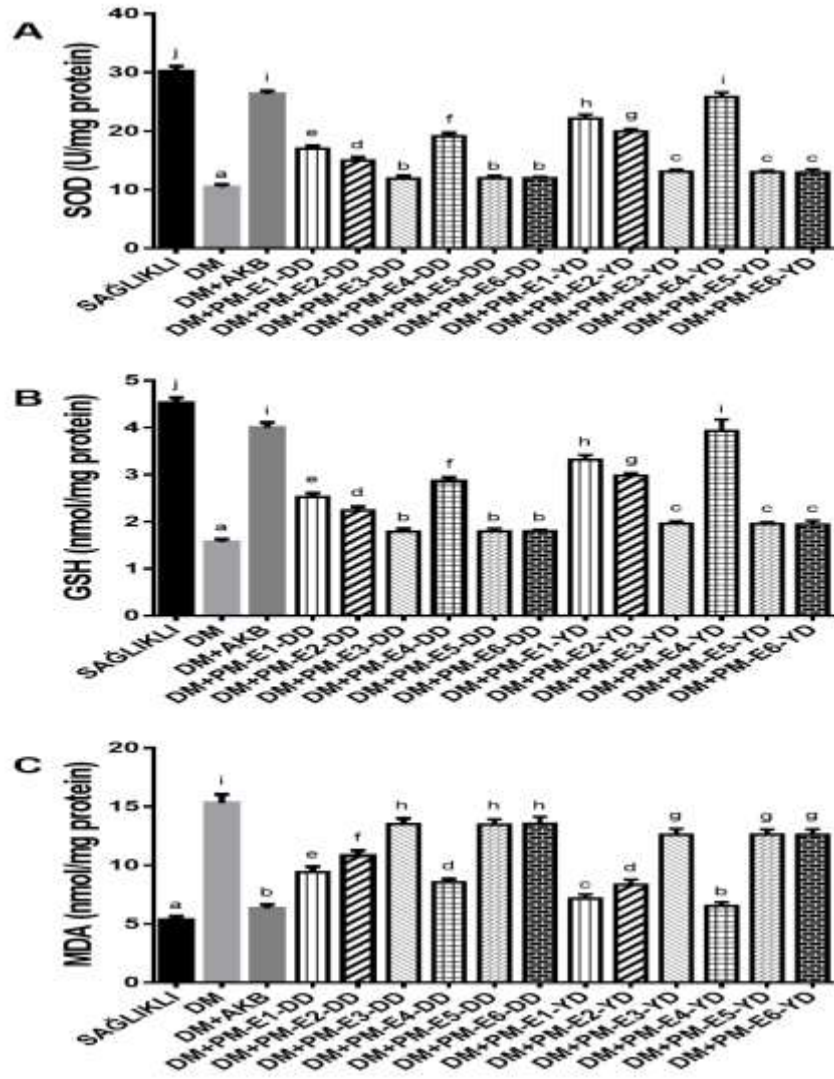


Şekil 4.14. *P. mascula* ekstrelerinin böbrek dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyesi üzerine etkileri

Tablo 4.21. Göz dokusunda *P. mascula*'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri

GRUPLAR	MDA (nmol/g doku)	GSH (mmol/g doku)	SOD (EU/g protein)
SAĞLIKLI	5.36±0.31	4.53±0.11	30.19±0.87
DM	15.3±0.74	1.57±0.06	10.45±0.44
DM+AKB	6.32±0.33	4.00±0.11	26.34±0.51
DM+PM-E1-DD	9.42±0.47	2.52±0.08	17.01±0.51
DM+PM-E2-DD	10.82±0.46	2.24±0.08	15.00±0.57
DM+PM-E3-DD	13.52±0.48	1.79±0.07	11.92±0.46
DM+PM-E4-DD	8.55±0.29	2.87±0.08	19.11±0.60
DM+PM-E5-DD	13.47±0.45	1.79±0.08	11.98±0.43
DM+PM-E6-DD	13.55±0.59	1.80±0.04	11.99±0.24
DM+PM-E1-YD	7.18±0.34	3.32±0.11	22.13±0.69
DM+PM-E2-YD	8.36±0.44	2.99±0.06	19.93±0.46
DM+PM-E3-YD	12.62±0.50	1.96±0.06	13.09±0.38
DM+PM-E4-YD	6.53±0.33	3.93±0.26	25.84±0.76
DM+PM-E5-YD	12.63±0.43	1.95±0.04	13.00±0.30
DM+PM-E6-YD	12.62±0.47	1.94±0.09	12.95±0.55

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PM: *P. mascula*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), p<0.05

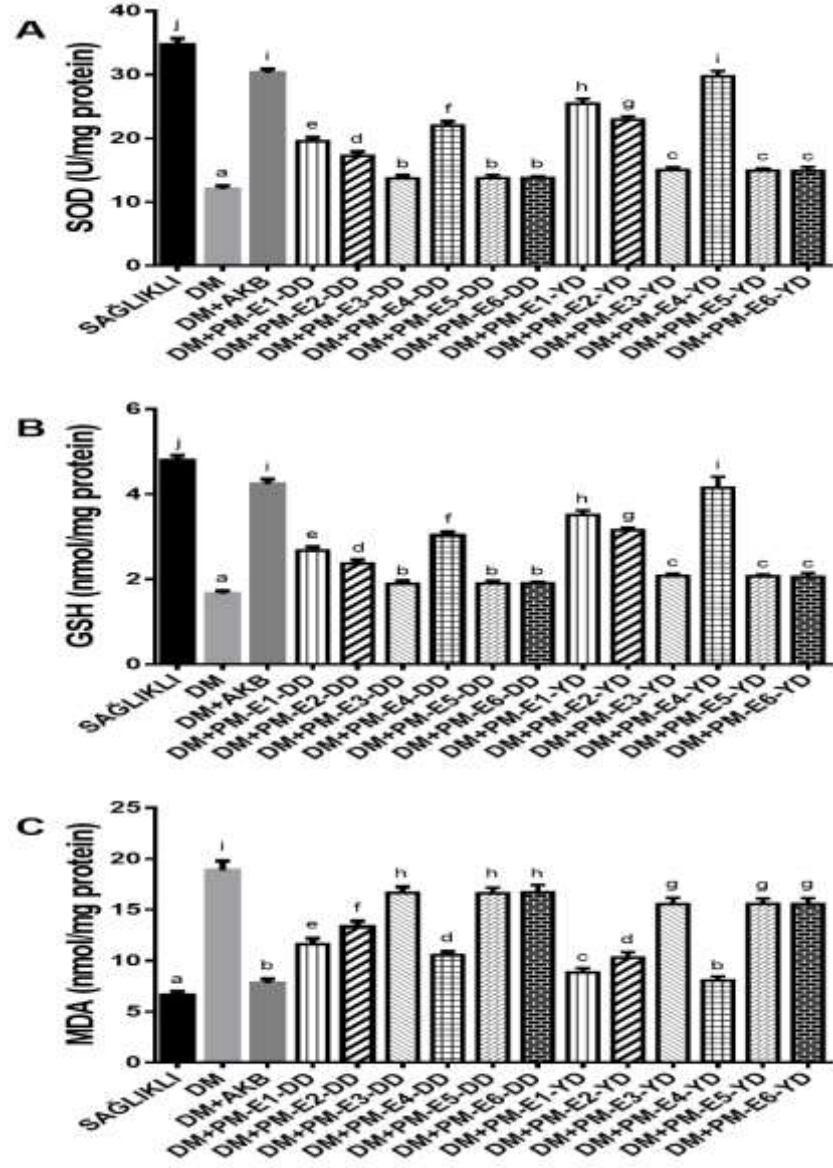


Şekil 4.15. *P. mascula* ekstrelerinin göz dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyesi üzerine etkileri

Tablo 4.22. Kalp dokusunda *P. mascula*'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri

GRUPLAR	MDA (nmol/g doku)	GSH (mmol/g doku)	SOD (EU/g protein)
SAĞLIKLI	6.61±0.38	4.79±0.12	34.71±1.01
DM	18.87±0.93	1.66±0.07	12.02±0.51
DM+AKB	7.79±0.42	4.24±0.12	30.30±0.59
DM+PM-E1-DD	11.62±0.57	2.67±0.09	19.55±0.59
DM+PM-E2-DD	13.33±0.57	2.37±0.09	17.25±0.65
DM+PM-E3-DD	16.67±0.59	1.89±0.07	13.70±0.53
DM+PM-E4-DD	10.55±0.36	3.03±0.08	21.98±0.68
DM+PM-E5-DD	16.61±0.56	1.90±0.07	13.77±0.50
DM+PM-E6-DD	16.71±0.73	1.90±0.04	13.79±0.28
DM+PM-E1-YD	8.85±0.42	3.51±0.11	25.45±0.79
DM+PM-E2-YD	10.31±0.55	3.16±0.06	22.92±0.53
DM+PM-E3-YD	15.56±0.62	2.07±0.06	15.05±0.43
DM+PM-E4-YD	8.05±0.41	4.15±0.26	29.72±0.88
DM+PM-E5-YD	15.58±0.54	2.07±0.04	14.95±0.34
DM+PM-E6-YD	15.59±0.58	2.05±0.09	14.89±0.64

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PM: *P. mascula*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), p<0.05

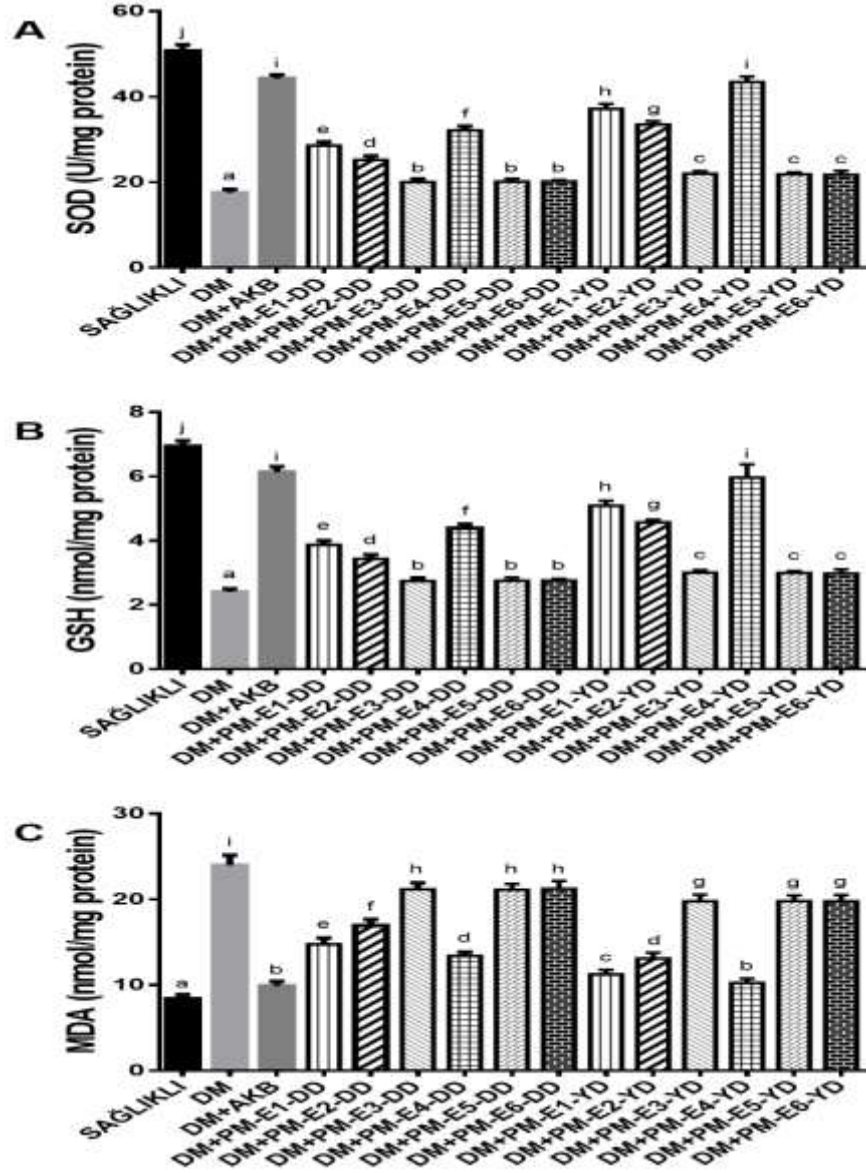


Şekil 4.16. *P. mascula* ekstrelerinin kalp dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyesi üzerine etkileri

Tablo 4.23. Karaciğer dokusunda *P. mascula*'den elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri üzerine etkileri

GRUPLAR	MDA (nmol/g doku)	GSH (mmol/g doku)	SOD (EU/g protein)
SAĞLIKLI	8.39±0.48	6.94±0.17	50.71±1.47
DM	23.97±1.18	2.40±0.09	17.56±0.75
DM+AKB	9.89±0.53	6.13±0.17	44.26±0.86
DM+PM-E1-DD	14.75±0.73	3.87±0.13	28.56±0.86
DM+PM-E2-DD	16.94±0.72	3.43±0.13	25.21±0.95
DM+PM-E3-DD	21.17±0.75	2.74±0.10	20.02±0.77
DM+PM-E4-DD	13.40±0.45	4.39±0.13	32.11±0.99
DM+PM-E5-DD	21.10±0.71	2.75±0.10	20.12±0.73
DM+PM-E6-DD	21.22±0.92	2.75±0.05	20.14±0.40
DM+PM-E1-YD	11.25±0.53	5.09±0.16	37.17±1.15
DM+PM-E2-YD	13.09±0.69	4.57±0.09	33.48±0.77
DM+PM-E3-YD	19.76±0.78	3.00±0.08	21.99±0.63
DM+PM-E4-YD	10.22±0.52	5.96±0.41	43.42±1.28
DM+PM-E5-YD	19.79±0.68	3.00±0.06	21.85±0.50
DM+PM-E6-YD	19.76±0.74	2.97±0.13	21.75±0.93

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PM: *P. mascula*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), p<0.05



Şekil 4.17. *P. mascula* ekstrelerinin karaciğer dokusunda SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyesi üzerine etkileri

4.3.2.2. *Paeonia mascula* L.'den Elde Edilen Ekstrelerin Kan Plazmasında ALT ve AST Parametreleri Üzerine Etkisi

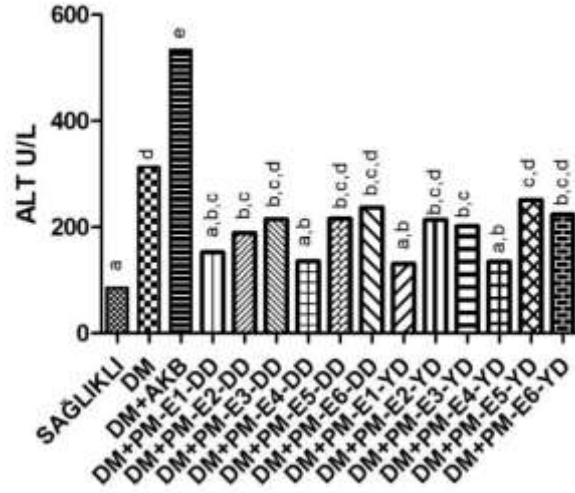
DM grubu, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında, kan plazmalarındaki ALT ve AST değerlerinin anlamlı bir şekilde arttığı görülmektedir. DM+AKB grubu, DM grubuyla karşılaştırıldığında, kan plazmalarındaki ALT ve AST değerlerinin anlamlı bir şekilde yükseldiği görülmektedir. Ekstre verilen DM+PM-E1-DD, DM+PM-E2-DD, DM+PM-E4-DD, DM+PM-E1-YD, DM+PM-E3-YD ve DM+PM-E4-YD gruplarının kan

plazmalarındaki ALT parametresi DM grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir. Buna ek olarak ekstre verilen DM+PM-E1-DD, DM+PM-E2-DD, DM+PM-E4-DD, DM+PM-E1-YD ve DM+PM-E4-YD gruplarının kan plazmalarındaki AST parametresi DM grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir. Kan plazmalarının hepsinde, aynı ekstrenin yüksek dozda uygulanmasının düşük dozda uygulanmasına göre ALT ve AST değerlerini anlamlı bir şekilde sağlıklı verilere daha fazla yaklaştırdığı görülmektedir. Başka bir deyişle, ekstre verilen tüm gruplarda doza bağlı etki görülmektedir. Tüm kan plazmalarındaki ekstre gruplarının sonuçları, DM+AKB grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmektedir. Sağlıklı gruplarının kan plazmalarındaki ALT ve AST değerlerine en yakın bulgular DM+PC-E4-YD (yüksek doz *Paeonia mascula* etil asetat ekstresi uygulanan grup) ve DM+PM-E1-YD (yüksek doz *P. mascula* *n*-butanol ekstresi uygulanan grup) gruplarındadır. Buna ek olarak DM+PC-E4-YD ve DM+PC-E1-YD grupları ile sağlıklı grupları karşılaştırıldığında kan plazmalarındaki ALT ve AST değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir (Tablo 4.24, Şekil 4.18-19). . Ekstrelerinin kan plazmalarındaki ALT ve AST seviyeleri üzerine etkilerinde Aynı harfe sahip barlar istatistiksel olarak farklı değildir, harfleri farklı olan barlar One-way ANOVA ve post-hoc Duncan testine göre gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$). Sonuçlar ortalama $\pm$ SD'dir. N=6.

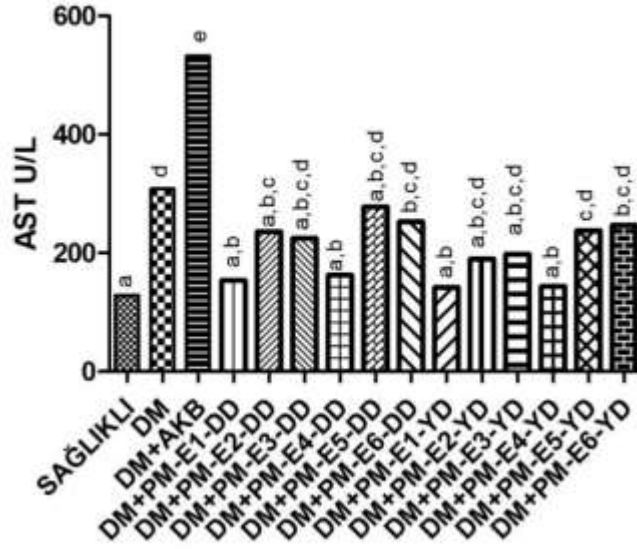
Tablo 4.24. *P. mascula*'dan elde edilen ekstrelerin kan plazmasında ALT ve AST seviyeleri üzerine etkileri

GRUPLAR	ALT (U/L)	AST (U/L)
SAĞLIKLI	85.67±8.79	128.63±13.42
DM	313.14±116.47	308.07±113.63
DM+AKB	533.50±206.64	532.47±254.96
DM+PM-E1-DD	152.50±75.53	154.73±21.89
DM+PM-E2-DD	214.03±52.39	236.27±36.60
DM+PM-E3-DD	215.50±72.57	225.97±65.84
DM+PM-E4-DD	136.00±34.42	163.55±27.22
DM+PM-E5-DD	251.17±55.26	278.52±43.19
DM+PM-E6-DD	237.33±40.94	253.38±59.99
DM+PM-E1-YD	131.50±28.47	142.78±30.62
DM+PM-E2-YD	189.33±41.15	190.32±44.47
DM+PM-E3-YD	202.83±56.26	198.50±42.07
DM+PM-E4-YD	135.14±31.01	144.49±25.55
DM+PM-E5-YD	214.00±98.97	238.18±119.01
DM+PM-E6-YD	224.17±38.17	247.92±29.31

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PM: *P. mascula*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg), p<0.05



Şekil 4.18. *P. mascula* ekstrelerinin kan plazmalarındaki ALT seviyesi üzerine etkileri



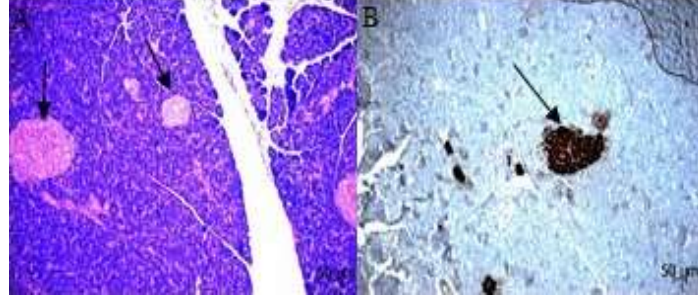
Şekil 4.19. *P. mascula* ekstrelerinin kan plazmalarındaki AST seviyesi üzerine etkileri

4.4. Histopatolojik Analizler

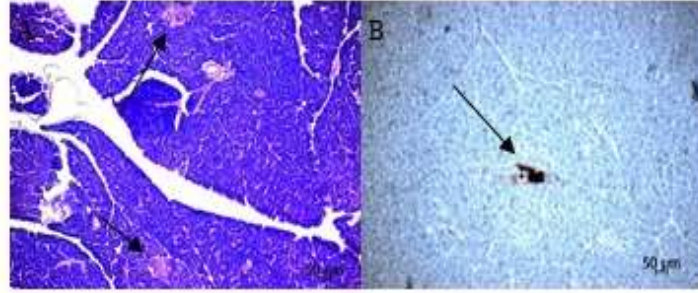
4.4.1. Pankreas Dokusunda Yapılan Histopatolojik Analizler

Endokrin adalarda enflamasyonun DM grubunda (Şekil 4.21) belirgin olduğu gözlenirken, ekstre verilen tüm gruplarda endokrin adalarda enflamasyon gözlenmemiştir (Tablo 4.25-4.26). İnsülin ile boyanma yoğunluğu incelendiğinde, DM grubunda (Şekil 4.21) boyanan hücre olmazken, DM+AKB (Şekil 4.22) ve ekstrelerin (Şekil 4.22-4.34) verildiği gruplarda boyanan hücre sayısı belirgin şekilde azalmıştır. Endokrin ada boyut ve sayı değişiklikleri sağlıklı (Şekil 4.20) ve DM+AKB (Şekil 4.22) gruplarında şiddetli,

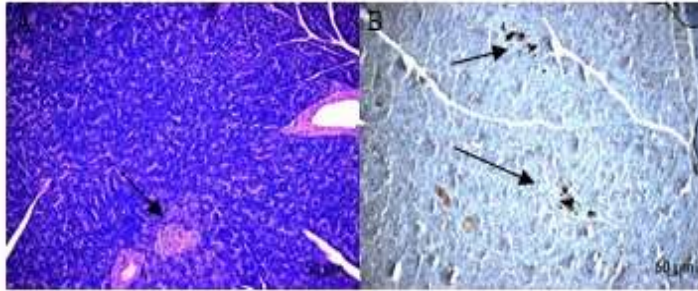
ekstre verilen tüm gruplarda hafif olarak değerlendirilmiştir (Şekil 4.22-4.34). Sağlıklı grubundaki (Şekil 4.20) pankreas dokularının normal histolojik yapıda olduğu tespit edilmiştir. Grupların hiç birinde yağlanma, tümör ve fibrozis görülmemiştir.



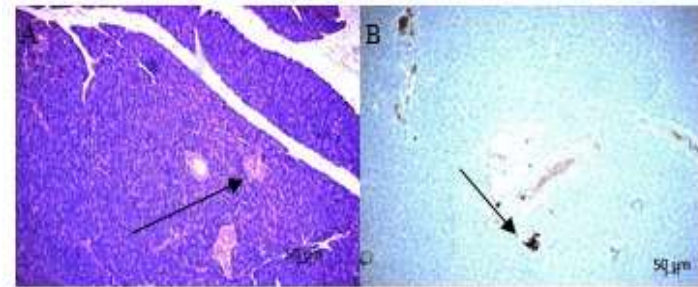
Şekil 4.20. Sağlıklı grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



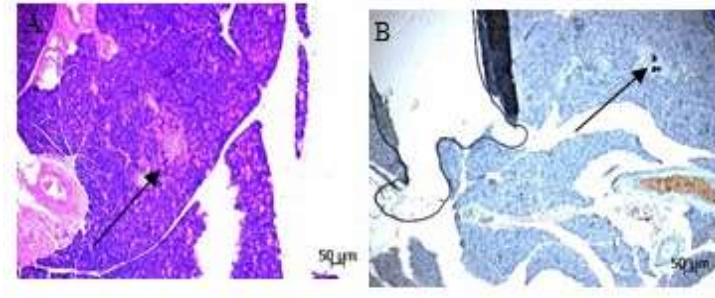
Şekil 4.21. DM grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



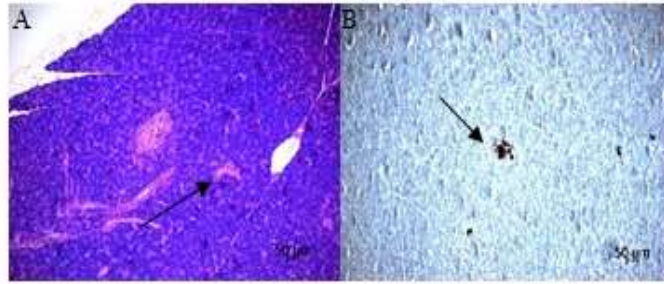
Şekil 4.22. DM+AKB grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



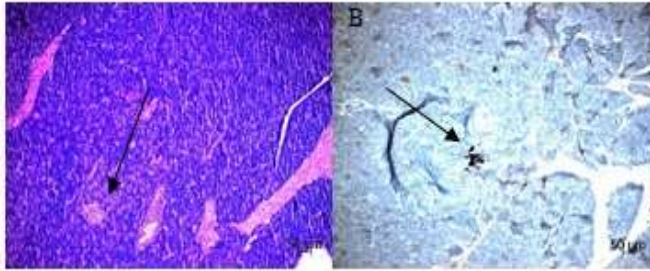
Şekil 4.23. DM+PC-E2-DD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



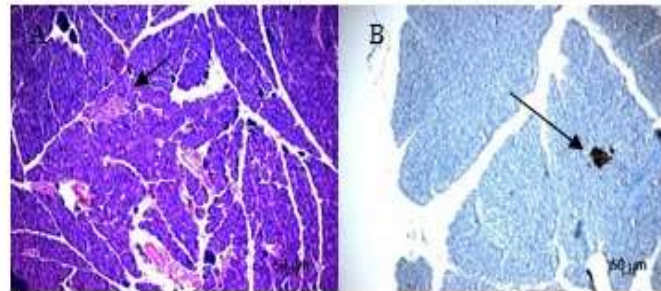
Şekil 4.24. DM+PC-E2-YD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



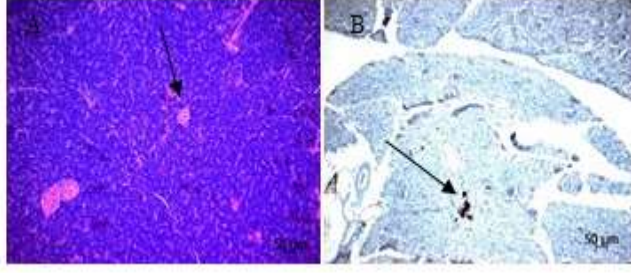
Şekil 4.25. DM+PC-E4-DD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



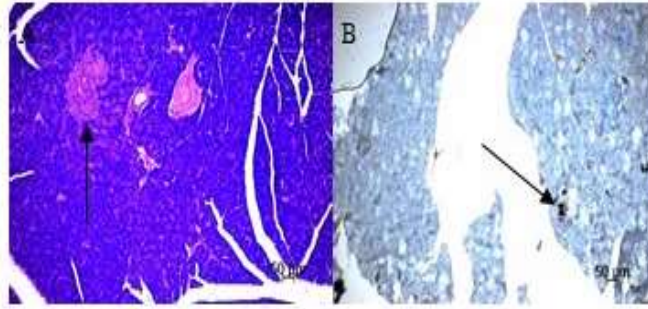
Şekil 4.26. DM+PC-E4-YD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



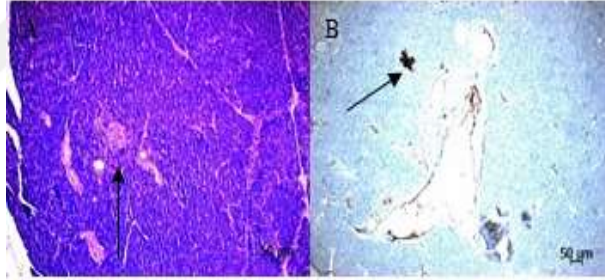
Şekil 4.27. DM+PC-E1-DD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



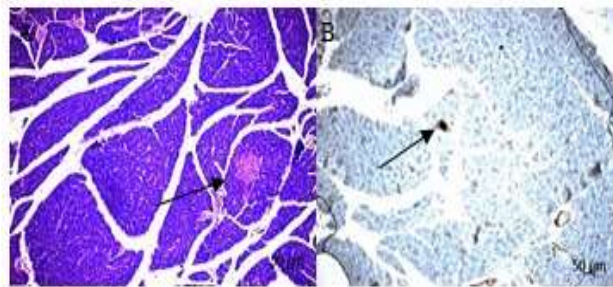
Şekil 4.28. DM+PC-E1-YD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



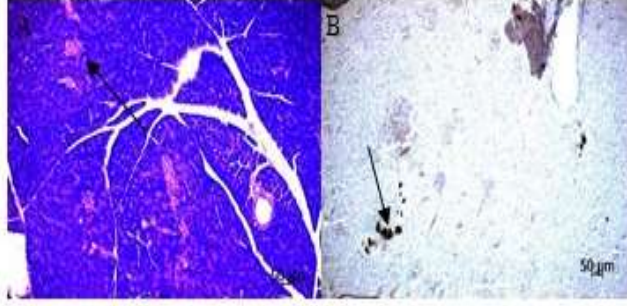
Şekil 4.29. DM+PM-E2-DD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



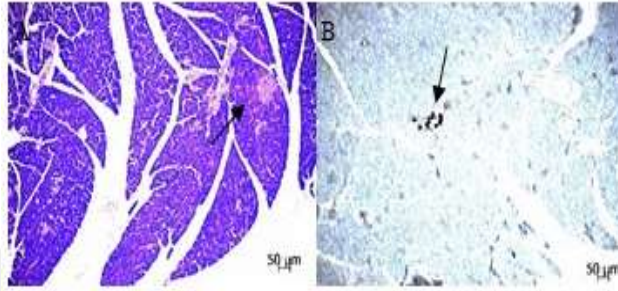
Şekil 4.30. DM+PM-E2-YD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



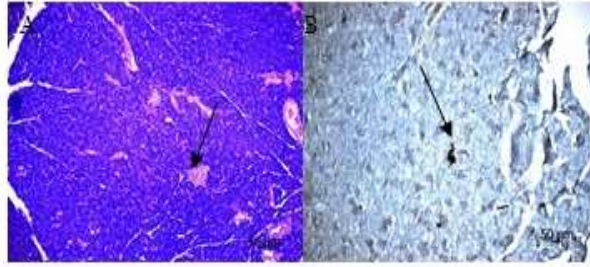
Şekil 4.31. DM+PM-E4-DD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



Şekil 4.32. DM+PM-E4-YD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



Şekil 4.33. DM+PM-E1-DD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin



Şekil 4.34. DM+PM-E1-YD grubundaki pankreas dokusunun histopatolojik görünümü
A: endokrin ada (ok), H&E, B: endokrin ada (ok), insülin

Tablo 4.25. *Polygonum cognatum*'dan elde edilen ekstrelerin diyabetik sıçanların pankreas dokuları üzerindeki histopatolojik bulgularının skorlanması

Gruplar	Pankreas Ağırlığı (g)	Steatozis	Endokrin Adalarda İnflamasyon	Endokrin Ada Boyutu/Sayısı	Fibrozis	Tümör	İnsülin Boyanan Hücre Yoğunluğu
SAĞLIKLI	1.126	-	-	+++	-	-	+++
DM	1.153	-	++	-	-	-	-
DM+AKB	1.192	-	+	++	-	-	+
DM+PC-E1-DD	1.867	-	-	+	-	-	+
DM+PC-E2-DD	0.896	-	-	+	-	-	++
DM+PC-E3-DD	0.949	-	-	+	-	-	+
DM+PC-E4-DD	1.136	-	-	+	-	-	+
DM+PC-E5-DD	0.957	-	-	+	-	-	++
DM+PC-E6-DD	0.852	-	-	+	-	-	++
DM+PC-E1-YD	0.856	-	-	+	-	-	+
DM+PC-E2-YD	0.848	-	-	+	-	-	+
DM+PC-E3-YD	0.825	-	-	+	-	-	++
DM+PC-E4-YD	0.957	-	-	+	-	-	+
DM+PC-E5-YD	1.365	-	-	+	-	-	++
DM+PC-E6-YD	1.182	-	-	+	-	-	++

DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PC: *P. cognatum*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi,

E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD:

Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg)

Tablo 4.26. *Paeonia mascula*'dan elde edilen ekstraktların diyabetik sıçanların pankreas dokuları üzerindeki histopatolojik bulgularının skorlanması

Gruplar	Pankreas Ağırlığı (g)	Steatozis	Endokrin Adalarda İnflamasyon	Endokrin Ada Boyutu/ Sayısı	Fibrozis	Tümör	İnsülin Boyanan Hücre Yoğunluğu
SAĞLIKLI	1.126	-	-	+++	-	-	+++
DM	1.153	-	++	-	-	-	-
DM+AKB	1.192	-	+	++	-	-	+
DM+PM-E1-DD	1.072	-	-	+	-	-	+
DM+PM-E2-DD	0.911	-	-	+	-	-	++
DM+PM-E3-DD	0.916	-	-	+	-	-	+
DM+PM-E4-DD	1.013	-	-	+	-	-	+
DM+PM-E5-DD	0.753	-	-	+	-	-	++
DM+PM-E6-DD	0.763	-	-	+	-	-	++
DM+PM-E1-YD	0.916	-	-	+	-	-	+
DM+PM-E2-YD	0.811	-	-	+	-	-	+
DM+PM-E3-YD	0.953	-	-	+	-	-	++
DM+PM-E4-YD	0.981	-	-	+	-	-	+
DM+PM-E5-YD	0.740	-	-	+	-	-	++
DM+PM-E6-YD	0.858	-	-	+	-	-	++

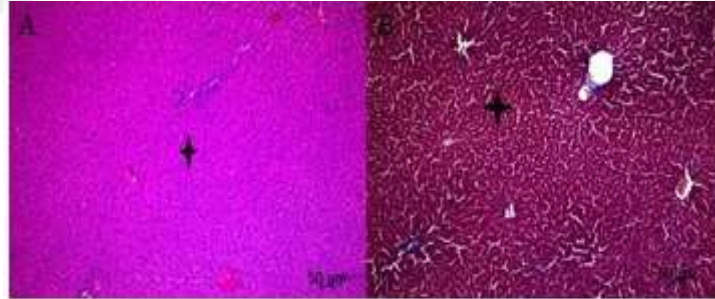
DM: Diabetes Mellitus, AKB: Akarboz, PM: *P. mascula*, E1: *n*-Butanol alt ekstresi, E2: Metanol ekstresi, E3: Diklorometan alt ekstresi, E4: Etil asetat alt ekstresi, E5: Su alt ekstresi, E6: *n*-Hekzan alt ekstresi, YD: Yüksek doz (500 mg/kg), DD: Düşük doz (250 mg/kg)

Kontrol grubunda ve diğer gruplarda makroskopik olarak pankreas dokusunun ağırlıkları belirlenmiştir. Mikroskopik olarak steatozis (yağlanma), endokrin adalarda enflamasyon, endokrin ada boyut ve sayı değişiklikleri, tümör mevcudiyeti, fibrozis ve immünohistokimyasal boyama yöntemi ile insülin boyanan hücre yoğunluğu açısından değerlendirilmiştir. Endokrin ada boyutu ve sayısında değişiklik yok (sağlıklıyla fark yok: (-), hafif derecede fark var: (+), orta derecede fark var: (++) , belirgin fark var: (+++), enflamasyon yok: (-), hafif derecede var: (+), orta derecede var: (++) ve şiddetli var: (+++), insülin ile boyanan hücre yoğunluğu; boyanan hücre yok: (-), hafif derecede

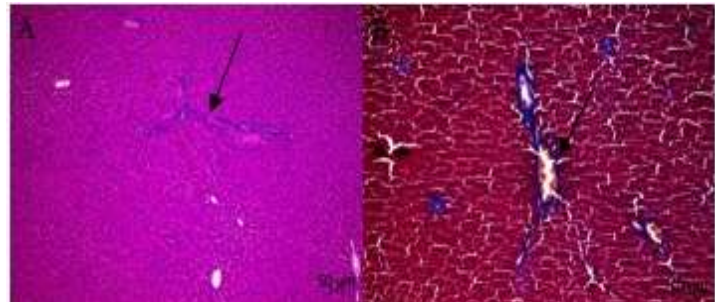
boyanma: (+), orta derecede boyanma: (++) ve şiddetli derecede boyanma: (+++) şeklinde derecelendirilerek değerlendirilmiştir.

4.4.2.Karaciğer Dokusunda Yapılan Histopatolojik Analizler

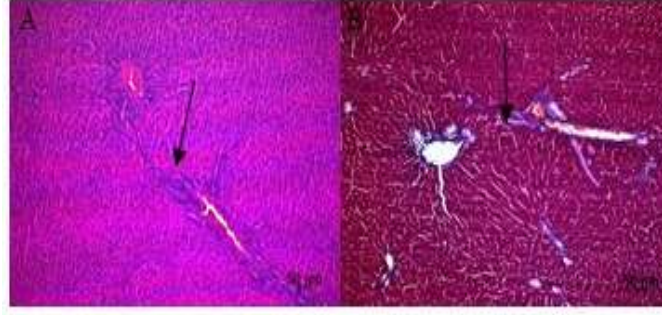
Mevcut grupların hepsinde konjesyon gözlenmesine rağmen, hiçbirinde tümör, nekroz ve steatozis görülmemiştir. Diğer parametrelerden fibrozis sağlıklı grup (Şekil 4.35) ile kıyaslandığında DM (Şekil 4.36) ve DM+AKB (Şekil 4.37) grubunda en yüksek skora sahiptir. Ayrıca DM+PC-E3-DD ve DM+PC-E5-DD gruplarının yanı sıra DM+PM-E1-DD (Şekil 4.48), DM+PM-E3-DD ve DM+PM-E5-DD gruplarında da fibrozis dikkat çeken bir özelliktir. Portal ve lobüler enflamasyon DM+AKB (Şekil 4.37) grubunda sağlıklı gruba (Şekil 4.35) nazaran biraz daha belirgin olarak yorumlanmıştır. DM+AKB (Şekil 4.37) grubuna kıyasla DM+PC-E3-DD ve DM+PC-E5-DD gruplarının yanı sıra DM+PM-E1-DD (Şekil 4.48), DM+PM-E3-DD ve DM+PM-E5-DD gruplarında da hafif şiddette portal/lobüler enflamasyon gözlenmiştir.



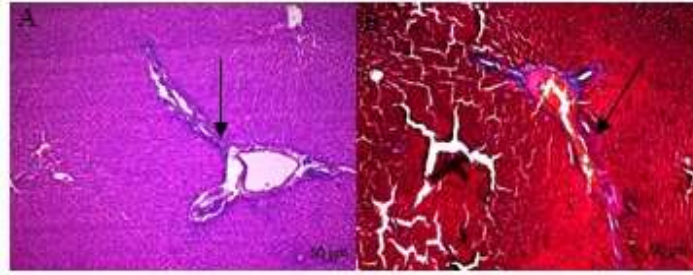
Şekil 4.35. Sağlıklı grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A:normal karaciğer parankimi (yıldız), H&E, B:normal karaciğer parankimi (yıldız), MTC



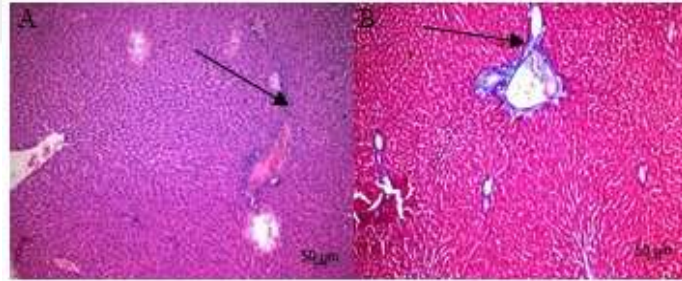
Şekil 4.36. DM grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A:portal-portal köprüleşme (ok) içeren karaciğer dokusu, H&E, B:portal-portal köprüleşme (ok) içeren karaciğer dokusu, MTC



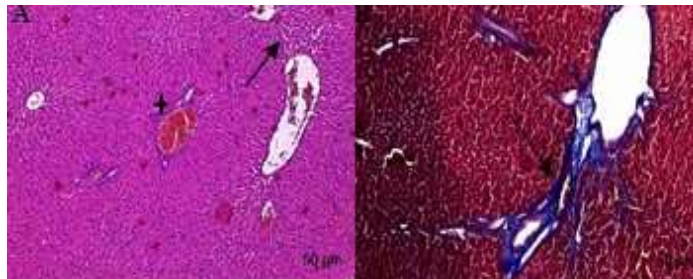
Şekil 4.37. DM+AKB grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A: portal-portal köprüleşme ve portal enflamasyon (ok) içeren karaciğer dokusu, H&E,
B: portal-portal köprüleşme ve portal enflamasyon (ok) içeren karaciğer dokusu, MTC



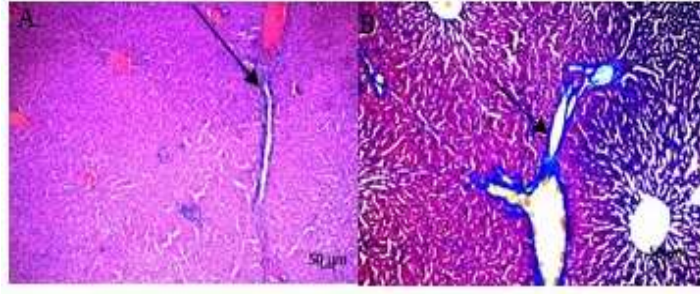
Şekil 4.38. DM+PC-E2-DD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A: portal-portal köprüleşme (ok) içeren karaciğer dokusu, H&E, B: portal-portal köprüleşme (ok) içeren karaciğer dokusu, MTC



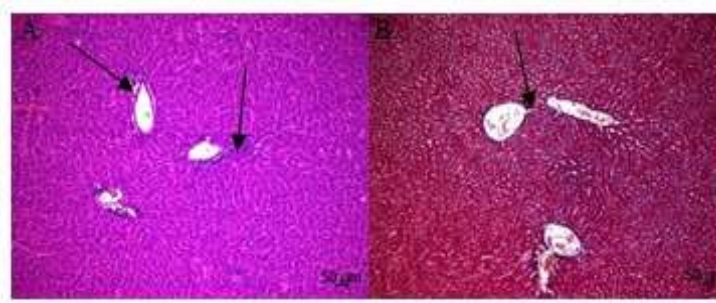
Şekil 4.39. DM+PC-E2-YD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A: fibröz portal genişleme +/-kısa septum içeren karaciğer dokusu (ok), H&E, B: fibröz portal genişleme +/-kısa septum içeren karaciğer dokusu (ok), MTC



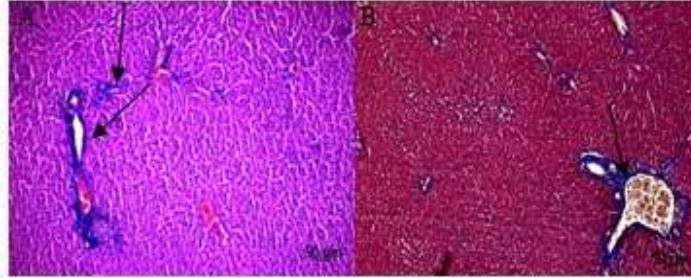
Şekil 4.40. DM+PC-E4-DD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A: konjesyon (yıldız) ve portal-portal köprüleşme (ok) içeren karaciğer dokusu, H&E, B: portal-portal köprüleşme (ok) içeren karaciğer dokusu, MTC



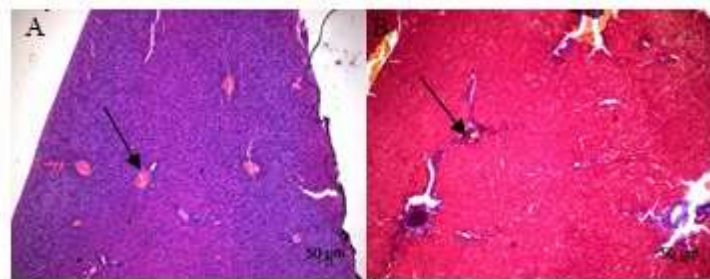
Şekil 4.41. DM+PC-E4-YD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A: portal portal köprüleşme fibrozisi içeren karaciğer dokusu (ok), H&E, B: portal portal köprüleşme fibrozisi içeren karaciğer dokusu (ok), MTC



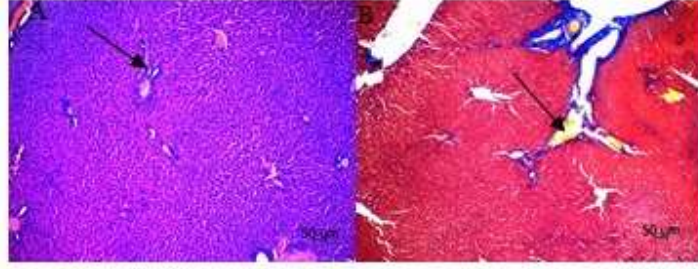
Şekil 4.42. DM+PC-E1-DD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A: fibröz portal genişleme +/- kısa septum (ok) içeren karaciğer dokusu, H&E, B: fibröz portal genişleme +/- kısa septum (ok) içeren karaciğer dokusu, MTC



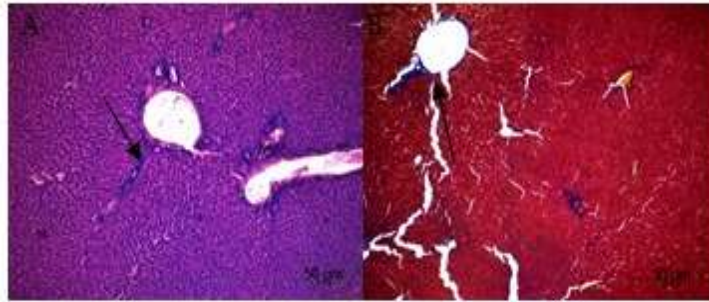
Şekil 4.43. DM+PC-E1-YD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A: fibröz portal genişleme +/- kısa septum içeren karaciğer dokusu (ok), H&E, B: fibröz portal genişleme +/- kısa septum içeren karaciğer dokusu (ok), MTC



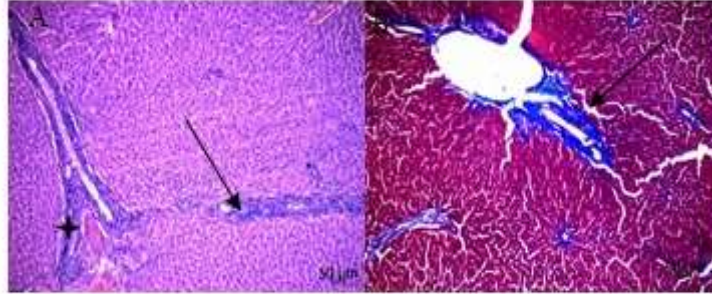
Şekil 4.44. DM+PM-E2-DD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A: fibröz portal genişleme +/- kısa septum içeren karaciğer dokusu (ok), H&E, B: fibröz portal genişleme +/- kısa septum içeren karaciğer dokusu (ok), MTC



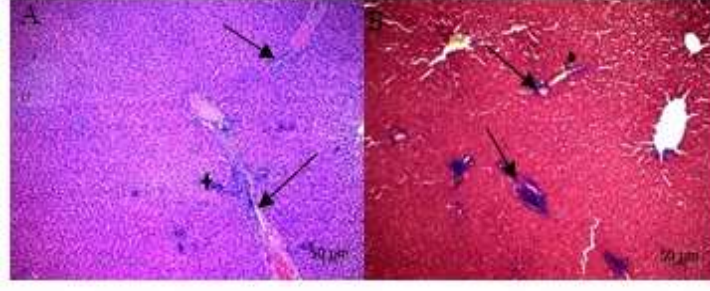
Şekil 4.45. DM+PM-E2-YD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A: fibröz portal genişleme +/-kısa septum içeren karaciğer dokusu (ok), H&E, B: fibröz portal genişleme +/-kısa septum içeren karaciğer dokusu (ok), MTC



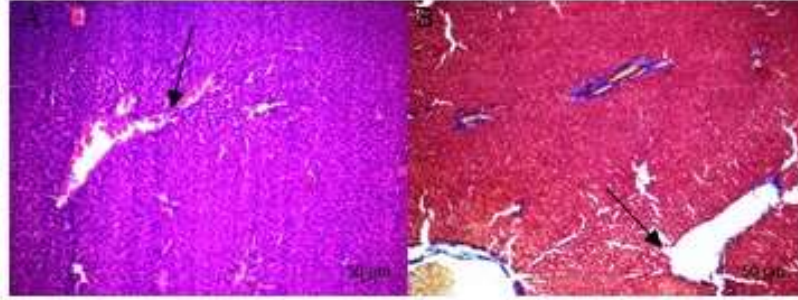
Şekil 4.46. DM+PM-E4-DD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A: fibröz portal genişleme +/-kısa septum içeren karaciğer dokusu (ok), H&E, B: fibröz portal genişleme +/-kısa septum içeren karaciğer dokusu (ok), MTC



Şekil 4.47. DM+PM-E4-YD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A: hafif bazı portal alanlarda enflamasyon (yıldız) ve nadir portal portal köprüleşme fibrozisi (ok) içeren karaciğer dokusu, H&E, B: nadir portal portal köprüleşme fibrozisi (ok) içeren karaciğer dokusu, MTC



Şekil 4.48. DM+PM-E1-DD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A: portal enflamasyon (yıldız) ve fibröz portal genişleme (ok) içeren karaciğer dokusu, H&E, B: fibröz portal genişleme (ok) içeren karaciğer dokusu, MTC



Şekil 4.49. DM+PM-E1-YD grubundaki karaciğer dokusunun histopatolojik görünümü
A: fibröz portal genişleme +/- kısa septum içeren karaciğer dokusu (ok), H&E, B: fibröz portal genişleme +/- kısa septum içeren karaciğer dokusu (ok), MTC

Tablo 4.27. *Polygonum cognatum*'dan elde edilen ekstrelerin diyabetik sıçanların karaciğer dokuları üzerindeki histopatolojik bulgularının skorlanması

Gruplar	Steatozis	Portal İnflamasyon	Lobüler İnflamasyon	Nekroz	Fibrozis	Tümör
SAĞLIKLI	-	-	-	-	-	-
DM	-	+	+	-	+++	-
DM+AKB	-	++	++	-	+++	-
DM+PC-E1-DD	-	-	-	-	-	-
DM+PC-E2-DD	-	-	-	-	-	-
DM+PC-E3-DD	-	+	+	-	+	-
DM+PC-E4-DD	-	-	-	-	-	-
DM+PC-E5-DD	-	+	+	-	+	-
DM+PC-E6-DD	-	-	-	-	-	-
DM+PC-E1-YD	-	-	-	-	-	-
DM+PC-E2-YD	-	-	-	-	-	-
DM+PC-E3-YD	-	-	-	-	-	-
DM+PC-E4-YD	-	-	-	-	-	-
DM+PC-E5-YD	-	-	-	-	-	-
DM+PC-E6-YD	-	-	-	-	-	-

Tablo 4.28. *Paeonia mascula*'dan elde edilen ekstrelerin diyabetik sıçanların karaciğer dokuları üzerindeki histopatolojik bulgularının skorlanması

Gruplar	Steatozis	Portal İnflamasyon	Lobüler İnflamasyon	Nekroz	Fibrozis	Tümör
SAĞLIKLI	-	-	-	-	-	-
DM	-	+	+	-	+++	-
DM+AKB	-	++	++	-	+++	-
DM+PM-E1-DD	-	+	+	-	+	-
DM+PM-E2-DD	-	-	-	-	-	-
DM+PM-E3-DD	-	+	+	-	+	-
DM+PM-E4-DD	-	-	-	-	-	-
DM+PM-E5-DD	-	+	+	-	+	-
DM+PM-E6-DD	-	-	-	-	-	-
DM+PM-E1-YD	-	-	-	-	-	-
DM+PM-E2-YD	-	-	-	-	-	-
DM+PM-E3-YD	-	-	-	-	-	-
DM+PM-E4-YD	-	-	-	-	-	-
DM+PM-E5-YD	-	-	-	-	-	-
DM+PM-E6-YD	-	-	-	-	-	-

Karaciğer dokularının histopatolojik incelenmesinde; sağlıklı grup ile kıyaslanarak DM grubu ve diğer gruplarda steatozis (yağlanma), portal enflamasyon, lobüler enflamasyon, nekroz (birleşen/confluent), fibrozis ve tümör mevcudiyeti değerlendirilmiştir. Parametreler (steatozis, portal enflamasyon, lobuler enflamasyon, nekroz) belirtilen değişiklikler açısından yok: (-), hafif derecede var: (+), orta derecede var: (++) , şiddetli derecede var: (+++) olmak üzere dört derece üzerinden yapılmıştır. Tümör mevcudiyeti; yok: (-) ve mevcut (+) olarak değerlendirilmiştir. Fibrozis ise modifiye İSHAK skor temel alınarak 6 derece üzerinden fibröz portal genişleme ± kısa septum (fokal): (+), fibröz portal genişleme ± kısa septum (yaygın): (++) , nadir portal-portal köprüleşme: (+++), sık portal-portal köprüleşme: (++++) , sık köprüleşme fibrozisi ve nadir nodül oluşumu: (+++++) ve siroz: (++++++) şeklinde yorumlanmıştır.

4.5. Fitokimyasal Veriler

4.5.1. *Polygonum cognatum* Meissn. Bitkisine Ait Fitokimyasal Veriler

Polygonum cognatum Meissn. bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan etil asetat ekstresinden 3 flavonol glikoziti, 1 flavonol glikozit karışımı, 3 fenolik asit anhidrit ve *n*-butanol ekstresinden de 1 flavonol, 1 flavonol glukuronit, 1 fenolik bileşik ve 1 dihidrokalkon glikoziti olmak üzere toplamda 11 bileşik izole edilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) mobil faz sisteminde İTK analizlerinde tespit edilen R_f değerleri Tablo 4.29’da gösterilmiştir. İzole edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (1D- ve 2D-NMR, UV, Kütle spektroskopisi) kullanılarak aydınlatılmıştır.

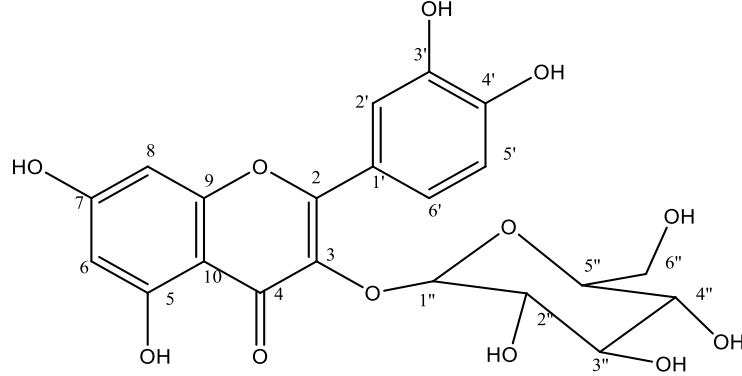
Tablo 4.29. *P. cognatum* Meissn.’den izole edilen bileşiklerin R_f değerleri

Bileşik	R_f değeri	Belirteç
PCE-1	0.40	a, b
PCE-2	0.40 ve 0.41	a, b
PCE-3	0.38	a, b
PCE-4	0.48	a, b
PCE-5	0.70	a, b
PCE-6	0.80	a, b
PCE-7	0.73	a, b
PCB-1	0.83	a, b
PCB-2	0.34	a, b
PCB-3	0.33	a, b
PCB-4	0.36	a, b

Lekelerin belirlenmesi: **a:** UV 254/366 nm, **b:** Vanilin/sülfürik asit reaktifi

4.5.1.1 Flavonoitler

Kersetin-3-O-β-D-glukopiranozit (PCE-1)



Molekül formülü	: C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂
Molekül ağırlığı	: 464.0955 g/mol
HR-ESI-MS (m/z)	: 465.1045 [M+H] ⁺
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 283 (3.46), 363 (3.51)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.51, Tablo 4.30
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.52, Tablo 4.30
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.53
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.54
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.55
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.56

Kersetin-3-O- β -D-glukopiranozit (PCE-1)

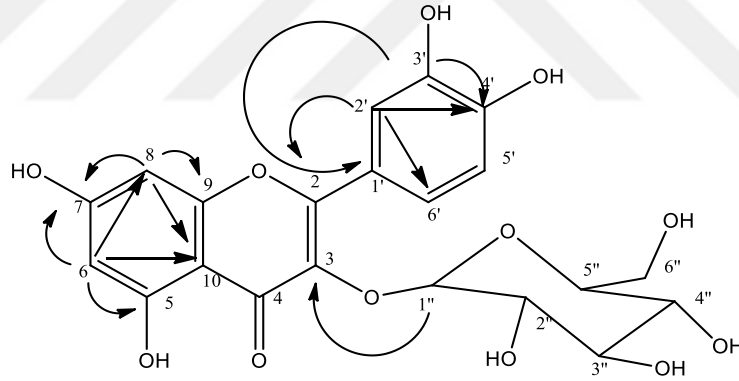
PCE-1 bileşiğinin renginin sarı, yapısının amorf olması, İTK analizi sırasında gün ışığında sarı, UV₃₆₆ nm’de mor, amonyak buharına tutulduğunda parlak sarı, vanilinli sülfürik asit reaktifi püskürtülüp 105 °C’de birkaç dakika ısıtıldığında koyu sarı renk vermesi flavonoit olabileceğini düşündürmüştür. Molekülün UV (DMSO) spektrumunda λ_{maks} . 283, 363 nm’de görülen iki bant, flavonol iskeletine sahip olduğunu göstermiştir.

Kütle spektrumunda m/z 465.1045 $[M+H]^+$ iyon piki, ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları kullanılarak, molekülün kapalı formülünün $C_{21}H_{20}O_{12}$ olduğu tespit edilmiştir.

Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.30, Şekil 4.51) aromatik alanda δ_H 6.18 (1H, *gs*, H-6) ve 6.38 (1H, *gs*, H-8)’de *meta* etkileşim gösteren sinyaller 5,7-disüstitüe A halkasının varlığını göstermiştir. HMQC spektrumundan (Şekil 4.55) bu protonların δ_C 99.37 ve 94.09’da bulunan karbonlar ile etkileştiği gözlenmiştir. Aromatik alanda δ_H 7.57 (1H, *d*, $J = 2.04$, H-2’), 6.84 (1H, *d*, $J = 8.98$ Hz, H-5’) ve 7.59 (1H, *dd*, $J = 8.98/2.04$ Hz, H-6’)’da ABX sistemi şeklinde görülen sinyaller, 3’,4’-disüstitüe B halkası için karakteristiktir. Bu protonların bağlandıkları C-2’, C-5’ ve C-6’ karbonlarının δ_C 116.58, 115.68 ve 122.04’te rezonans olduğu HMQC (Şekil 4.55) spektrumundan tespit edilmiştir. Bileşiğin COSY spektrumunda (Şekil 4.54) A halkasında H-6 ve H-8 protonları; B halkasında H-2’, H-5’ ve H-6’ protonları arasında etkileşim görülmüş ve ^{13}C -NMR spektrumunda (Tablo 4.30, Şekil 4.52) C-2 (δ_C 156.52), C-3 (δ_C 133.72) ve C-4 (δ_C 177.75) için gözlenen karbon sinyalleri bileşiğin flavonol iskeletine sahip olduğunu göstermiştir. Aglikona ait spektroskopik değerler kersetin için litaretürdeki değerlerle örtüşmektedir.⁴⁸⁹

^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.30, Şekil 4.51) δ_{H} 5.42 (1H, *d*, $J = 7.39$, H-1'') de bulunan sinyal anomerik oz protonuna ait olup, yapıda bir oz varlığını göstermektedir. Anomerik protonun etkileşme sabiti ($J = 7.39$) değerinden, uzun β konfigürasyona sahip olduğu görülmüştür. Oza ait proton sinyalleri COSY spektrumu (Şekil 4.54) kullanılarak belirlenmiş, HMQC spektrumu (Şekil 4.55) yardımıyla bu protonların ait olduğu karbonların sinyalleri; δ_{C} 101.41 (C-1''), 74.57 (C-2''), 77.97 (C-3''), 70.39 (C-4''), 76.97 (C-5'') ve 61.43 (C-6'') olarak tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında uzun β -glukopiranoz olduğu saptanmıştır. HMBC spektrumunda (Şekil 4.56) görülen, glukozun anomerik protonu (δ_{H} 5.42, *d*, H-1'') ile C-3 (δ_{C} 133.72) arasındaki etkileşim, glukozun aglikona C-3'ten bağlı olduğunu göstermektedir.

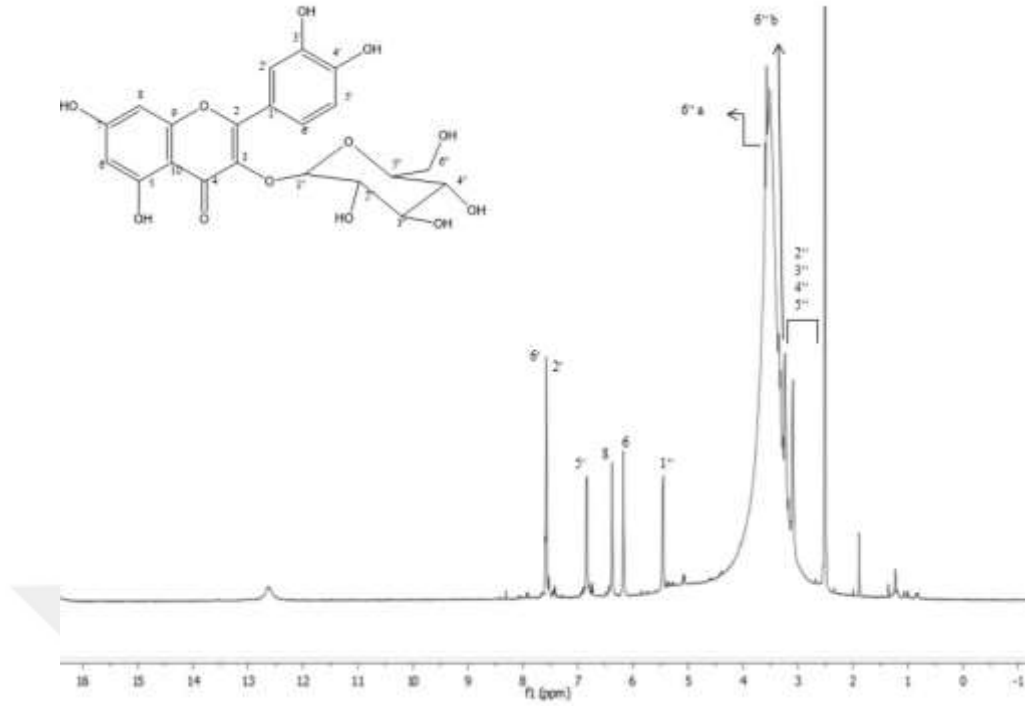
Mevcut spektroskopik veriler ve literatüre dayanarak **PCE-1** kodlu bileşiğin yapısı **Kersetin-3-O- β -D-glukopiranozit** olarak bulunmuştur.⁴⁹⁰



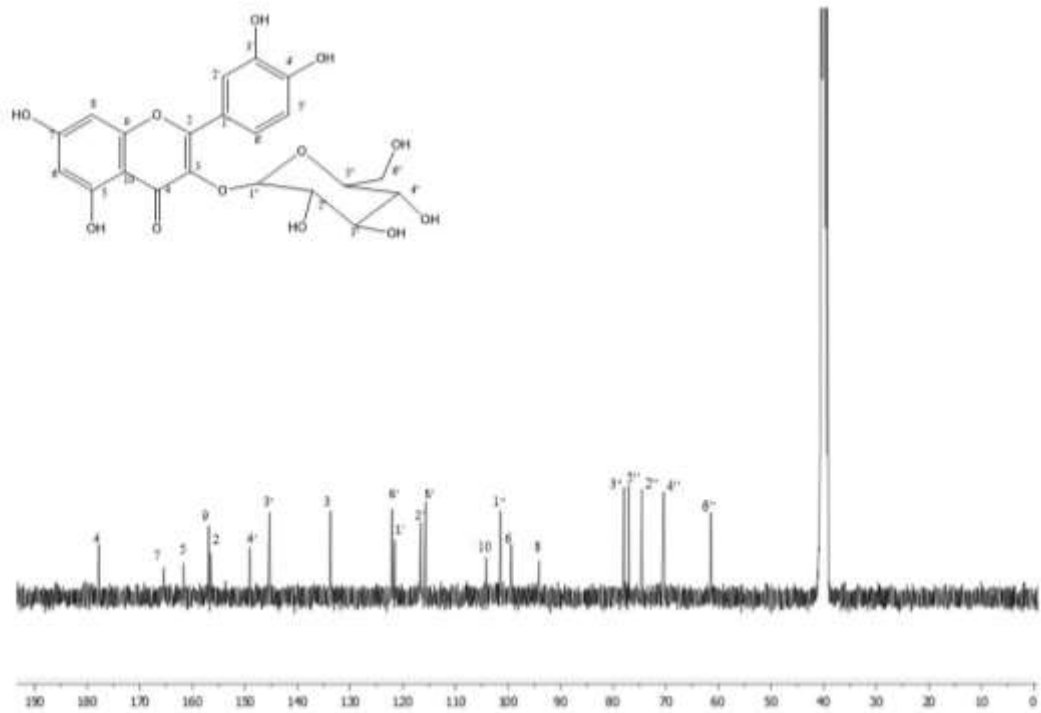
Şekil 4.50. Kersetin-3-O- β -D-glukopiranozit'in HMBC korelasyonu

Tablo 4.30. Kersetin-3-*O*- β -D-glukopiranozit (PCE-1)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)

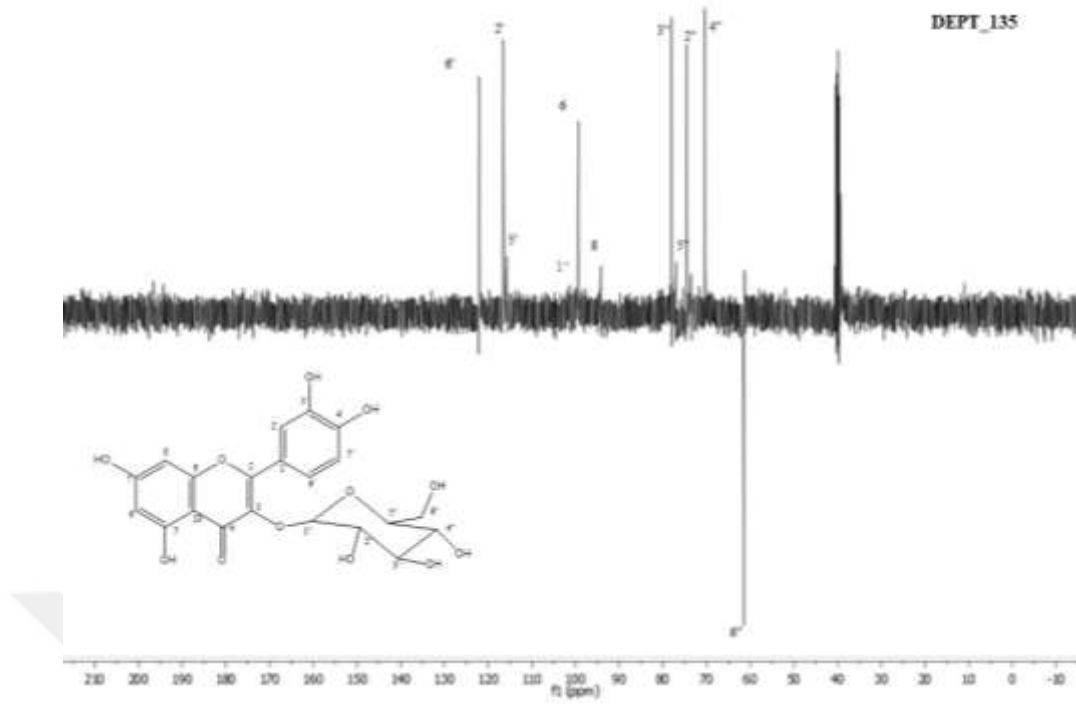
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
2	C	156.52		
3	C	133.72		
4	C	177.75		
5	C	161.67		
6	CH	99.37	6.18 (<i>gs</i>)	5, 7, 8, 10
7	C	165.43		
8	CH	94.09	6.38 (<i>gs</i>)	6, 7, 9, 10
9	C	156.87		
10	C	104.13		
1'	C	121.55		
2'	CH	116.58	7.57 (<i>d</i> , $J = 2.04$)	2, 3', 4', 6'
3'	C	145.33		
4'	C	149.06		
5'	CH	115.68	6.84 (<i>d</i> , $J = 8.98$)	3', 4', 6'
6'	CH	122.04	7.59 (<i>dd</i> , $J = 8.98/2.04$)	
Glukoz				
1"	CH	101.41	5.42 (<i>d</i> , $J = 7.39$)	3
2"	CH	74.57	3.10-3.24 (<i>m</i>)	
3"	CH	77.97	3.10-3.24 (<i>m</i>)	
4"	CH	70.39	3.10-3.24 (<i>m</i>)	
5"	CH	76.97	3.10-3.24 (<i>m</i>)	
6"	CH ₂	61.43	3.59 (<i>m</i>) 3.32 (<i>m</i>)	5"



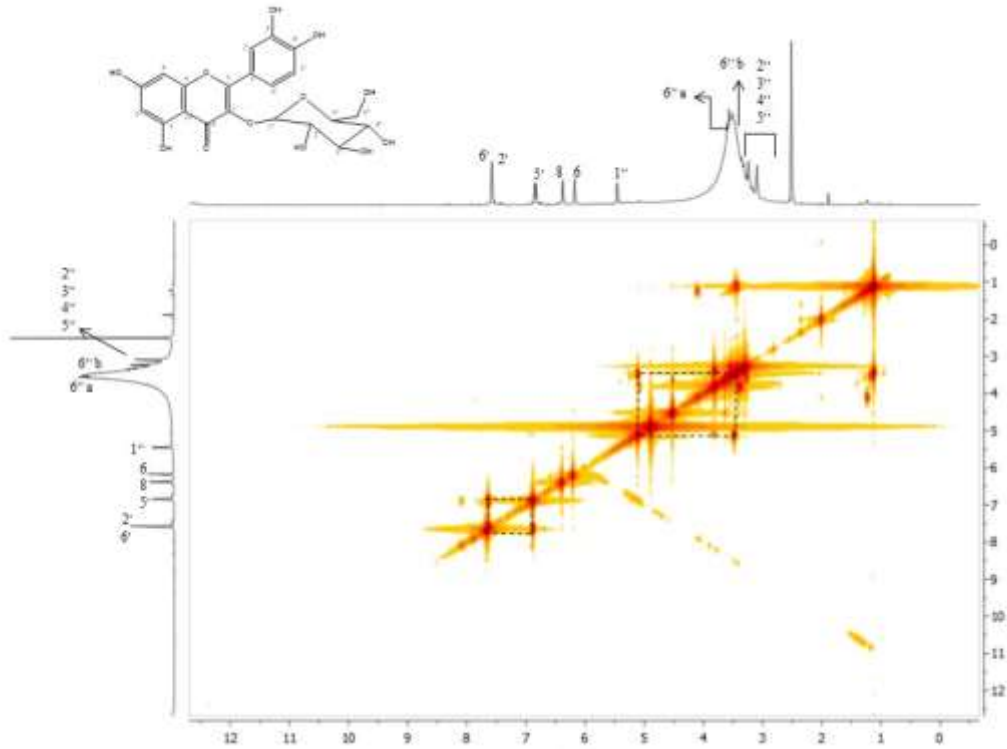
Şekil 4.51. Kersetin-3-*O*- β -D-glukopiranozit (PCE-1)'in ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) spektrumu



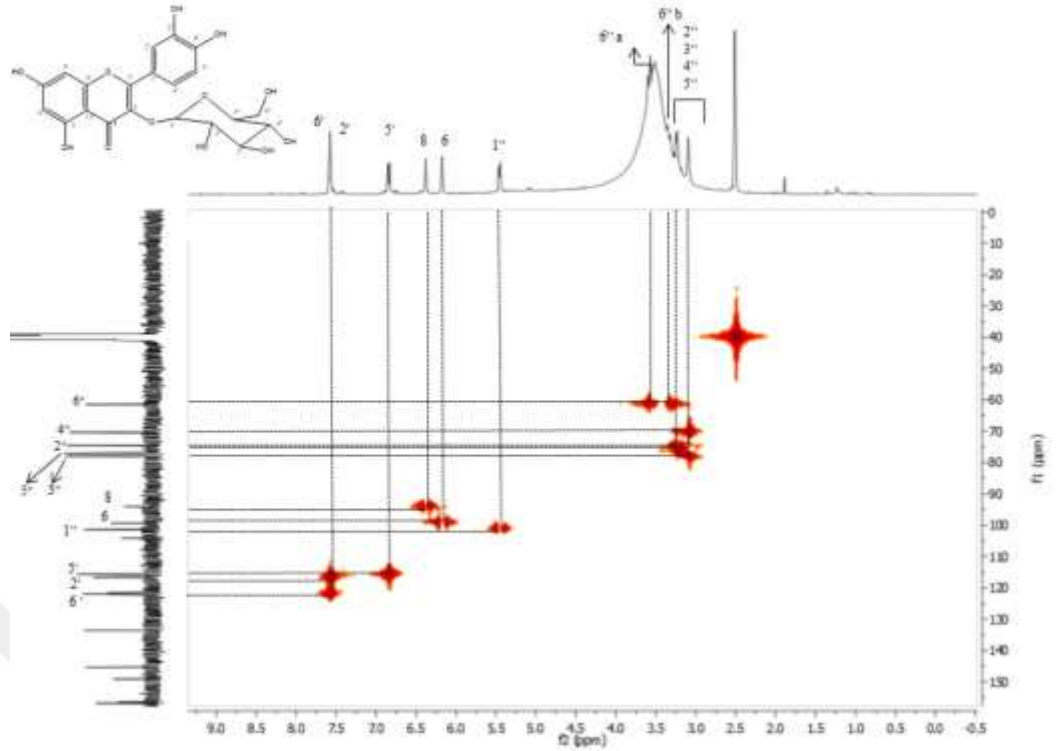
Şekil 4.52. Kersetin-3-*O*- β -D-glukopiranozit (PCE-1)'in ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu



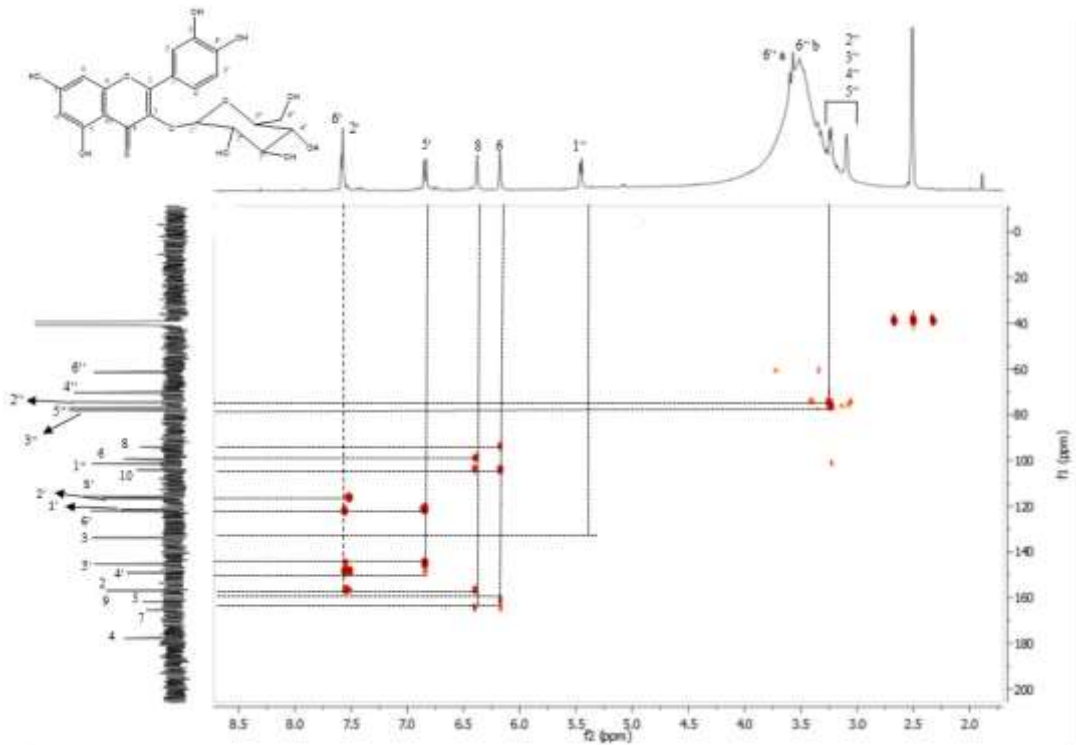
Şekil 4.53. Kersetin-3-O-β-D-glukopiranozit (PCE-1)'in DEPT-135 (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.54. Kersetin-3-O-β-D-glukopiranozit (PCE-1)'in 2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)

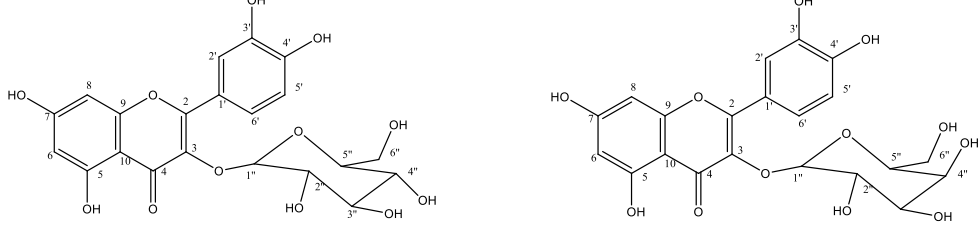


Şekil 4.55. Kersetin-3-O- β -D-glukopiranozit (PCE-1)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.56. Kersetin-3-O- β -D-glukopiranozit (PCE-1)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

**Kersetin-3-O- β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3-O- β -D-galaktopiranozit Karışımı
(PCE-2)**

	
Molekül formülü	: C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂
Molekül ağırlığı	: 464.0955 g/mol
HR-ESI-MS (m/z)	: 465.1035 [M+H] ⁺
UV $\lambda_{maks.}$ (nm) (log ϵ) (DMSO)	: 283 (3.51) 364 (3.49)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.58, Tablo 4.31
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.59, Tablo 4.31
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.60
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.61
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.62
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.63

Kersetin-3-O- β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3-O- β -D-galaktopiranozit Karışımı (PCE-2)

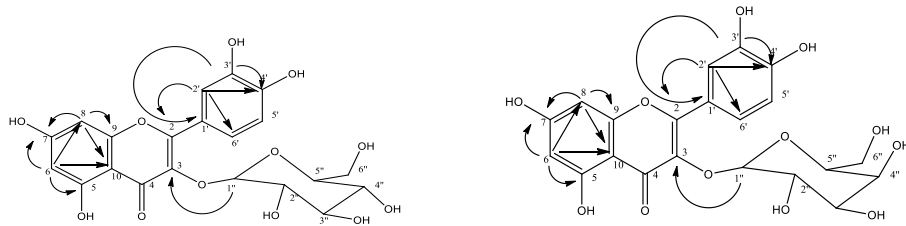
PCE-2 kodlu bileşiğin renginin sarı, yapısının amorf olması, İTK analizinde gün ışığında sarı, UV₃₆₆ nm’de mor, amonyak buharına tutulduğunda parlak sarı, vanilinli sülfürik asit reaktifi püskürtülüp 105 °C’de birkaç dakika ısıtılınca koyu sarı renk vermesi flavonoit olabileceğini düşündürmüştür. Molekülün UV (DMSO) spektrumunda λ maks. 283, 364 nm’de görülen iki bant, flavonol iskeletine sahip olduğunu göstermiştir.

Kütle spektrumunda m/z 465.1035 $[M+H]^+$ iyon piki, ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları kullanılarak molekülün kapalı formülünün $C_{21}H_{20}O_{12}$ olduğu tespit edilmiştir.

Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.31, Şekil 4.58) aromatik alanda δ_H 6.21 (1H, d , $J = 1.48$, H-6) ve 6.42 (1H, d , $J = 1.48$, H-8)’de *meta* etkileşim gösteren sinyaller 5,7-disübstitüe A halkasının varlığını göstermiştir. HMQC spektrumundan (Şekil 4.62) bahsi geçen protonların δ_C 99.19 ve 94.04’te bulunan karbonlar ile etkileştiği gözlenmiş olup, sırasıyla bu protonlar C-6 ve C-8 karbonlarıyla eşleştirilmiştir. Yine ^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.31, Şekil 4.58) aromatik bölgede δ_H 7.57 (1H, d , $J = 2.16$, H-2’), 6.83 (1H, d , $J = 8.65$ Hz, H-5’) ve 7.66 (1H, dd , $J = 8.65/2.16$ Hz, H-6’)’da ABX sistemi şeklinde sinyaller 3’,4’-disübstitüe B halkasına işaret etmiştir. Bu protonların bağlandıkları C-2’, C-5’ ve C-6’ karbonlarının δ_C 116.45, 115.66 ve 122.05’te gözlemlendikleri HMQC (Şekil 4.62) spektrumu kullanılarak tespit edilmiştir. Bileşiğin COSY spektrumunda (Şekil 4.61) A halkasındaki H-6 ve H-8 arasında; B halkasında ise H-2’, H-5’ ve H-6’ arasında etkileşim görülmüştür. ^{13}C -NMR spektrumunda (Tablo 4.31, Şekil 4.59) C-2 (δ_C 156.63), C-3 (δ_C 133.76) ve C-4 (δ_C 177.87) için gözlenen karbon sinyalleri bileşiğin flavonol iskeletine sahip olduğunu göstermiş olup, aglikona ait spektroskopik değerler kersetin için literatürdeki değerlerle uyumludur.^{497, 498}

^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.31, Şekil 4.58) δ_{H} 5.46 (1H, *d*, $J = 7.40$, H-1'') ve δ_{H} 5.37 (1H, *d*, $J = 7.68$, H-1'')'de bulunan 2 anomerik oz protonu sinyali yapıda 2 ozun varlığına işaretler. Anomerik protonların etkileşme sabiti değerlerinden ($J = 7.40$ ve 7.68) her iki ozun da β konfigürasyonda olduğu görülmüştür. Ozlara ait proton sinyalleri COSY spektrumu (Şekil 4.61) kullanılarak yorumlanıp, HMQC spektrumu (Şekil 4.62) yardımıyla da yapıdaki proton-karbon etkileşimleri bulunmuştur. Oz karbonlarının sinyalleri; δ_{C} 101.35 (C-1''), 74.55 (C-2''), 77.97 (C-3''), 70.36 (C-4''), 76.95 (C-5'') ve 61.40 (C-6'') ve 102.31 (C-1'''), 71.67 (C-2'''), 73.65 (C-3'''), 68.37 (C-4'''), 76.26 (C-5''') ve 60.58 (C-6''') olarak tespit edilmiştir. Bunlara ilaveten C-4''' karbonuna ait protonun δ_{H} 3.67'de rezonans olması, diğer 2D spektrum bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde ozlardan birinin β -galaktopiranoz diğerinin de β -glukopiranoz olduğu anlaşılmıştır. HMBC spektrumu (Şekil 4.63) incelendiğinde her iki anomerik protona ait sinyal (δ_{H} 5.46 *d* ve 5.37 *d*, H-1'') ile C-3 (δ_{C} 133.76) arasında görülen etkileşimden dolayı, elde edilen maddenin bir karışım olduğu saptanmıştır.

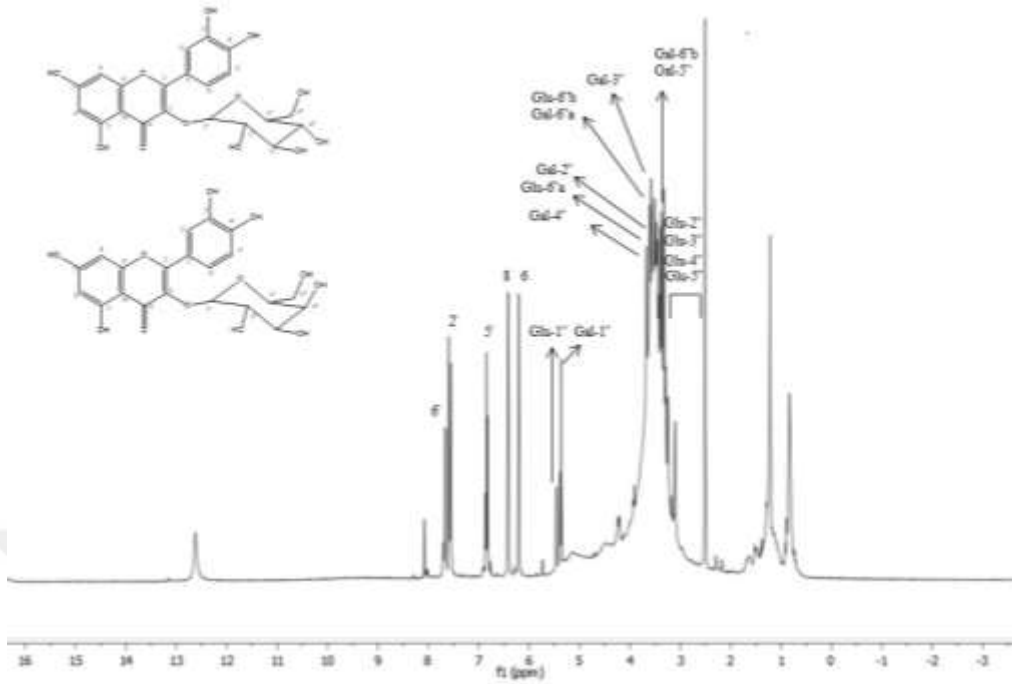
Yukarıdaki bilgiler ışığında ve literatürdeki spektroskopik verilere dayanarak karışımdaki maddelerin **Kersetin-3-O- β -D-glukopiranozit** ve **Kersetin-3-O- β -D-galaktopiranozit** olduğuna karar verilmiştir^{490, 491}.



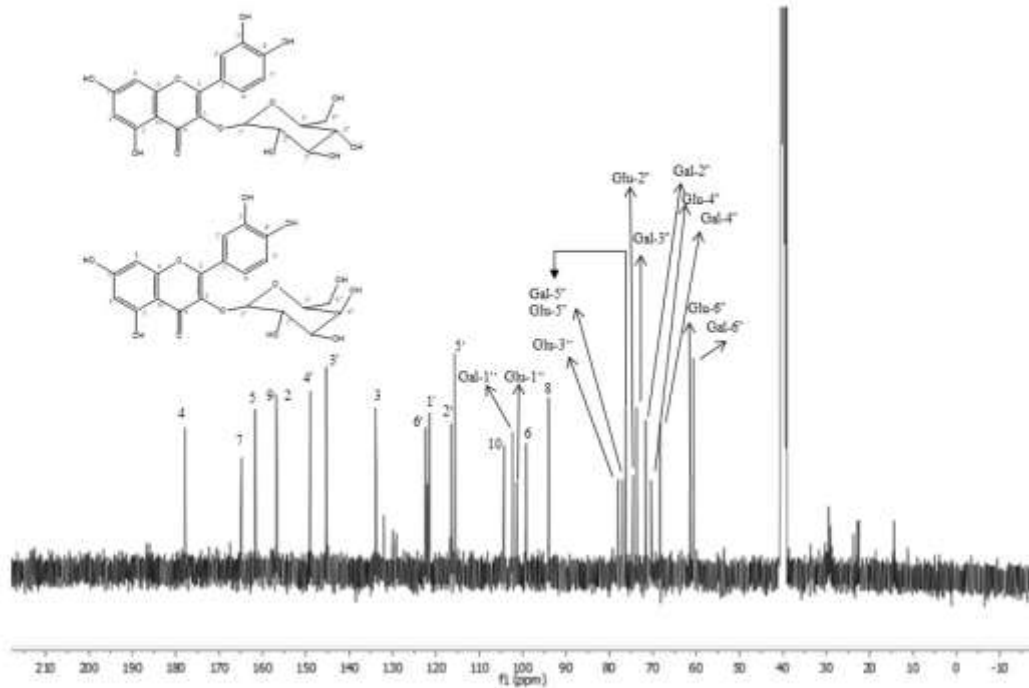
Şekil 4.57. Kersetin-3-O- β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3-O- β -D-galaktopiranozit karışımının HMBC korelasyonu

Tablo 4.31. Kersetin-3-*O*- β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3-*O*- β -D-galaktopiranozit Karışımı (PCE-2)'nin ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)

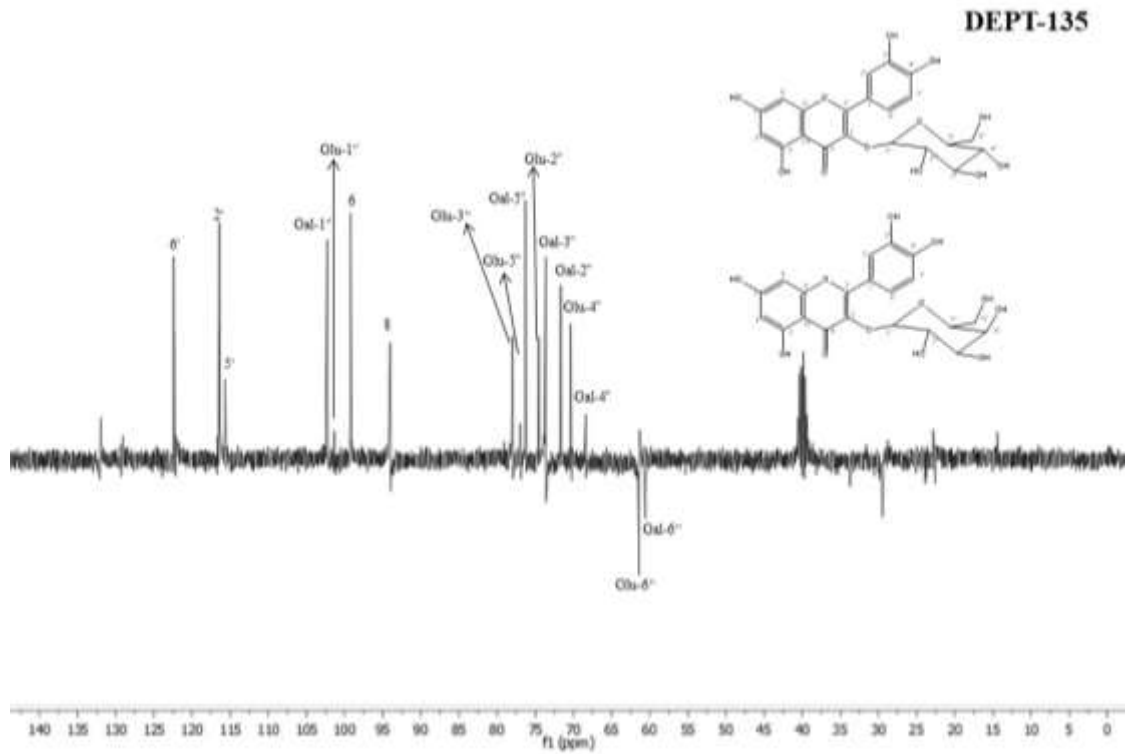
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
2	C	156.63		
3	C	133.76		
4	C	177.87		
5	C	161.67		
6	CH	99.19	6.21 (d , $J = 1.48$)	5, 7, 8, 10
7	C	164.84		
8	CH	94.04	6.42 (d , $J = 1.48$)	4, 6, 7, 9, 10
9	C	156.79		
10	C	104.36		
1'	C	121.60		
2'	CH	116.45	7.57 (d , $J = 2.16$)	2, 3', 4', 5', 6'
3'	C	145.28		
4'	C	148.97		
5'	CH	115.66	6.83 (d , $J = 8.65$)	2, 1', 3', 4'
6'	CH	122.05	7.66 (dd , $J = 8.65/2.16$)	2, 2', 5'
Glukoz				
1"	CH	101.35	5.46 (d , $J = 7.40$)	3
2"	CH	74.55	3.11-3.35 (m)	
3"	CH	77.97	3.11-3.35 (m)	
4"	CH	70.36	3.11-3.35 (m)	
5"	CH	76.95	3.11-3.35 (m)	
6"	CH ₂	61.40	3.47 (m) 3.60 (m)	4", 5"
Galaktoz				
1"	CH	102.31	5.37 (d , $J = 7.68$)	3, 2"
2"	CH	71.67	3.57 (m)	1", 3"
3"	CH	73.65	3.40 (m)	2"
4"	CH	68.37	3.67 (d , $J = 2.96$)	2", 3"
5"	CH	76.26	3.33 (m)	1", 6"
6"	CH ₂	60.58	3.48 (m) / 3.32 (m)	4", 5"



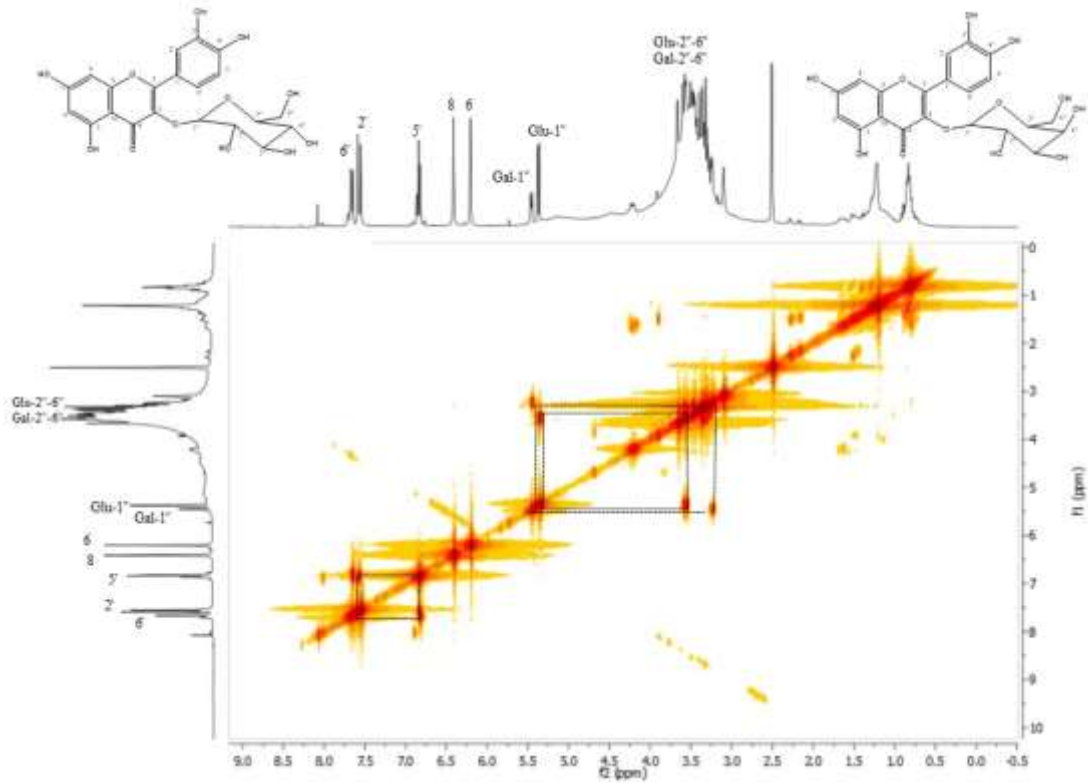
Şekil 4.58. Kersetin-3-O-β-D-glukopiranozit ve Kersetin-3-O-β-D-galaktopiranozit karışımı (PCE-2)'nın ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu



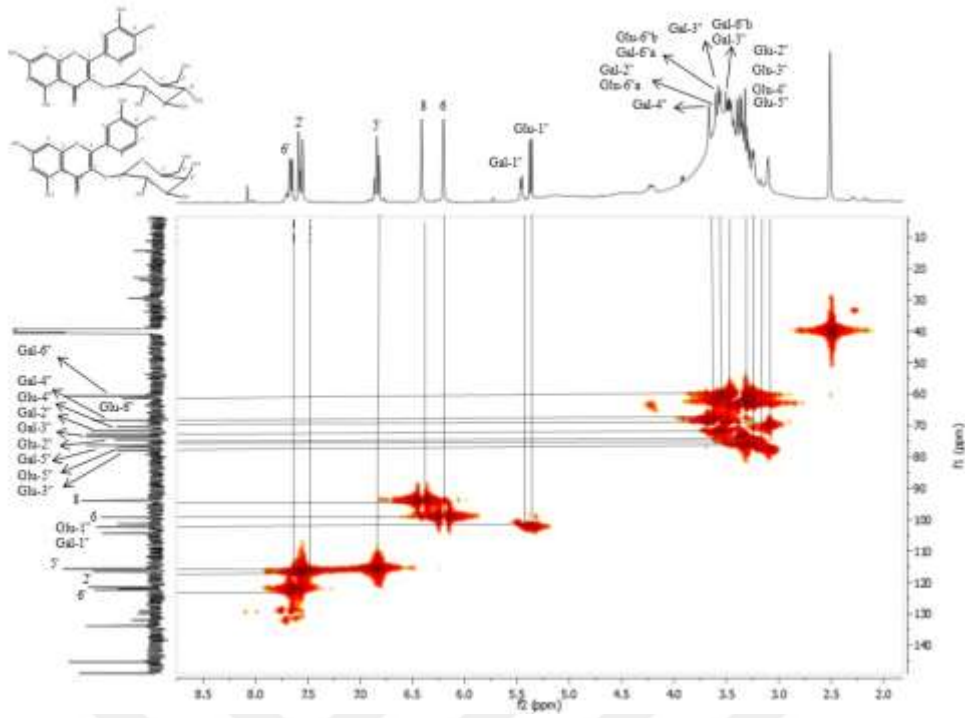
Şekil 4.59. Kersetin-3-O-β-D-glukopiranozit ve Kersetin-3-O-β-D-galaktopiranozit karışımı (PCE-2)'nın ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu



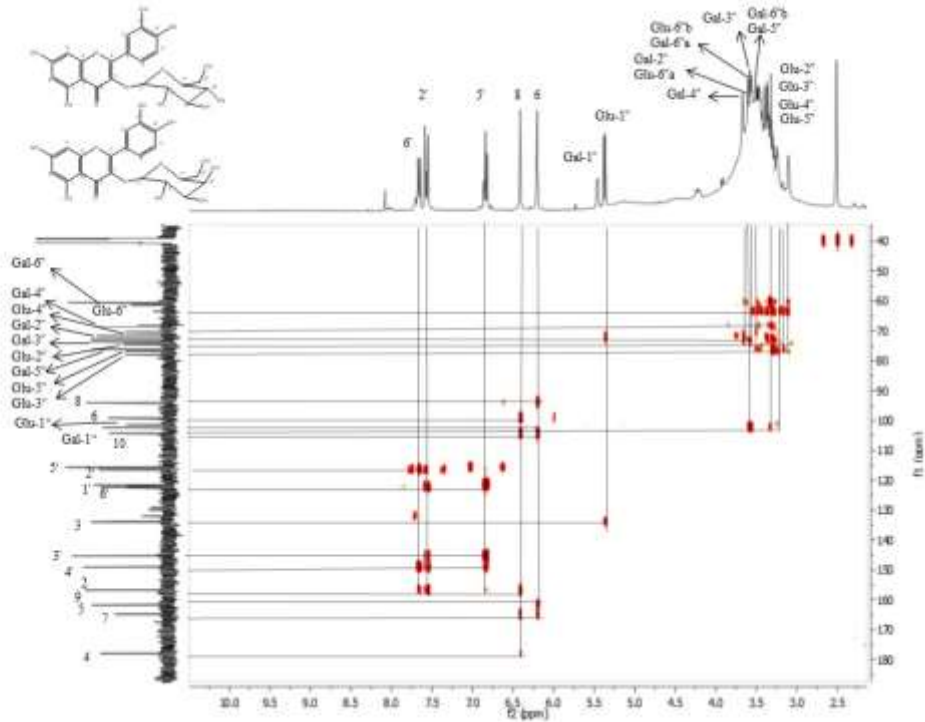
Şekil 4.60. Kersetin-3-*O*- β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3-*O*- β -D-galaktopiranozit karışımı (PCE-2)'nın DEPT-135 (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.61. Kersetin-3-*O*- β -D-glukopiranozit ve Kersetin-3-*O*- β -D-galaktopiranozit karışımı (PCE-2)'nın 2D- ^1H - ^1H -Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)

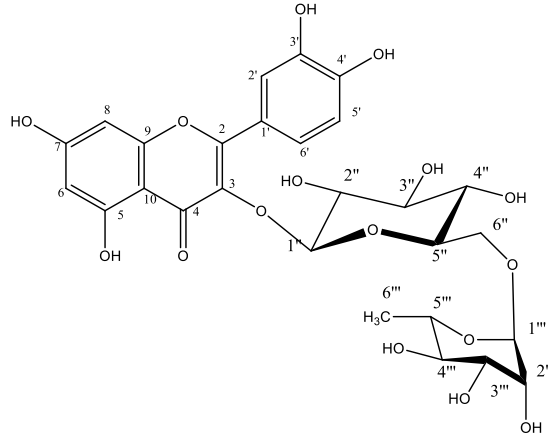


Şekil 4.62. Kersetin-3-*O*-β-D-glukopiranozit ve Kersetin-3-*O*-β-D-galaktopiranozit karışımı (PCE-2)'nın 2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.63. Kersetin-3-*O*-β-D-glukopiranozit ve Kersetin-3-*O*-β-D-galaktopiranozit karışımı (PCE-2)'nın 2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

Kersetin-3-O-rutinozit (PCE-3)



Molekül formülü	: C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆
Molekül ağırlığı	: 610.1534 g/mol
HR-ESI-MS (<i>m/z</i>)	: 611.1646 [M+H] ⁺
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 266 (3.26) 357 (3.23)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.65, Tablo 4.32
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.66, Tablo 4.32
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.67
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.68
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.69
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.70

Kersetin-3-O-rutinozit (PCE-3)

PCE-3 kodlu sarı renkli amorf bileşiğin, ince tabaka kromatografisinde gün ışığında sarı, UV₃₆₆ nm’de mor floresans vermesi, vanilin/H₂SO₄ reaktifi püskürtülüp 105 °C’de ısıtıldığında koyu sarı renk vermesi flavonoit olabileceğini düşündürmüştür. Molekülün UV (DMSO) spektrumunda $\lambda_{\text{maks.}}$ 266, 357 nm’de görülen iki bant, flavonol iskeletine sahip olduğunu göstermiştir.

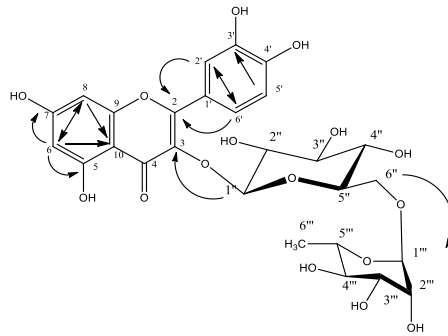
Kütle spektrumunda bulunan m/z 611.1646 [M+H]⁺ iyon piki ile ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları kullanılarak kapalı formül C₂₇H₃₀O₁₆ olarak tespit edilmiştir.

¹H-NMR spektrumunda (Tablo 4.32, Şekil 4.65) aromatik bölgede δ_H 6.22 (1H, *d*, $J = 2.1$, H-6) ve 6.41 (1H, *d*, $J = 2.1$, H-8)’de *meta* etkileşim gösteren sinyaller 5,7-disübstitüe A halkasını işaret etmektedir. HMQC spektrumu (Şekil 4.69) incelendiğinde bu protonlara ait karbonların δ_C 98.57 (C-6) ve 93.48 (C-8)’de rezonans verdiği belirlenmiştir. Aynı bölgede ABX sistemi şeklinde δ_H 6.89 (1H, *d*, $J = 8.45$, H-5’), 7.69 (1H, *d*, $J = 2.15$, H-2’) ve 7.65’te (1H, *dd*, $J = 8.45/2.15$, H-6’) görülen sinyaller 3’,4’-disübstitüe B halkası için karakteristiktir. Bu protonların bağlı olduğu karbon sinyalleri HMQC spektrumu (Şekil 4.69) kullanılarak δ_C 114.66 (C-5’), 116.29 (C-2’) ve 122.46 (C-6’) olarak tespit edilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda (Tablo 4.32, Şekil 4.66) C-2 (δ_C 157.93), C-3 (δ_C 134.23) ve C-4 (δ_C 178.18) için gözlenen karbon rezonansları molekülün flavonol iskeletinde olduğunu doğrulamıştır. C-2’, C-5’ ve C-6’ karbonlarının daha yukarı alanda rezonans olması, C-3’ (δ_C 144.43) ve C-4’ (δ_C 148.40) karbonlarının taşıdığı -OH sübstitüsyonu sebebiyledir. Aglikona ait spektral bulgular literatürde kersetin için verilen değerlerle uyumludur.⁴⁹²

¹H-NMR spektrumunda (Tablo 4.32, Şekil 4.65) δ_H 5.13 (1H, *d*, $J = 7.55$, H-1’’) ve 4.54 (1H, *d*, $J = 1.46$, H-1’’) şeklinde gözlenen sinyaller 2 anomerik oz protonunun varlığına işaretir. Anomerik protonların etkileşme sabiti değerlerinden ($J = 7.55$ ve 1.46)

ozların sırasıyla β ve α konfigürasyonda oldukları anlaşılmıştır. Ozlara ait proton sinyalleri COSY spektrumu (Şekil 4.68) kullanılarak yorumlanıp, HMQC spektrumu (Şekil 4.69) yardımıyla da yapıdaki proton-karbon etkileşimleri bulunmuştur. Oz karbonlarının sinyalleri; δ_C 103.93 (C-1''), 74.33 (C-2''), 76.78 (C-3''), 72.53 (C-4''), 75.80 (C-5''), 67.15 (C-6'') ve 101.01 (C-1'''), 69.96 (C-2'''), 70.69 (C-3'''), 70.83 (C-4'''), 68.31 (C-5'''), 16.48 (C-6''') olarak tespit edilmiştir. Bulgular değerlendirildiğinde ozlardan birinin β -glukopiranoz diğeri α -L-ramnopiranoz olduğu anlaşılmıştır. HMBC spektrumunda (Şekil 4.70), glukozun H-6'' protonu (δ_H 3.83) ile ramnozun anomerik karbonu (δ_C 101.01) arasındaki etkileşim ve glukozun C-6'' sinyalinin δ_C 67.15 ppm'e kayması ramnozun hem ikinci oz olduğunu hem de glukozu C-6'' karbonundan bağlandığını göstermiştir. Yine glukozun aglikona bağlı ilk oz olduğu HMBC spektrumunda (Şekil 4.70), anomerik proton (δ_H 5.13 d, $J = 7.55$) ile C-3 (δ_C 134.23) arasındaki etkileşimle açıkça gözlenmektedir.

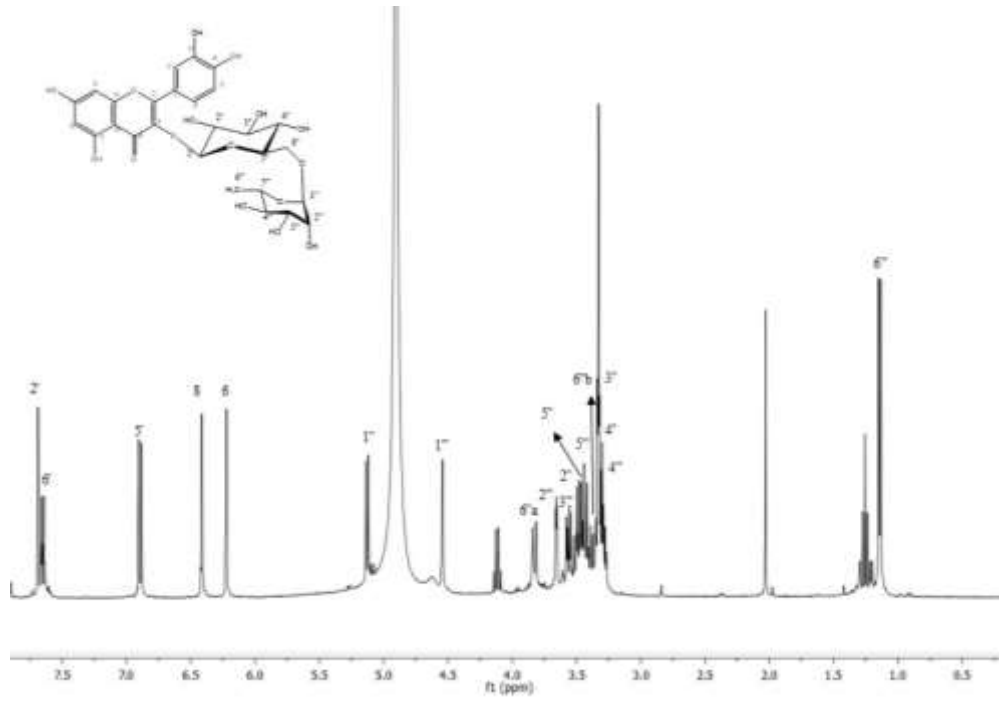
Eldeki spektral veriler ve literatüre dayanarak **PCE-3** kodlu molekülün yapısının **Kersetin-3-O-rutinozit** olduğuna karar verilmiştir.⁴⁹³



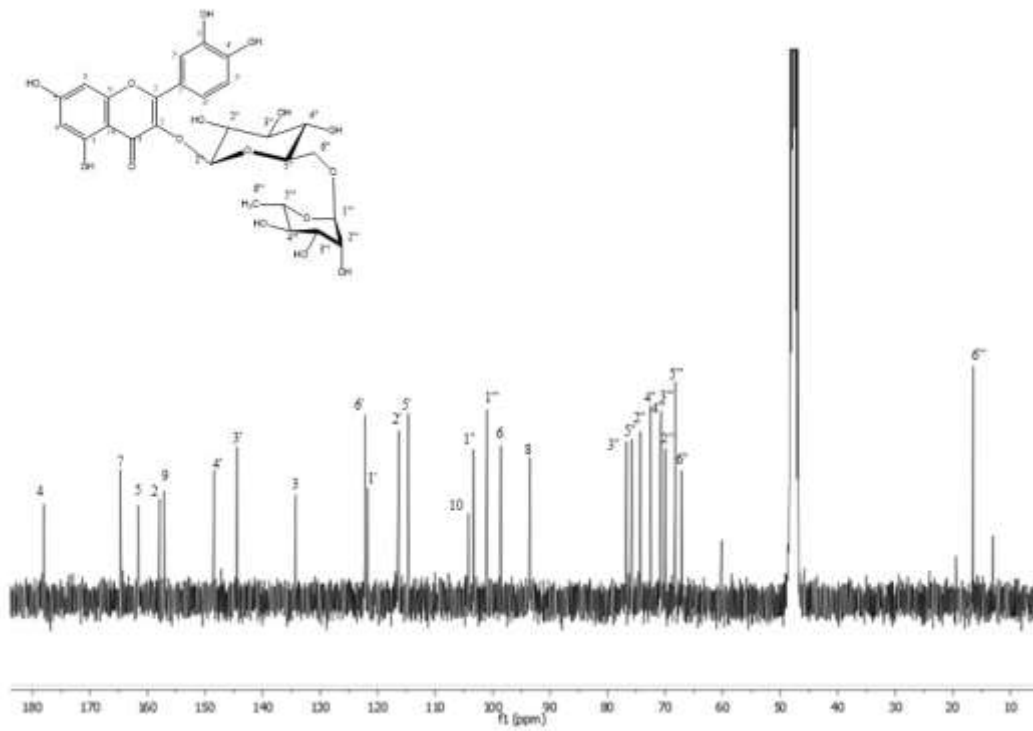
Şekil 4.64. Kersetin-3-O-rutinozit'in HMBC korelasyonu

Tablo 4.32. Kersetin-3-*O*-rutinozit (PCE-3)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)

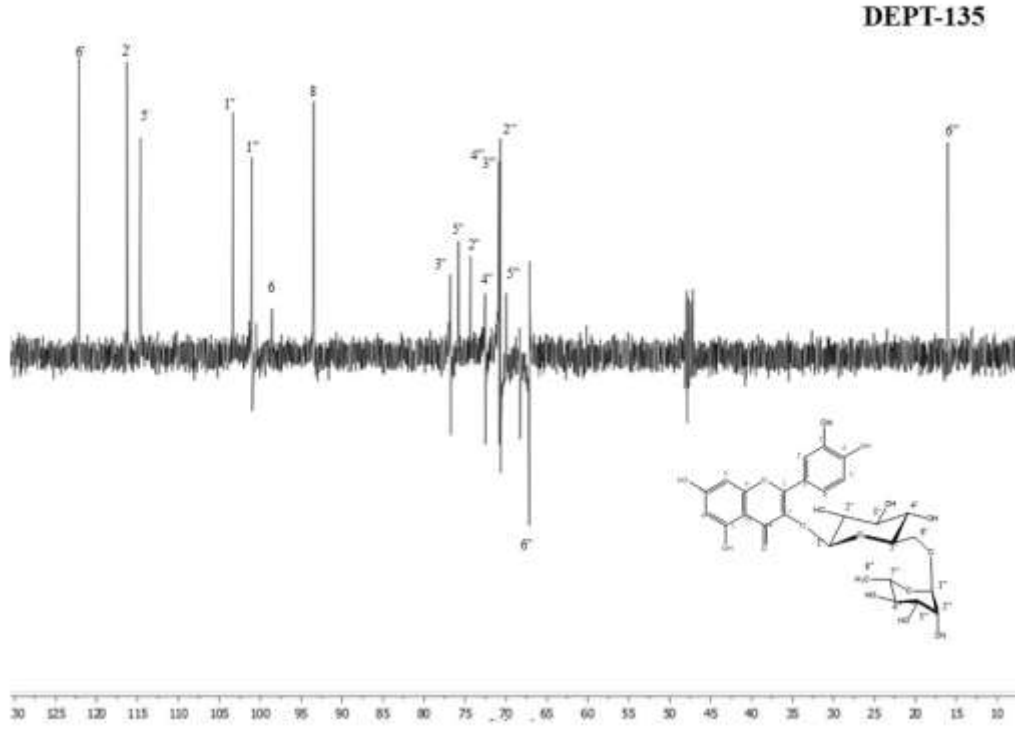
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
2	C	157.93		
3	C	134.23		
4	C	178.18		
5	C	161.56		
6	CH	98.57	6.22 (d , $J = 2.10$)	5, 7, 8, 10
7	C	164.68		
8	CH	93.48	6.41 (d , $J = 2.10$)	6, 7, 9, 10
9	C	157.20		
10	C	104.20		
1'	C	121.72		
2'	CH	116.29	7.69 (d , $J = 2.15$)	2, 3', 4', 6'
3'	C	144.43		
4'	C	148.40		
5'	CH	114.66	6.89 (d , $J = 8.45$)	3', 4', 6'
6'	CH	122.46	7.65 (dd , $J = 8.45/2.15$)	2, 2', 5'
Glukoz				
1''	CH	103.93	5.13 (d , $J = 7.55$)	3
2''	CH	74.33	3.50 (m)	1'', 3''
3''	CH	76.78	3.33 (m)	2''
4''	CH	72.53	3.29 (m)	2'', 3''
5''	CH	75.80	3.46 (m)	1'', 6''
6''	CH ₂	67.15	3.83 (d , $J = 10.71$) 3.38 (d , $J = 2.05$)	1''
Ramnoz				
1'''	CH	101.01	4.54 (d , $J = 1.46$)	6'', 5'''
2'''	CH	69.96	3.66 (dd , $J = 3.40/1.64$)	3''', 4'''
3'''	CH	70.69	3.55 (dd , $J = 9.48/3.40$)	4''', 5'''
4'''	CH	70.83	3.28 (m)	5''', 6'''
5'''	CH	68.31	3.45 (m)	1'''
6'''	CH ₃	16.48	1.14 (d , $J = 6.20$)	4''', 5'''



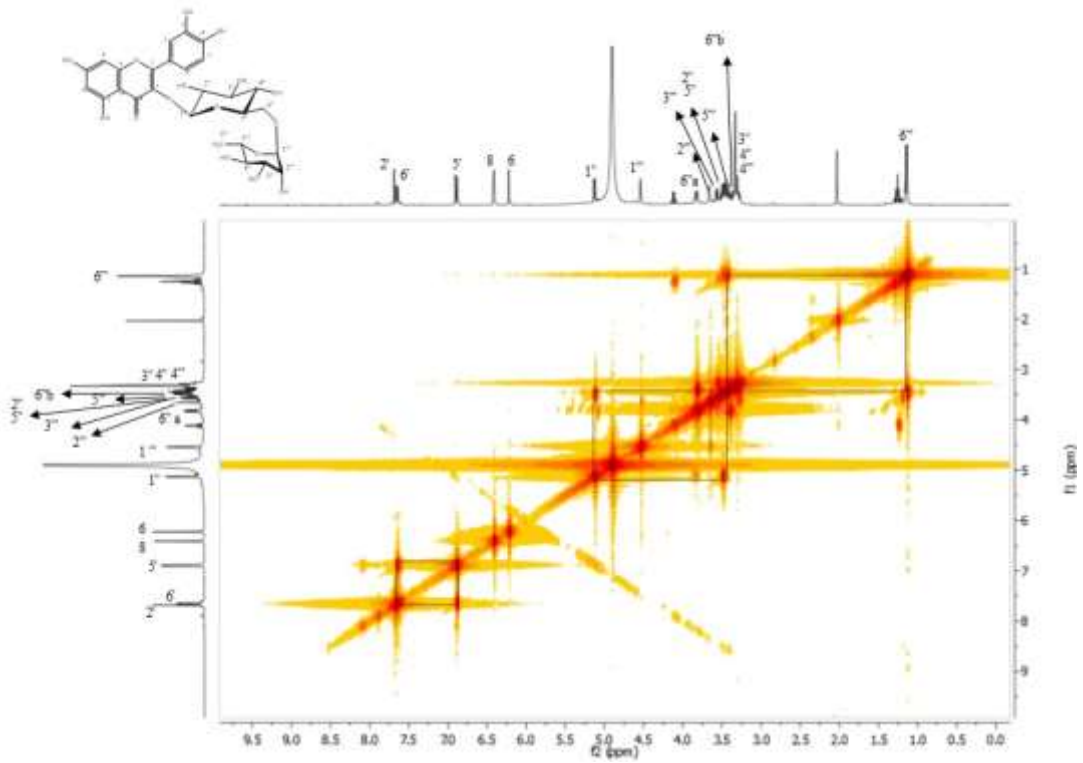
Şekil 4.65. Kersetin-3-O-rutinozit (PCE-3)'in ^1H -NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) spektrumu



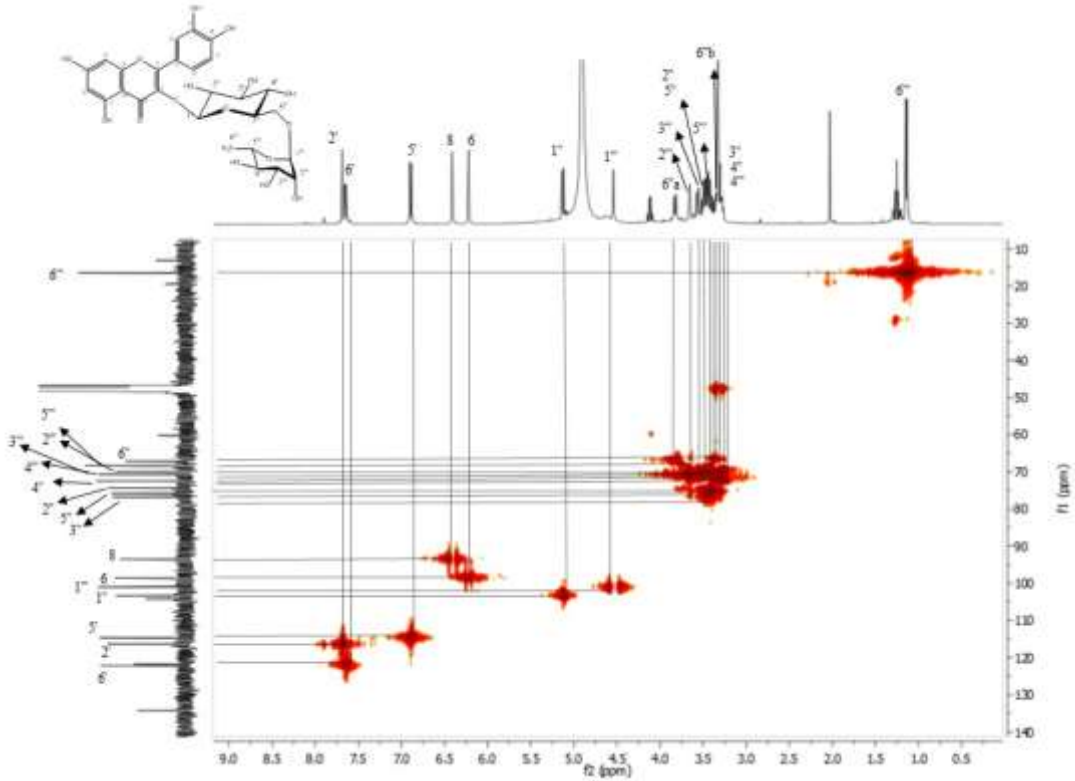
Şekil 4.66. Kersetin-3-O-rutinozit (PCE-3)'in ^{13}C -NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz) spektrumu



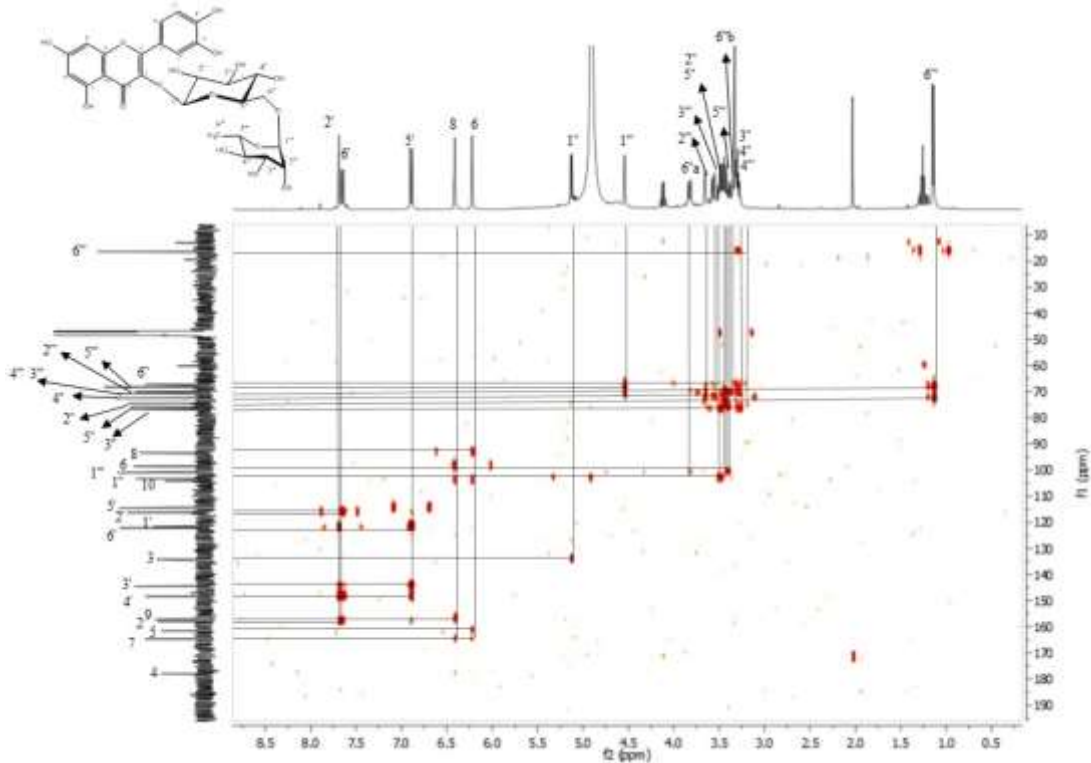
Şekil 4.67. Kersetin-3-O-rutinozit (PCE-3)'in DEPT-135 (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.68. Kersetin-3-O-rutinozit (PCE-3)'in 2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)

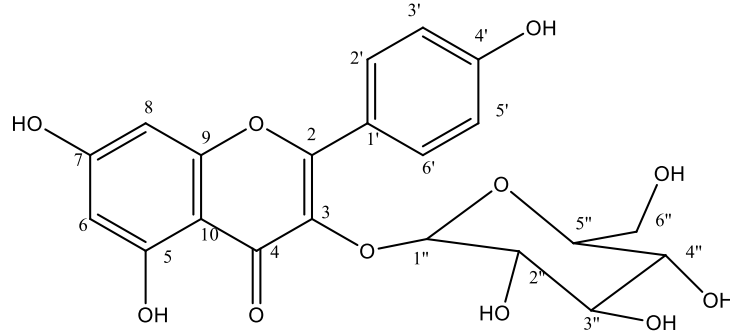


Şekil 4.69. Kersetin-3-O-rutinozit (PCE-3)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.70. Kersetin-3-O-rutinozit (PCE-3)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

Kemferol-3-O- β -D-glukopiranozit (PCE-4)



Molekül formülü	: C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁
Molekül ağırlığı	: 448.3778 g/mol
HR-ESI-MS (m/z)	: 471.0921 [M+Na] ⁺
UV $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm) (log ϵ) (DMSO)	: 289 (3.48) 354 (3.52)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.72, Tablo 4.33
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.73, Tablo 4.33
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.74
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.75
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.76
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.77

Kemferol-3-O- β -D-glukopiranozit (PCE-4)

PCE-4 kodlu sarı renkli amorf bileşiğin, ince tabaka kromatografisi analizinden sonra; gün ışığında sarı, UV₃₆₆ nm’de koyu mor, amonyak buharına tutulduğunda parlak sarı, vanilin/H₂SO₄ reaktifi püskürtülüp 105 °C’de 1-2 dakika ısıtılınca koyu sarı renk vermesi flavonoit olabileceğini düşündürmüştür. Bileşiğin UV (DMSO) spektrumunda λ maks. 289, 354 nm’de gözlenen iki bant flavonol yapısına işaret etmektedir.

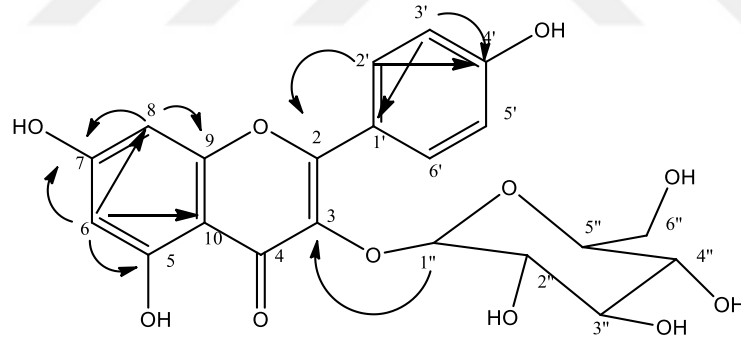
Kütle spektrumunda m/z 471.0921 [M+Na]⁺ iyon piki ve ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları kullanılarak kapalı formülü C₂₁H₂₀O₁₁ olarak tespit edilmiştir.

Molekülün ¹H-NMR spektrumunda (Tablo 4.33, Şekil 4.72) aromatik bölgede δ_H 6.16 (1H, *d*, *J* = 1.50, H-6) ve 6.38 (1H, *d*, *J* = 1.50, H-8)’de *meta* etkileşim gösteren sinyaller A halkasının 5,7-disüstitüe olduğunu göstermiştir. HMQC spektrumundan (Şekil 4.76) bu protonlara ait karbon sinyallerinin δ_C 99.40 (C-6) ve 94.28 (C-8)’de bulunduğu gözlenmiştir. Aynı bölgede δ_H 8.02 (2H, *d*, *J* = 8.86, H-2’, 6’) ve 6.87 (2H, *d*, *J* = 8.66, H-3’, 5’)’de AAXX sistemi şeklinde görülen sinyaller aromatik halkanın *p*-süstitüe olduğunu göstermektedir. HMQC spektrumu (Şekil 4.76) yardımıyla δ_H 8.02’deki sinyalin C-2’, C-6’ (δ_C 131.31) ve δ_H 6.87’deki sinyalin de C-3’, C-5’ (δ_C 115.58) ile etkileştiği gözlenmiş; dolayısıyla burada çıkan proton sinyalleri flavonoitin B halkasında bulunan H-2’, H-6’ ve H-3’, H-5’ protonlarına atfedilmiştir. B halkasının C-4’ konumunda -OH süstitüsyonu sebebiyle bu karbona ait sinyal (δ_C 160.40); C-2’, C-6’ (δ_C 131.31) ve C-3’, C-5’ (δ_C 115.58) sinyallerine göre daha düşük alanda rezonans göstermiştir. ¹³C-NMR spektrumunda (Tablo 4.33, Şekil 4.73) C-2 (δ_C 156.93), C-3 (δ_C 133.58) ve C-4 (δ_C 177.75) için gözlenen karbon sinyalleri bileşiğin flavonol iskeletine sahip olduğunu doğrulamıştır. Aglikona ait spektroskopik bilgiler kemferol için kayıtlı değerlerle uyumaktadır⁴⁹⁴.

^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.33, Şekil 4.72) δ_{H} 5.42 (1H, *d*, $J = 7.32$, H-1'')’de görülen, anomerik proton sinyali, yapıda bir oz bulunduğunu ve etkileşme sabiti de uzun β konfigürasyonda olduğunu göstermiştir. Oza ait proton sinyalleri COSY spektrumu (Şekil 4.75) yardımıyla yorumlanmıştır. HMQC spektrumu (Şekil 4.76) ile de protonların ait oldukları karbonlar tespit edilmiştir. ^{13}C -NMR (Tablo 4.33, Şekil 4.73) ve DEPT spektrumu (Şekil 4.74) incelendiğinde δ_{C} 101.41 (C-1'')’de gözlenen anomer karbon sinyali, δ_{C} 74.67 (C-2''), 77.89 (C-3''), 70.33 (C-4''), 76.87 (C-5'')’deki metin sinyalleri ve δ_{C} 61.28 (C-6'')’de gözlenen metilen sinyali ozun glukoz olduğunu göstermiştir.

Glukozun aglikona C-3’ten bağlı olduğu, HMBC spektrumunda (Şekil 4.77) anomerik proton (δ_{H} 5.42, *d*, H-1'') ile C-3 (δ_{C} 133.58) arasındaki etkileşimle kanıtlanmıştır.

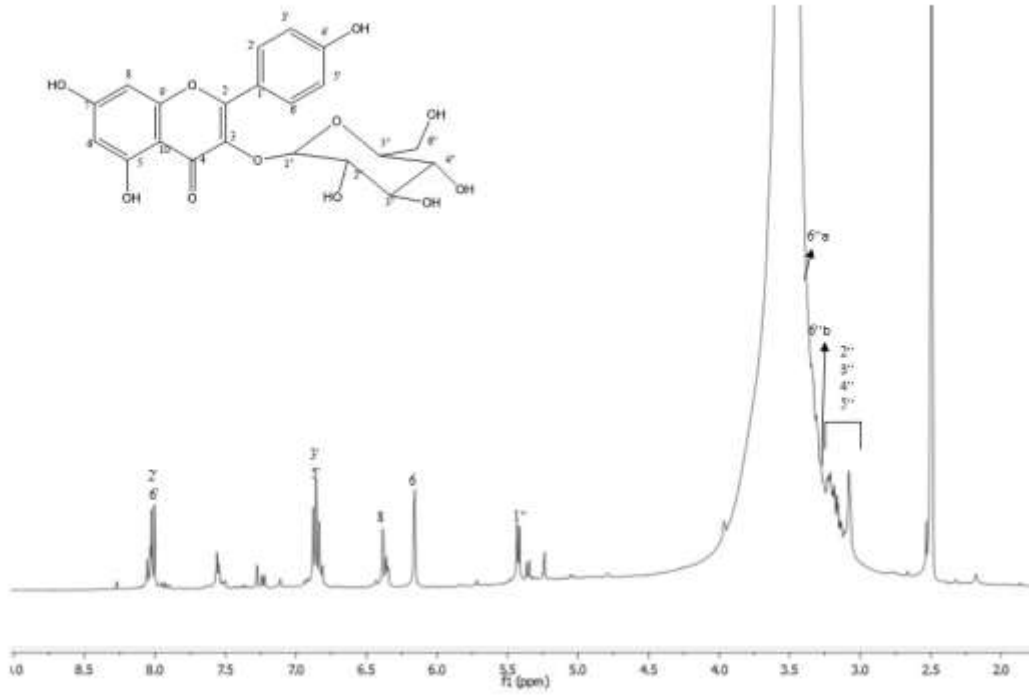
Mevcut spektroskopik bilgiler ve literatüre dayanarak **PCE-4** kodlu molekülün yapısının **Kemferol-3-*O*- β -D-glukopiranozit** olduğuna karar verilmiştir.⁴⁹⁵



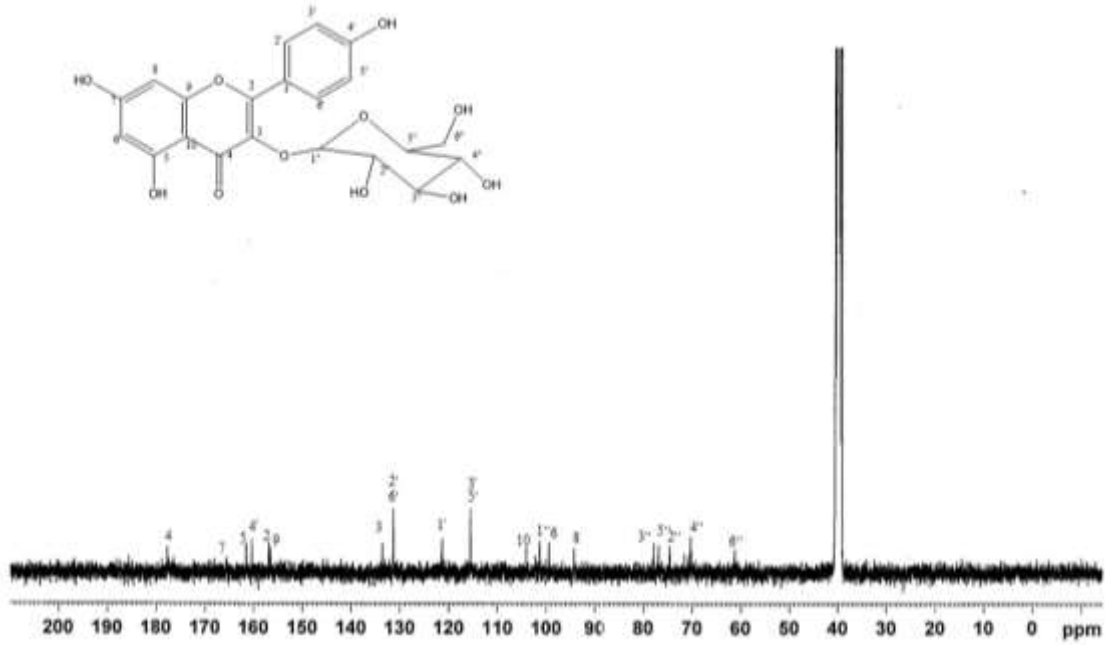
Şekil 4.71. Kemferol-3-*O*- β -D-glukopiranozit’in HMBC korelasyonu

Tablo 4.33. Kemferol-3-*O*- β -D-glukopiranozit (PCE-4)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)

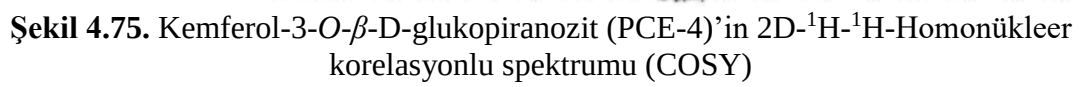
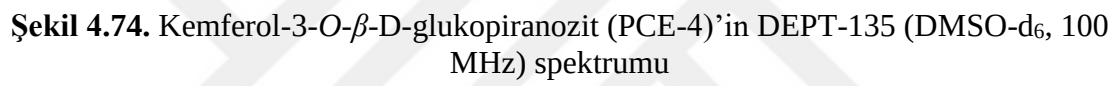
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
2	C	156.93		
3	C	133.58		
4	C	177.75		
5	C	161.59		
6	CH	99.40	6.16 (d , $J = 1.50$)	5, 7, 8, 10
7	C	165.69		
8	CH	94.28	6.38 (d , $J = 1.50$)	6, 7, 9, 10
9	C	156.56		
10	C	104.06		
1'	C	121.36		
2'	CH	131.31	8.02 (d , $J = 8.86$)	2, 4', 6'
3'	CH	115.58	6.87 (d , $J = 8.66$)	1', 4', 5'
4'	C	160.40		
5'	CH	115.58	6.87 (d , $J = 8.66$)	1', 3'
6'	CH	131.31	8.02 (d , $J = 8.86$)	2, 2', 4'
Glukoz				
1"	CH	101.41	5.42 (d , $J = 7.32$)	3
2"	CH	74.67	3.08-3.21 (m)	
3"	CH	77.89	3.08-3.21 (m)	
4"	CH	70.33	3.08-3.21 (m)	
5"	CH	76.87	3.08-3.21 (m)	
6"	CH ₂	61.28	3.55 (m)	
			3.30 (m)	

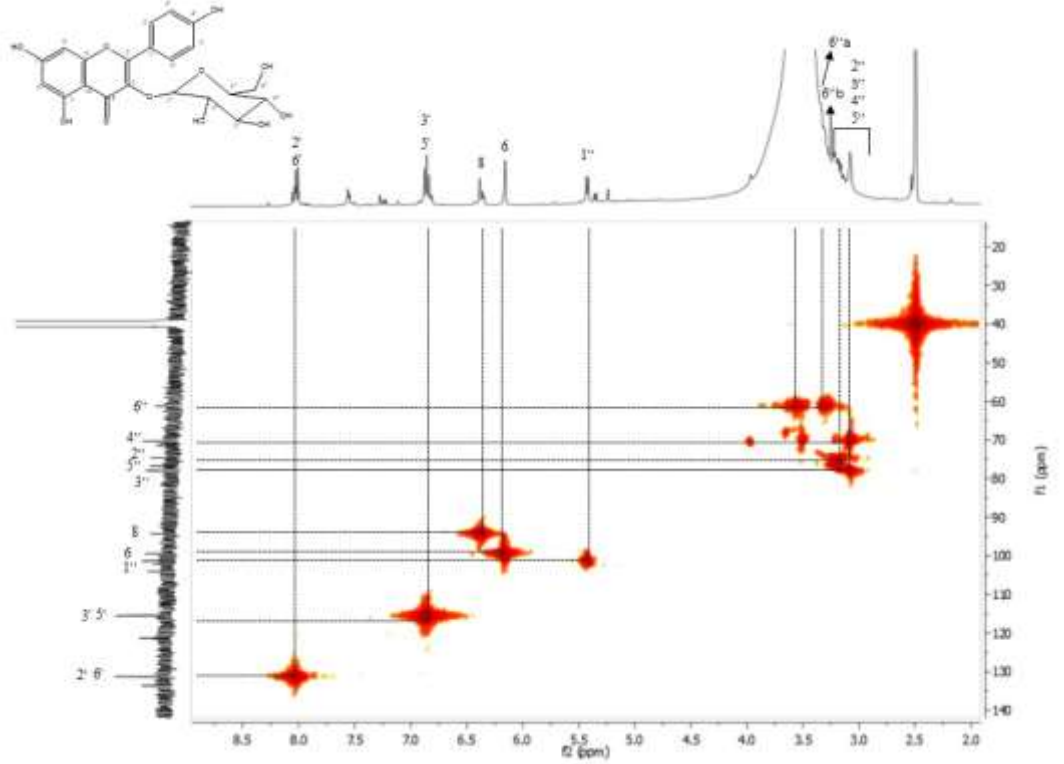


Şekil 4.72. Kemferol-3-O-β-D-glukopiranozit (PCE-4)'in ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu

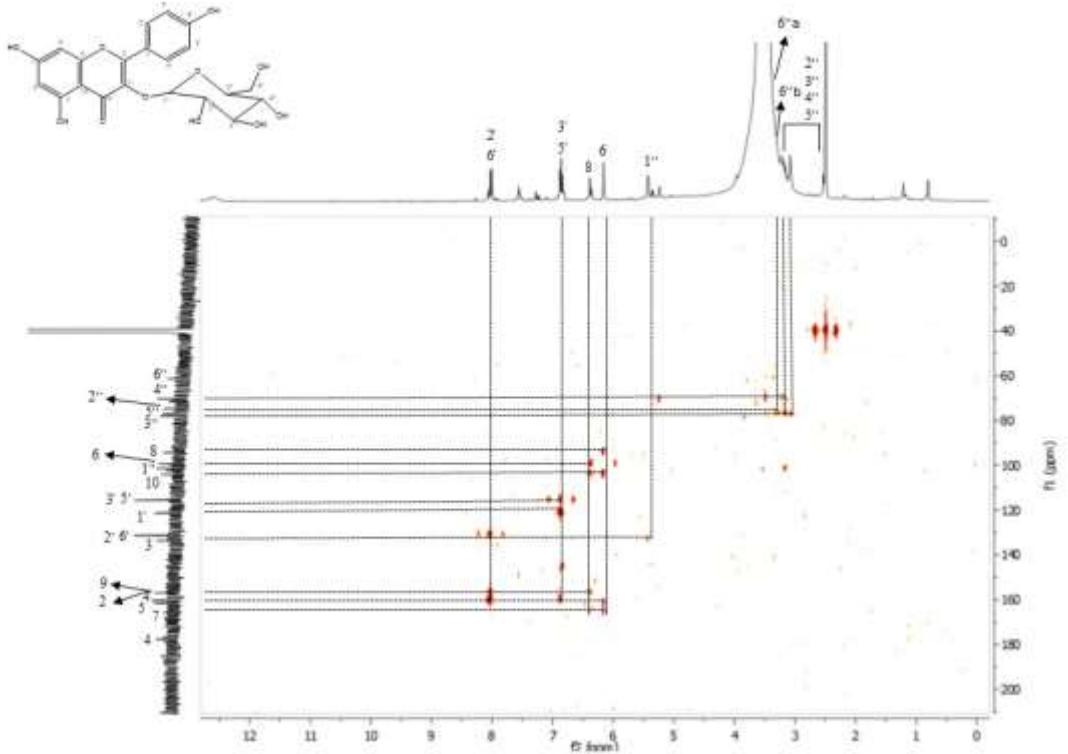


Şekil 4.73. Kemferol-3-O-β-D-glukopiranozit (PCE-4)'in ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu



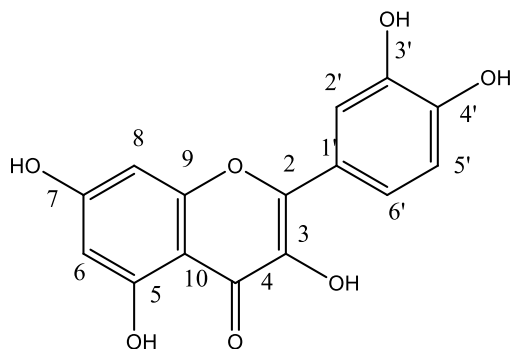


Şekil 4.76. Kemferol-3-O-β-D-glukopiranozit (PCE-4)'in 2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.77. Kemferol-3-O-β-D-glukopiranozit (PCE-4)'in 2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

Kersetin (PCB-1)



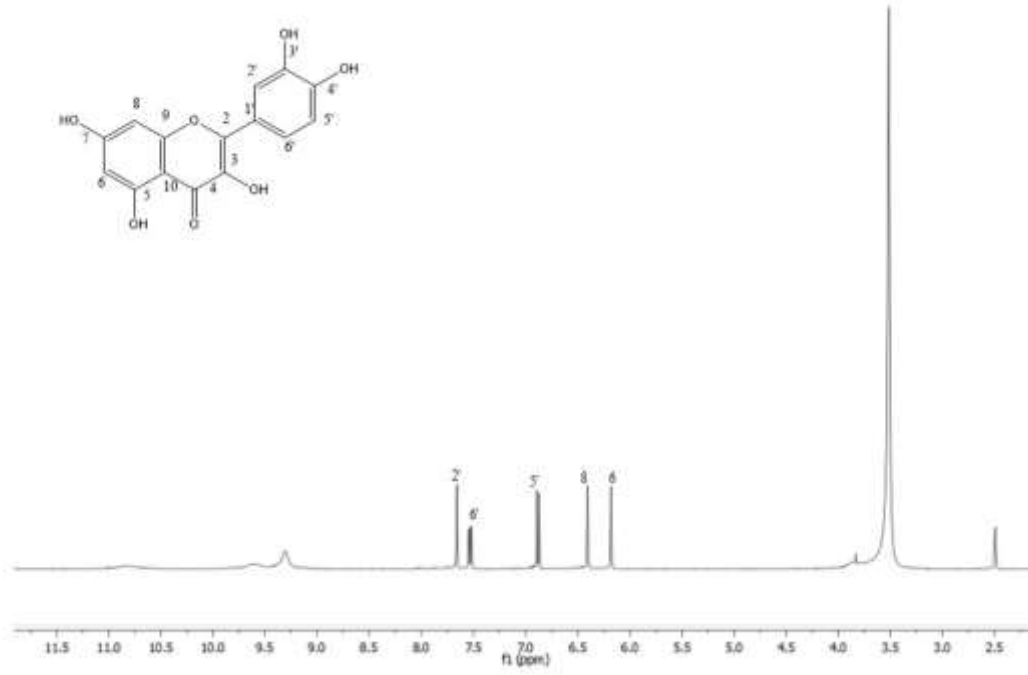
Molekül formülü	: C ₁₅ H ₁₀ O ₇
Molekül ağırlığı	: 302.2363 g/mol
HR-ESI-MS (<i>m/z</i>)	: 303.0500 [M+H] ⁺
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 255 (3.23), 370 (3.30)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.79, Tablo 4.34
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.80, Tablo 4.34
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.81
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.82
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.83
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.84

Kersetin (PCB-1)

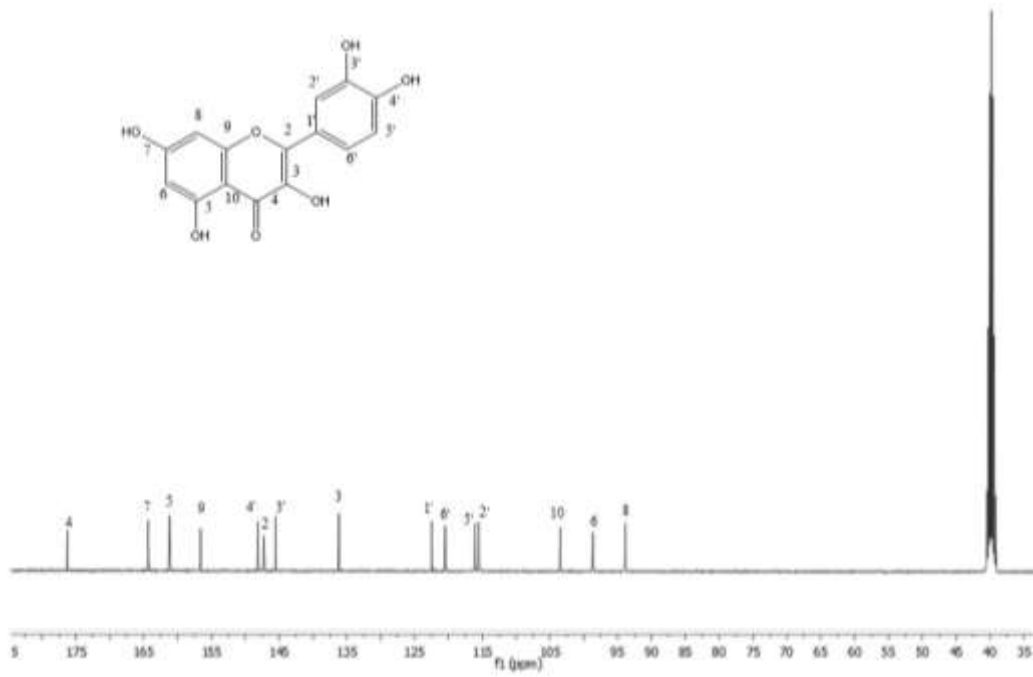
PCB-1 kodlu sarı renkli amorf bileşiğin, ince tabaka kromatografisinde gün ışığı altında sarı, UV₃₆₆ nm’de mor, amonyak buharına maruz kaldığında sarı, vanilinli sülfürik asit reaktifi püskürtülüp 105 °C’de birkaç dakika ısıtılınca koyu sarı-kahverengi renk vermesi flavonoit olabileceğini düşündürmüştür. Bileşiğin UV (DMSO) spektrumunda λmaks. 255 ve 370 nm’de gözlenen iki bant, flavonoit yapısına işaret etmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 303.0500 $[M+H]^+$ iyon piki ile ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları incelendiğinde kapalı formül $C_{15}H_{10}O_7$ olarak tespit edilmiştir.

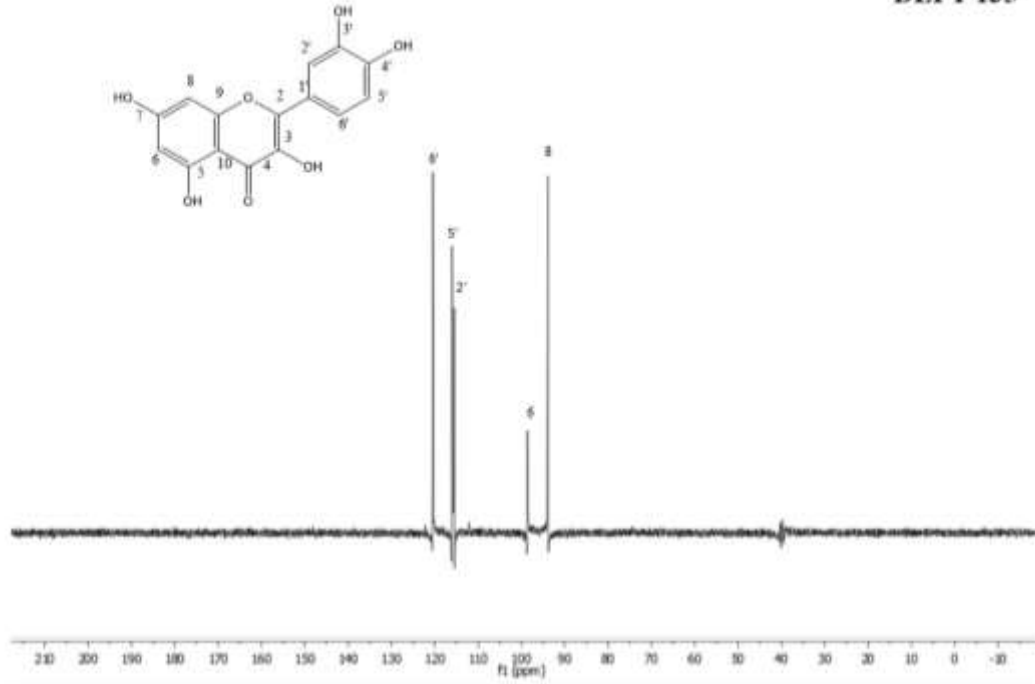
^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.34, Şekil 4.79) aromatik bölgede δ_H 6.18 (1H, *d*, $J = 1.96$, H-6) ve 6.41 (1H, *d*, $J = 1.96$, H-8)’de *meta* etkileşim gösteren sinyaller 5,7-disübstitüe A halkasının varlığını göstermektedir. HMQC spektrumundan (Şekil 4.83) bu protonların sırasıyla C-6 (δ_C 98.65) ve C-8 (δ_C 93.84) karbonlarıyla etkileştikleri tespit edilmiştir. Yine aromatik alanda δ_H 7.66 (1H, *d*, $J = 2.20$, H-2’), 6.88 (1H, *d*, $J = 8.48$ Hz, H-5’) ve 7.53 (1H, *dd*, $J = 8.48/2.20$ Hz, H-6’)’te ABX sistemi şeklinde görülen sinyaller, B halkasının 3’,4’-disübstitüe olduğunu göstermiştir. Bu protonların ait oldukları karbonlar, HMQC (Şekil 4.83) spektrumundan tespit edilmiştir. Buna göre ^{13}C -NMR spektrumunda (Tablo 4.34, Şekil 4.80) δ_C 115.51, 116.06 ve 120.48’de rezonans veren karbonların sırasıyla C-2’, C-5’ ve C-6’ olduğu anlaşılmıştır. ^{13}C -NMR spektrumunda (Tablo 4.34, Şekil 4.80) C-2 (δ_C 147.26), C-3 (δ_C 136.16) ve C-4 (δ_C 176.27) için görülen karbon sinyalleri, molekülün flavonol iskeletine sahip olduğunu doğrulamıştır. Aglikona ait spektroskopik değerlerin kersetin için verilen değerlerle uyduğu görülmüştür.⁴⁹² Bu bilgiler doğrultusunda molekülün yapısı **Kersetin** olarak tespit edilmiştir.^{490, 492}



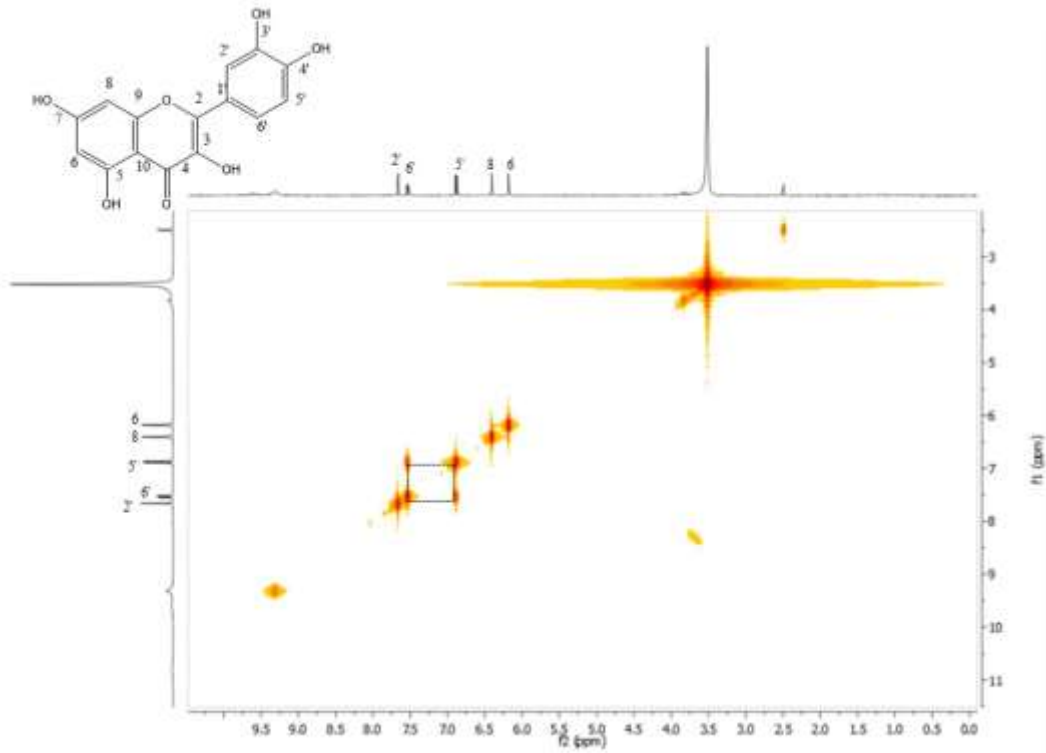
Şekil 4.79. Kersetin (PCB-1)'in ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) spektrumu



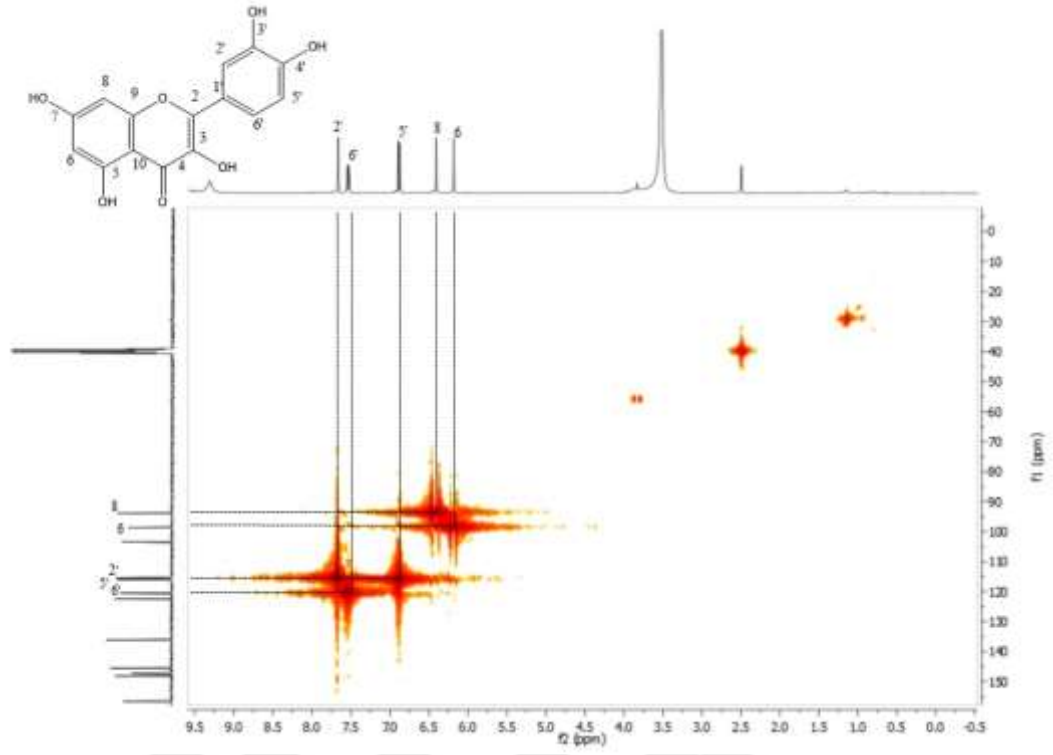
Şekil 4.80. Kersetin (PCB-1)'in ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu



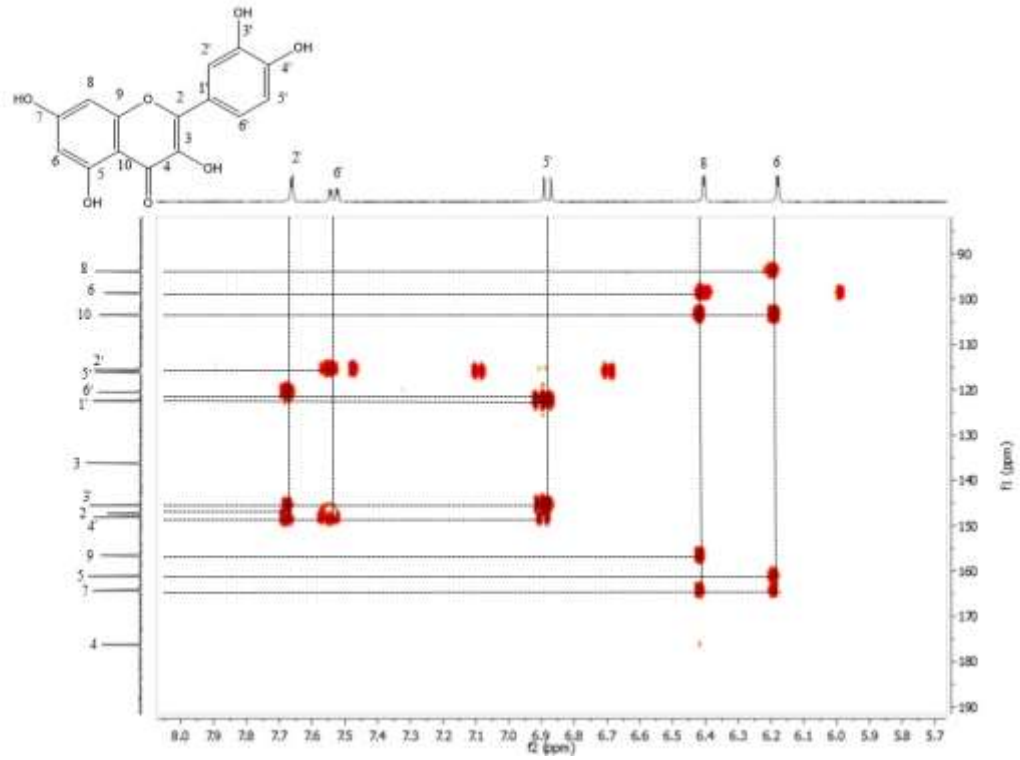
Şekil 4.81. Kersetin (PCB-1)'in DEPT-135 (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.82. Kersetin (PCB-1)'in 2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)

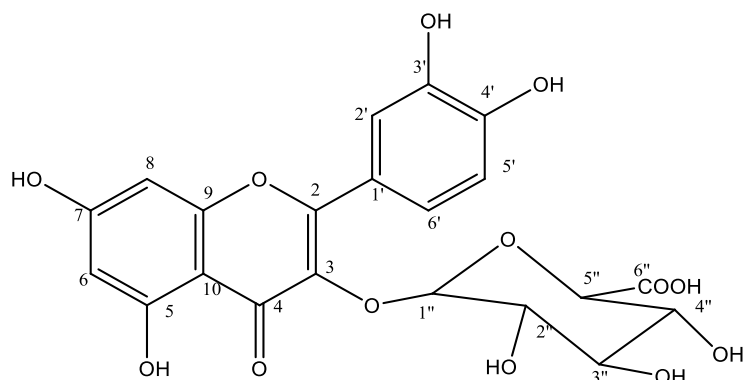


Şekil 4.83. Kersetin (PCB-1)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.84. Kersetin (PCB-1)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

Kersetin-3-O- β -D-glukuronit (PCB-2)



Molekül formülü	: C ₂₁ H ₁₈ O ₁₃
Molekül ağırlığı	: 478.3607 g/mol
HR-ESI-MS (m/z)	: 501.06540 [M+Na] ⁺
UV $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm) (log ϵ) (DMSO)	: 256 (3.46) 354 (3.52)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.86, Tablo 4.35
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.87, Tablo 4.35
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.88
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.89
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.90
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.91

Kersetin-3-O- β -D-glukuronit (PCB-2)

PCB-2 kodlu molekül sarı renkli ve amorf yapıda olup, İTK analizinden sonra gün ışığında sarı, revelatör püskürtmeden önce UV₃₆₆ nm’de pembe-mor, amonyak buharına tutulduğunda parlak sarı, vanilinli sülfürik asit reaktifi püskürtülüp 105 °C’de ısıtılınca sarı renk vermesi flavonoit olabileceğini düşündürmüştür. Molekülün UV (DMSO) spektrumunda λ_{maks} . 256, 354 nm’de görülen iki bant flavonol iskeletine sahip olduğunu göstermiştir.

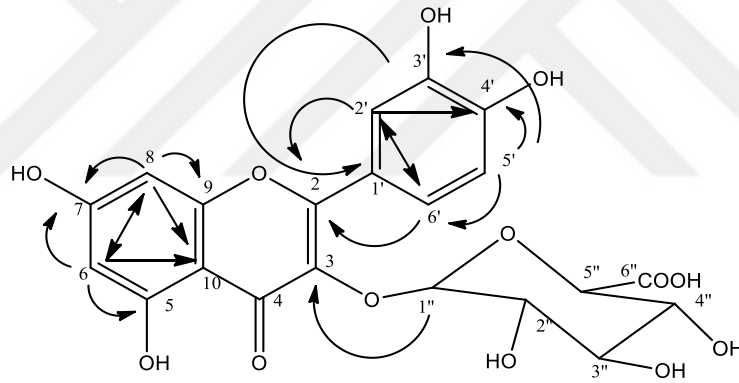
Kütle spektrumunda m/z 501.06540 $[M+Na]^+$ iyon piki, ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları kullanılarak molekülün kapalı formülünün $C_{21}H_{18}O_{13}$ olduğu tespit edilmiştir.

Molekülün ^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.35, Şekil 4.86) aromatik bölgede δ_H 6.16 (1H, *d*, $J = 1.73$, H-6) ve 6.36 (1H, *d*, $J = 1.73$, H-8)’da *meta* etkileşim gösteren sinyaller 5,7-disübstitüe A halkasının varlığını göstermiştir. HMQC spektrumundan (Şekil 4.90) bu protonların δ_C 99.37 ve 94.23’te bulunan karbonlar ile etkileştiği gözlenmiştir. Ayrıca, aromatik alanda δ_H 8.20 (1H, *gs*, H-2’), 6.82 (1H, *d*, $J = 8.40$ Hz, H-5’) ve 7.35 (1H, *dd*, $J = 8.40/1.94$ Hz, H-6’)’te ABX sistemi şeklinde sinyaller görülmüş olup, B halkasında 3’,4’-disübstitüe varlığı tespit edilmiştir. Bahsi geçen protonların bağlandıkları karbonların δ_C 118.30, 115.86 ve 121.18’de sinyal veren C-2’, C-5’ ve C-6’ karbonlarına ait olduğu HMQC (Şekil 4.90) yardımı ile tespit edilmiştir. ^{13}C -NMR spektrumunda (Tablo 4.35, Şekil 4.87) C-2 (δ_C 157.88), C-3 (δ_C 134.35) ve C-4 (δ_C 177.97) için gözlenen karbon sinyalleri bileşiğin flavonol iskeletine sahip olduğunu göstermiştir. Aglikona ait spektroskopik değerler kersetine ait literatür değerleriyle örtüşmektedir.⁶⁵

^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.35, Şekil 4.86) δ_H 5.27 (1H, *d*, $J = 6.9$, H-1’’)’de gelen sinyal anomerik oz protonuna ait olup, iskelette bir oz varlığını göstermektedir.

Anomerik protonun etkileşme sabiti ($J = 6.9$) değerinden, uzun β konfigürasyona sahip olduğu görülmüştür. Oza ait proton sinyalleri COSY spektrumu (Şekil 4.89) kullanılarak yorumlanıp, HMQC spektrumu (Şekil 4.90) yardımıyla da oz protonlarının bağlı bulunduğu karbonlar tespit edilmiştir. Oz karbonlarının sinyalleri; δ_C 103.11 (C-1''), 74.63 (C-2''), 77.06 (C-3''), 72.24 (C-4''), 74.67 (C-5'') ve 172.30 (C-6'') olarak tespit edilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda ozun β -glukuronit olduğu saptanmıştır. HMBC spektrumunda (Şekil 4.91) glukozun anomerik protonu (δ_H 5.27, *d*, H-1'') ile C-3 (δ_C 134.35) arasında görülen etkileşim, ozun aglikona C-3'ten bağlı olduğunu göstermektedir.

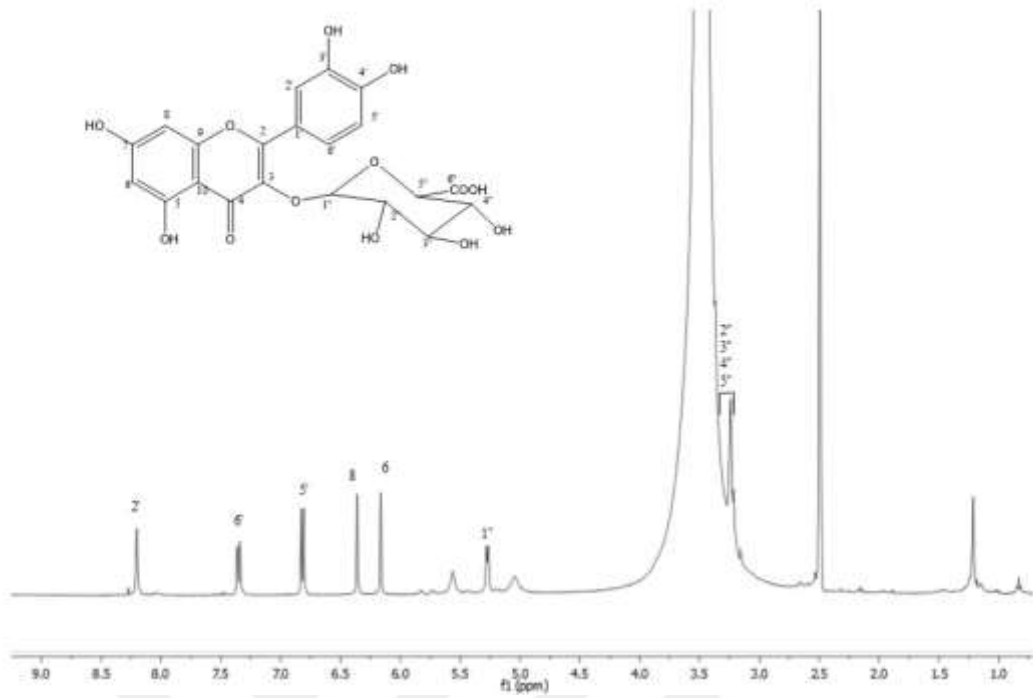
Mevcut spektroskopik veriler ve literatüre dayanarak **PCB-2** kodlu bileşiğin yapısı **Kersetin-3-O- β -D-glukuronit** olarak bulunmuştur.⁶⁵



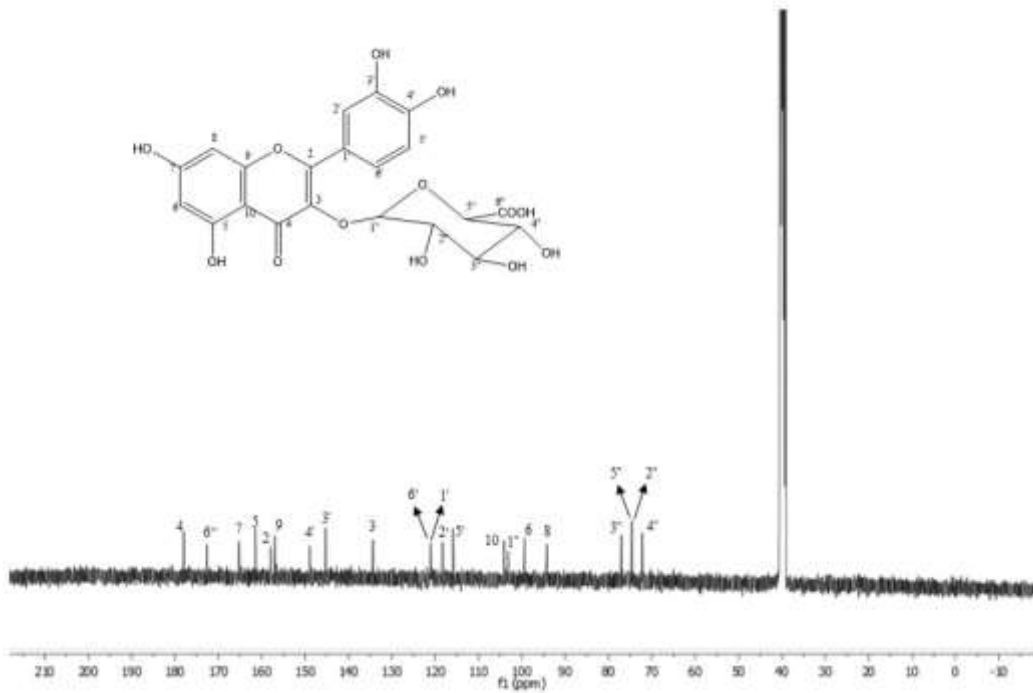
Şekil 4.85. Kersetin-3-O- β -D-glukuronit (PCB-2)'in HMBC korelasyonu

Tablo 4.35. Kerasetin-3-*O*- β -D-glukuronit (PCB-2)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)

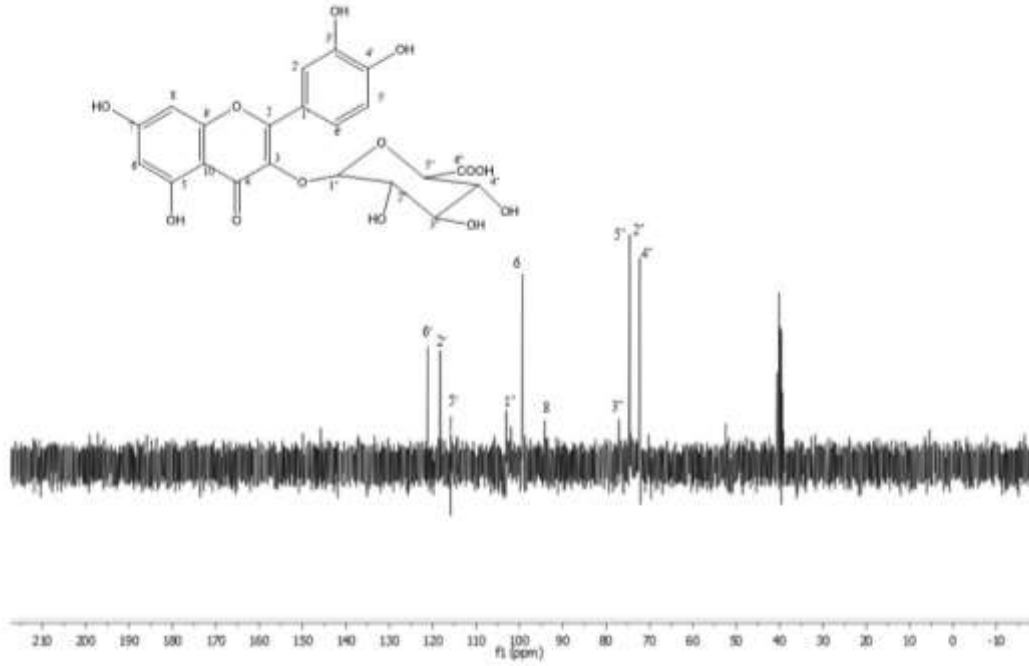
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
2	C	157.88		
3	C	134.35		
4	C	177.97		
5	C	161.42		
6	CH	99.37	6.16 (d , $J = 1.73$)	5, 7, 8, 10
7	C	165.20		
8	CH	94.23	6.36 (d , $J = 1.73$)	6, 7, 9, 10
9	C	156.94		
10	C	104.10		
1'	C	121.03		
2'	CH	118.30	8.20 (gs)	2, 4', 6'
3'	C	145.24		
4'	C	148.27		
5'	CH	115.86	6.82 (d , $J = 8.40$)	3', 4', 6'
6'	CH	121.18	7.35 (dd , $J = 8.40/1.94$)	2, 2', 4'
Glukuronik				
asit				
1"	CH	103.11	5.27 (d , $J = 6.9$)	3
2"	CH	74.63	3.24 -3.39 (m)	
3"	CH	77.06	3.24 -3.39 (m)	
4"	CH	72.24	3.24 -3.39 (m)	
5"	CH	74.67	3.24 -3.39 (m)	
6"	C	172.30		



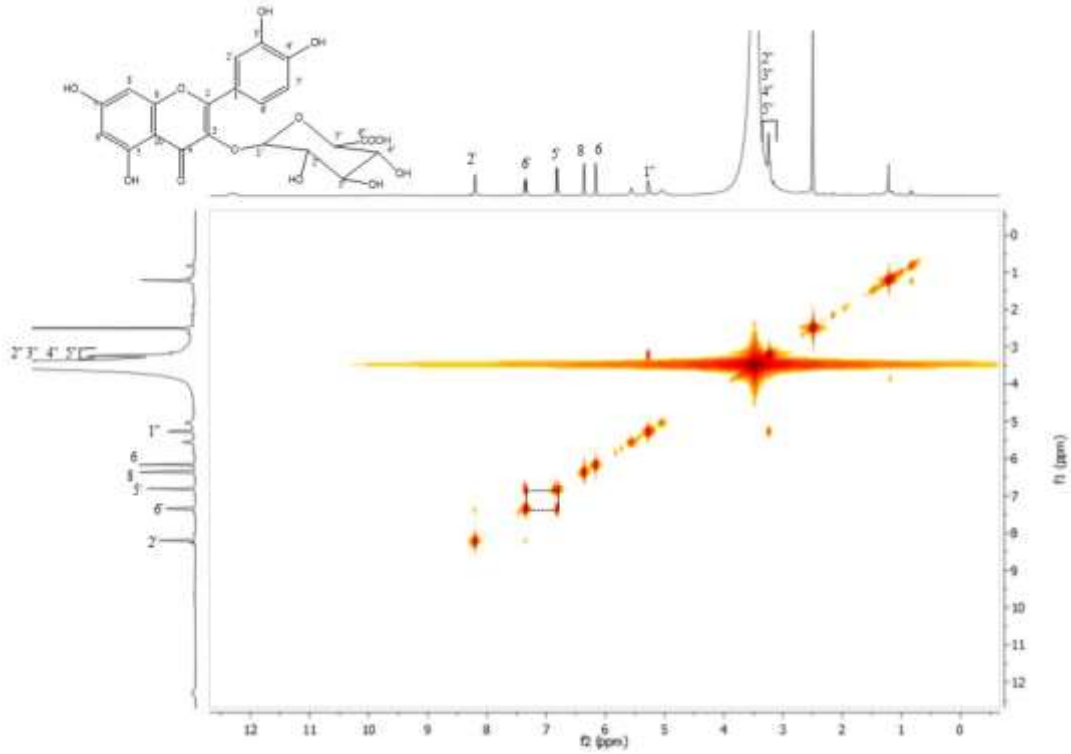
Şekil 4.86. Kersetin-3-*O*- β -D-glukuronit (PCB-2)'in ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) spektrumu



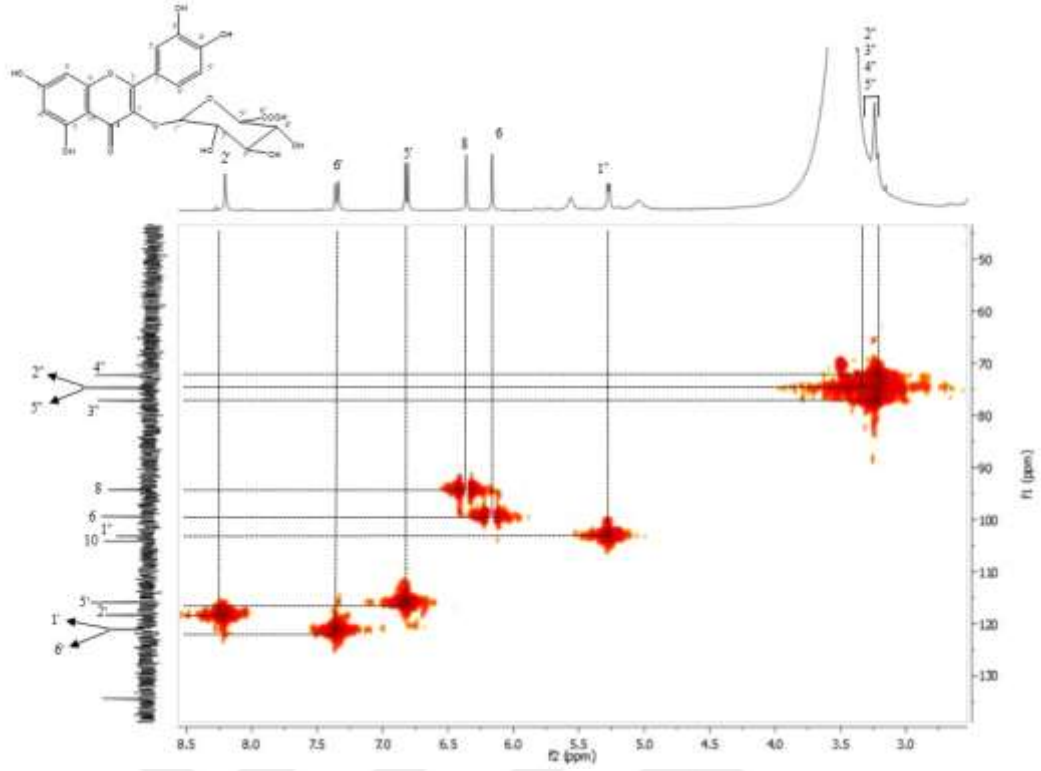
Şekil 4.87. Kersetin-3-*O*- β -D-glukuronit (PCB-2)'in ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu



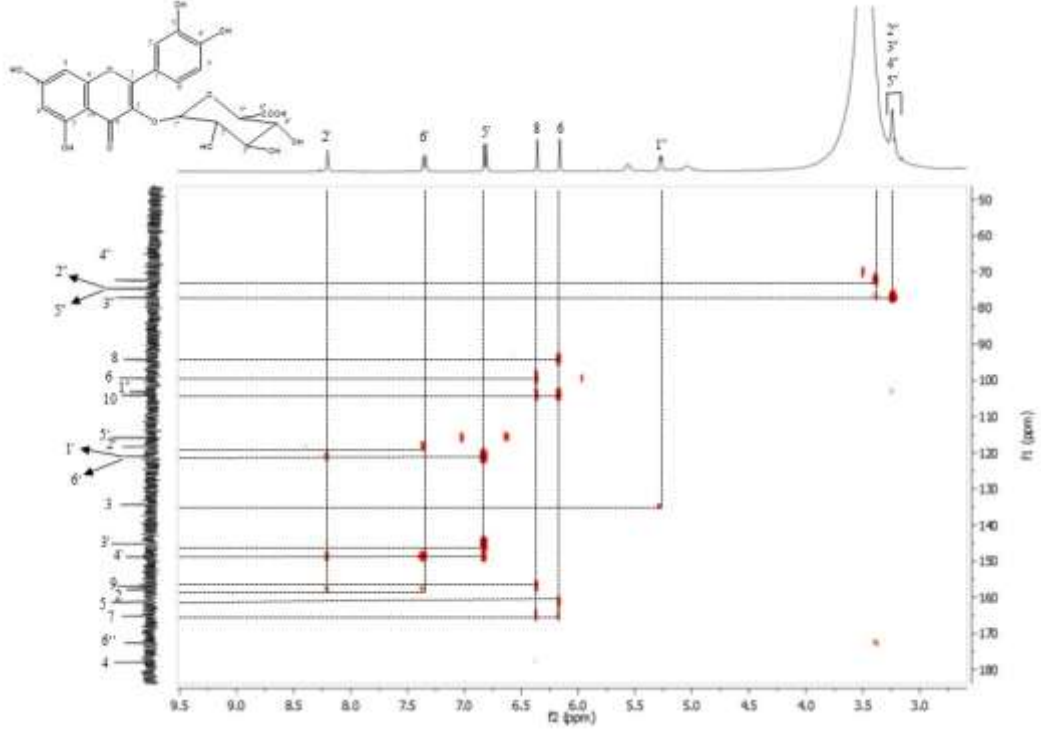
Şekil 4.88. Kersetin-3-O- β -D-glukuronit (PCB-2)'in DEPT-135 (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.89. Kersetin-3-O- β -D-glukuronit (PCB-2)'in 2D- ^1H - ^1H -Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)



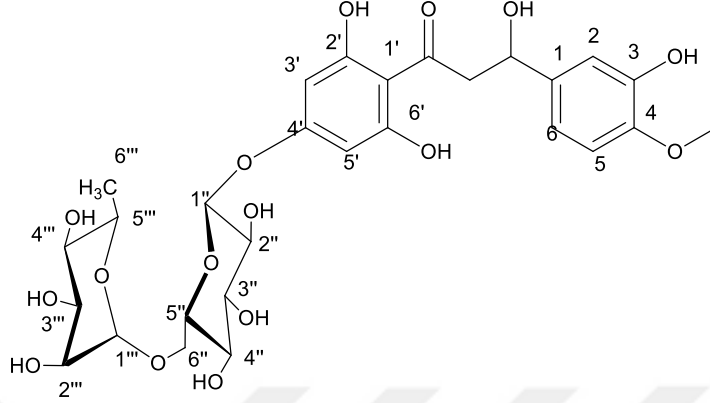
Şekil 4.90. Kersetin-3-O- β -D-glukuronit (PCB-2)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.91. Kersetin-3-O- β -D-glukuronit (PCB-2)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

4.5.1.2. Kalkon

β ,3,2',6'-Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidroalkon (PCB-3)



Molekül formülü	: C ₂₈ H ₃₆ O ₁₆
Molekül ağırlığı	: 628.5771 g/mol
HR-ESI-MS (m/z)	: 301.1000 [M-(Glu+Rham)-H ₂ O] ⁻
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 229 (4.46) 285 (4.39)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.93, Tablo 4.36
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.94, Tablo 4.36
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.95
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.96
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.97
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.98

β ,3,2',6'-tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidrokalon (PCB-3)

PCB-3 kodlu sarı renkli amorf bir toz olarak elde edilen bileşiğin, İTK analizinde; gün ışığında sarı, UV₃₆₆ nm'de turuncu floresans vermesi, vanilinli sülfürik asit reaktifi püskürtülüp 105 °C'de birkaç dakika ısıtılınca kahverengi-turuncu renk vermesi kalon olabileceğini düşündürmüştür. Molekülün UV (DMSO) spektrumunda λ_{maks} . 229, 285 nm'de görülen iki bant, dihidrokalon iskeletine sahip olduğunu göstermiştir.

Kütle spektrumunda görülen m/z 301.1000 [M-(Glu+Rham)-H₂O]⁺ iyon piki ile ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları kullanılarak bileşiğin kapalı formülü C₂₈H₃₆O₁₆ olarak bulunmuştur.

Bileşiğin ¹³C-NMR ve DEPT spektrumları (Tablo 4.36, Şekil 4.94-4.95) incelendiğinde 16 metin, 2 metilen, 8 katerner, 2 metil olmak üzere 28 karbon atomu taşıdığı ve bunlardan 16'sının aglikona 12'sinin oza ait olduğu saptanmıştır.

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Tablo 4.36, Şekil 4.93) aromatik bölgede δ_H 6.94 (1H, *gs*, H-2), 6.89 (1H, *d*, J = 8.4, H-5) ve 6.91 (1H, *dd*, J = 8.6/-, H-6)'de ABX sistemine ait protonlar; δ_H 6.13 (1H, *d*, J = 1.96, H-3') ve 6.11 (1H, *d*, J = 1.90, H-5')'de *meta* etkileşen proton sinyalleri; δ_H 5.48 (1H, *dd*, J = 12.07/3.12)'de β protonu; δ_H 3.25 (1H, *dd*, J = 17.00/12.05) ve 2.77 (1H, *dd*, J = 17.12/3.16)'de α protonları ve δ_H 3.76'da metoksil protonlarının sinyalleri gözlenmiştir.

HMQC spektrumu (Şekil 4.97) incelendiğinde sinyalleri ABX sistemi şeklinde gözlenen δ_H 6.94 (1H, *gs*), 6.89 (1H, *d*, J = 8.4) ve 6.91 (1H, *dd*, J = 8.6/-) protonlarının bulundukları karbonların sinyallerinin sırasıyla δ_C 112.49 (C-2), 114.57 (C-5) ve 118.44 (C-6)'te yer aldığı görülmüştür. δ_H 6.13 (*d*, J = 1.96) ve 6.11 (*d*, J = 1.90)'de *meta* etkileşim gösteren protonların ait oldukları karbonların sinyalleri sırasıyla δ_C 96.03 (C-3') ve 96.86 (C-5')'da görülmüştür. ¹³C-NMR spektrumunda (Şekil 4.94) C=O sinyali δ_C

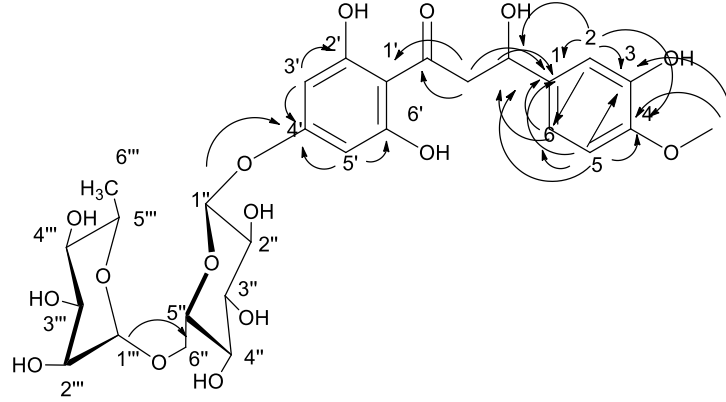
197.44'te, α karbonuna ait sinyal δ_C 42.46'da ve β karbonuna ait sinyal δ_C 78.82'de tespit edilmiştir.

COSY spektrumunda (Şekil 4.96) H- β (δ_H 5.48, *dd*, $J = 12.07/3.12$) ile H₂- α (δ_H 3.25 ve 2.77) protonları arasında etkileşim tespit edilmiştir. HMBC spektrumunda (Şekil 4.98) H₂- α (δ_H 3.25 ve 2.77) ve H- β (δ_H 5.48) protonları ile δ_C 197.44 (C=O) ve δ_C 131.32 (C-1) arasında, β (δ_H 5.48) protonu ile δ_C 118.44 (C-6) arasında ve α (δ_H 3.25 ve 2.77) protonları ile δ_C 103.79 (C-1') arasında görülen etkileşimler yapının β -hidroksidihidrokalbon olduğunu göstermiştir.⁴⁹⁶⁻⁴⁹⁸

δ_H 4.96 (1H, *d*, $J = 7.36$, H-1'') ve 4.52 (1H, *gs*, H-1''')'de gözlenen anomerik oz protonlarının sinyalleri yapıda iki ayrı oz ünitesi bulunduğunu göstermektedir. Anomerik protonların etkileşme sabiti değerlerinden ozların sırasıyla β ve α konfigürasyonda oldukları anlaşılmıştır. Oza ait proton sinyalleri COSY spektrumu (Şekil 4.96) kullanılarak yorumlanmıştır. ¹³C-NMR ve DEPT spektrumlarına (Tablo 4.36, Şekil 4.94-4.95) bakıldığında; δ_C 101.02 (C-1'')'de gözlenen anomer karbon sinyali, δ_C 73.43 (C-2''), 75.97 (C-3''), 71.16 (C-4''), 76.70 (C-5'')'teki metin sinyalleri ve δ_C 66.46 (C-6'')'da gözlenen metilen sinyali ozlardan birinin β -D-glukoz; δ_C 99.92 (C-1''')'de görülen anomer sinyali, δ_C 70.07 (C-2'''), 70.72 (C-3'''), 72.54 (C-4'''), 68.31 (C-5''')'teki metin sinyalleri ve δ_C 16.48 (C-6''')'de gözlenen metil sinyali ozlardan diğerinin α -L-ramnoz olduğunu göstermiştir.

HMBC spektrumunda (Şekil 4.98) glukozun aglikona bağlı ilk oz olduğu, anomerik proton (δ_H 4.96, *d*, $J = 7.36$) ile C-4' (δ_C 165.58) arasındaki etkileşimle açıkça gözlenmektedir. Glukozun H-6'' protonları (δ_H 3.79 ve 3.39) ile ramnozun anomerik karbonu (δ_C 99.92) arasındaki etkileşim ve glukozun C-6'' sinyalinin δ_C 66.46 ppm'e kayması ramnozun hem ikinci oz olduğunu hem de glukozu C-6'' konumundan bağlandığını göstermiştir.

Bu bulgular literatür verileri ile karşılaştırıldığında molekülün yapısı **$\beta,3,2',6'$ -Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidroalkon** olarak tespit edilmiştir.⁴⁹⁸



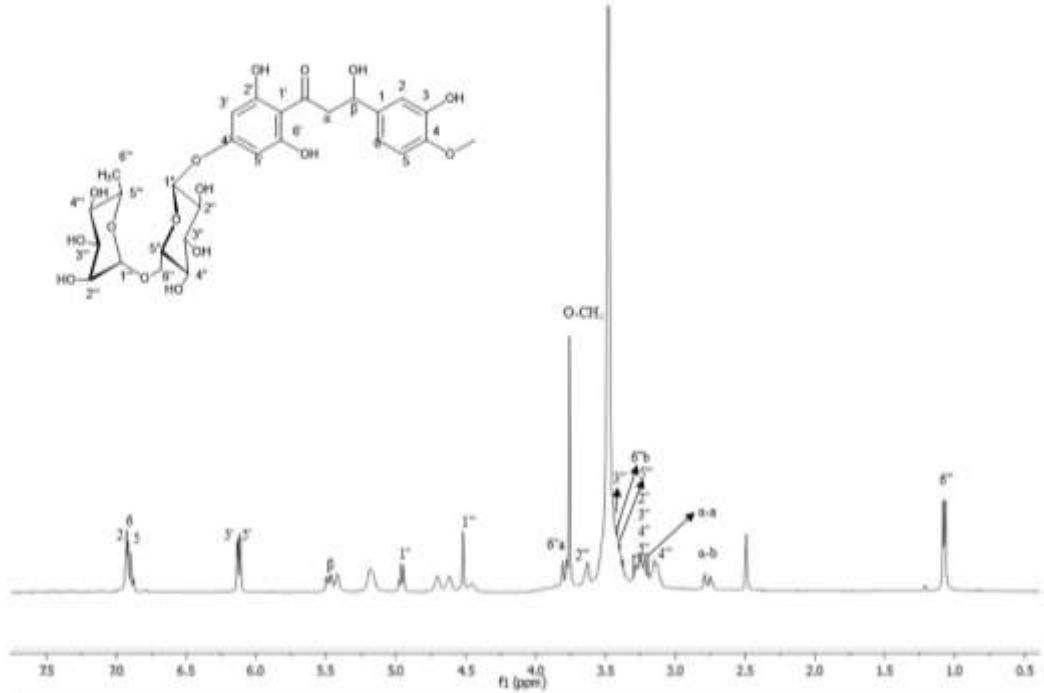
Şekil 4.92. $\beta,3,2',6'$ -Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidroalkon (PCB-3)'un HMBC korelasyonu

Tablo 4.36. $\beta,3,2',6'$ -Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidroalkon (PCB-3)'un ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)

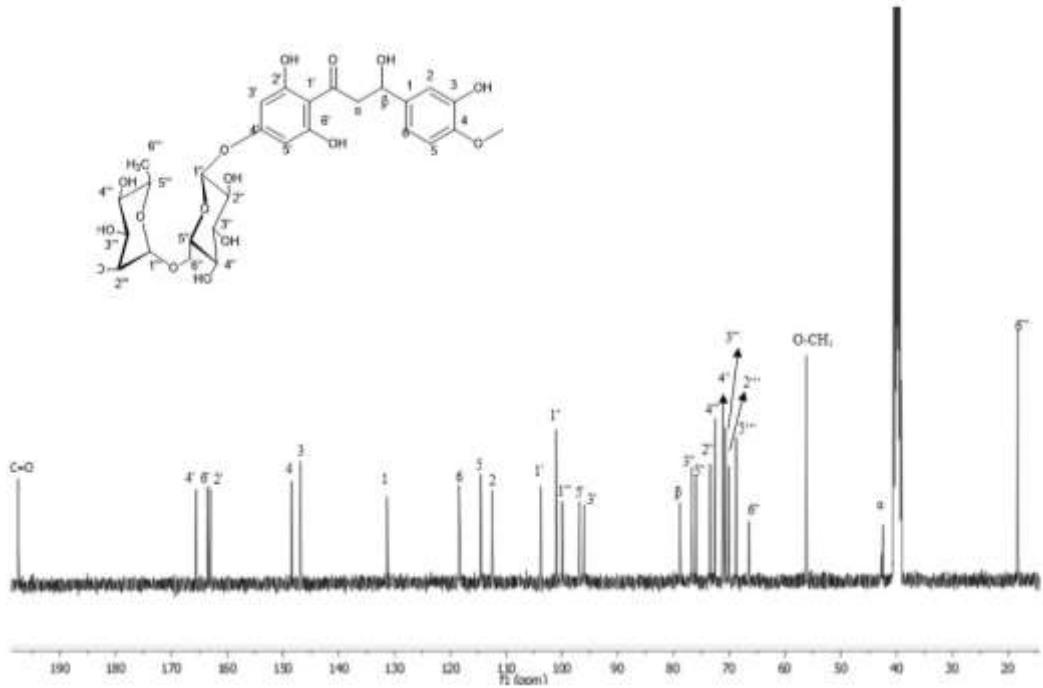
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
1	C	131.32		
2	CH	112.49	6.94 (<i>gs</i>)	β , 1, 3, 4, 6
3	C	146.88		
4	C	148.43		
5	CH	114.57	6.89 (<i>d</i> , $J = 8.4$)	β , 1, 3, 4, 6
6	CH	118.44	6.91 (<i>dd</i> , $J = 8.6/-$)	β , 1, 4
1'	C	103.79		
2'	C	162.93		
3'	CH	96.03	6.13 (<i>d</i> , $J = 1.96$)	2', 4'
4'	C	165.58		
5'	CH	96.86	6.11 (<i>d</i> , $J = 1.90$)	4', 6'
6'	C	163.48		

Tablo 4.36. (Devam)

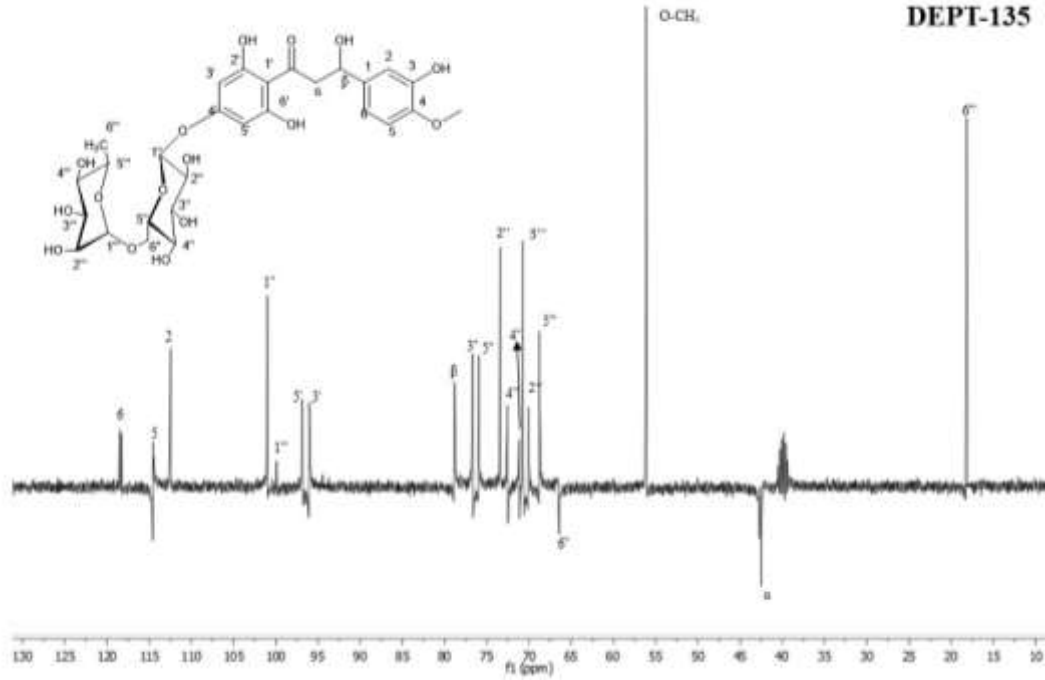
Atom no	DEPT	δ_C (ppm)	δ_H (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
α	CH ₂	42.46	3.25 (<i>dd</i> , J = 17.00/12.05) 2.77 (<i>dd</i> , J = 17.12/3.16)	C=O 1, 1'
β	CH	78.82	5.48 (<i>dd</i> , J = 12.07/3.12)	1
C=O	C	197.44		
OCH ₃	CH ₃	56.26	3.76 (<i>s</i>)	4
Glukoz				
1"	CH	101.02	4.96 (<i>d</i> , J = 7.36)	4'
2"	CH	73.43	3.20-3.26 (<i>m</i>)	
3"	CH	76.70	3.20-3.26 (<i>m</i>)	
4"	CH	71.16	3.20-3.26 (<i>m</i>)	
5"	CH	75.97	3.20-3.26 (<i>m</i>)	
6"	CH ₂	66.46	3.79 (<i>m</i>) 3.39 (<i>m</i>)	1'''
Ramnoz				
1'''	CH	99.92	4.52 (<i>gs</i>)	6'', 2''', 5'''
2'''	CH	70.07	3.62 (<i>m</i>)	3''', 4'''
3'''	CH	70.72	3.42 (<i>m</i>)	4''', 5'''
4'''	CH	72.54	3.17 (<i>m</i>)	
5'''	CH	68.31	3.38 (<i>m</i>)	1'''
6'''	CH ₃	16.48	1.14 (<i>d</i> , J =6.20)	5''', 4'''



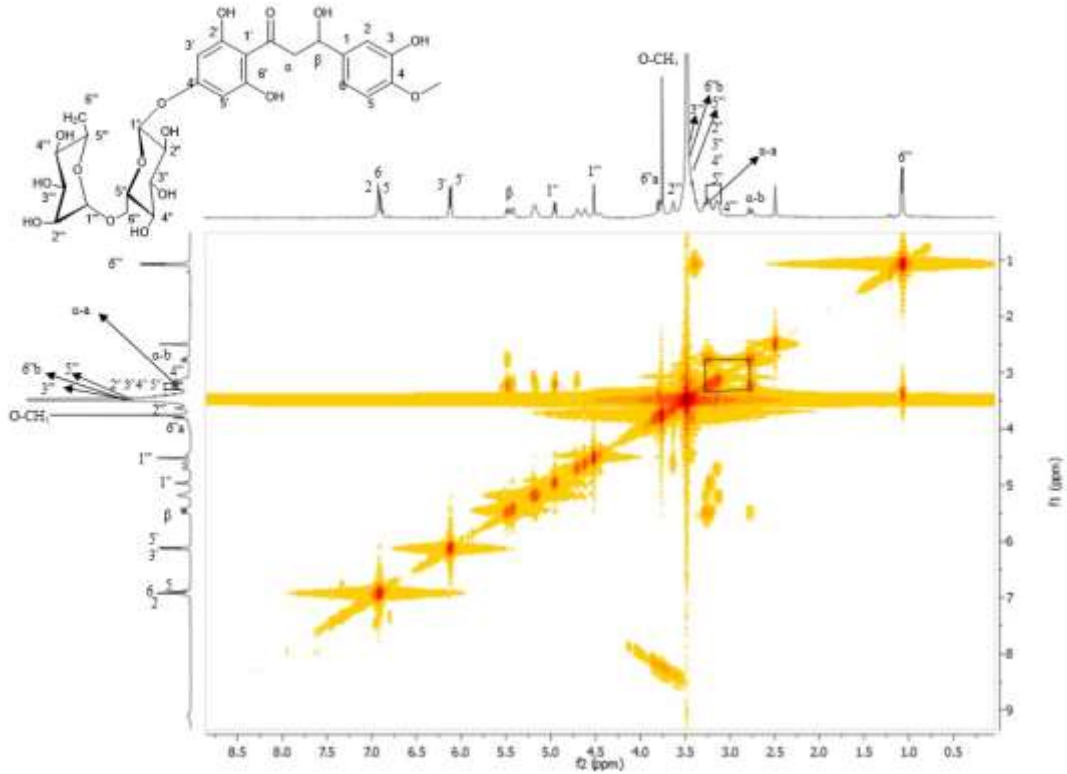
Şekil 4.93. $\beta,3,2',6'$ -Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidrokalikon (PCB-3)'un ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) spektrumu



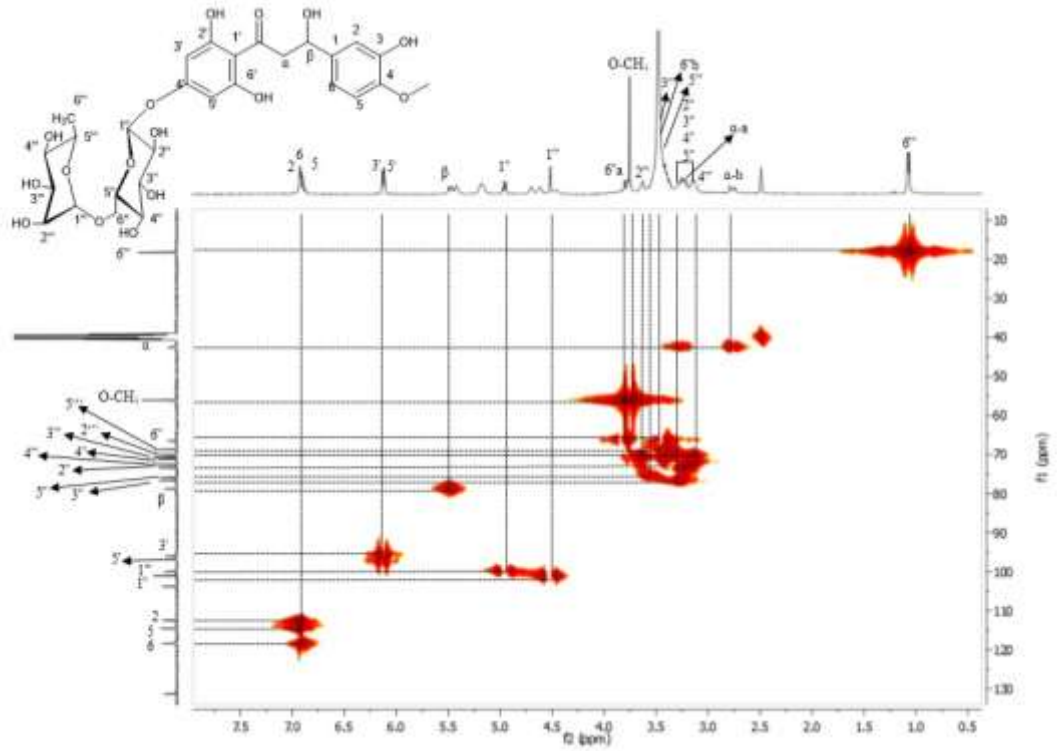
Şekil 4.94. $\beta,3,2',6'$ -Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidrokalikon (PCB-3)'un ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu



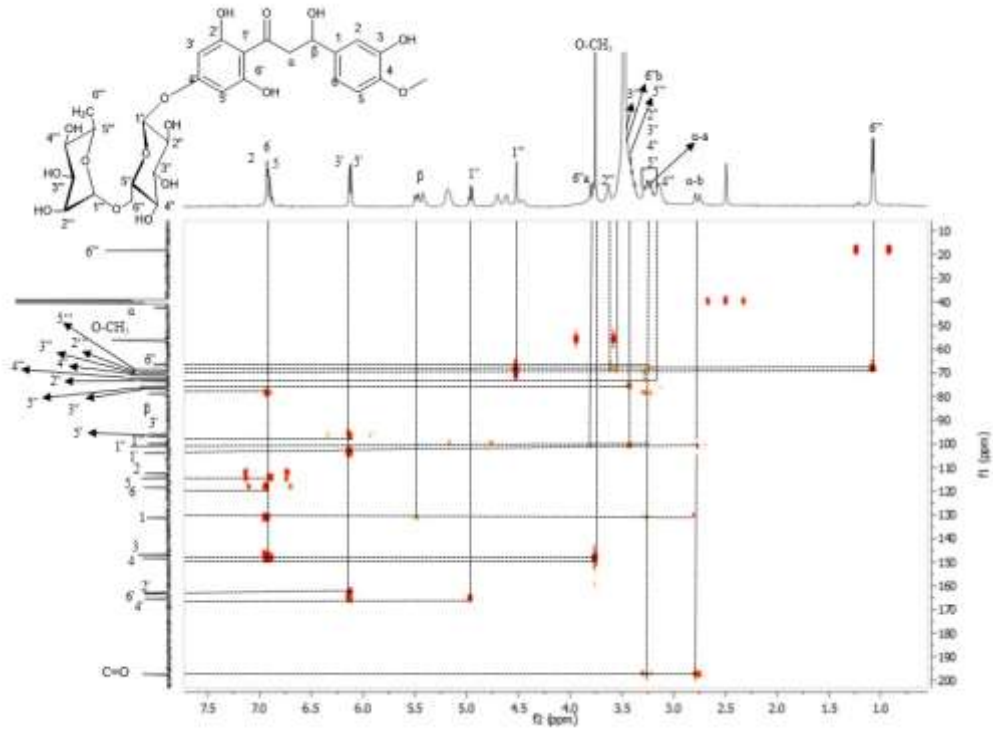
Şekil 4.95. $\beta,3,2',6'$ -Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidrokalton (PCB-3)'un DEPT-135 (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.96. $\beta,3,2',6'$ -Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidrokalton (PCB-3)'un 2D- ^1H - ^1H -Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)



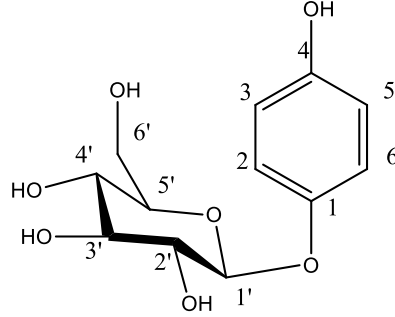
Şekil 4.97. $\beta,3,2',6'$ -Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidrokal-kon (PCB-3)'un $2D-^1H-^{13}C$ -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.98. $\beta,3,2',6'$ -Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-O-rutinozildihidrokal-kon (PCB-3)'un $2D-^1H-^{13}C$ -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

4.5.1.3. Fenolik bileşikler

Arbutin (PCB-4)



Molekül formülü	: C ₁₂ H ₁₆ O ₇
Molekül ağırlığı	: 272.2518 g/mol
HR-ESI-MS (m/z)	: 295.0796 [M+Na] ⁺
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 236 (3.81) 290 (3.34)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.100, Tablo 4.37
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.101, Tablo 4.37
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.102
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.103
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.104
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.105

Arbutin (PCB-4)

PCB-4 kodlu bileşik beyaz renkli olup, İTK analizinde; gün ışığında sarımtırak, revelatör püskürtmeden önce UV₃₆₆ nm’de kahverengi, vanilinli sülfürik asit püskürtülüp 105 °C’de birkaç dakika ısıtılınca gri renk vermektedir.

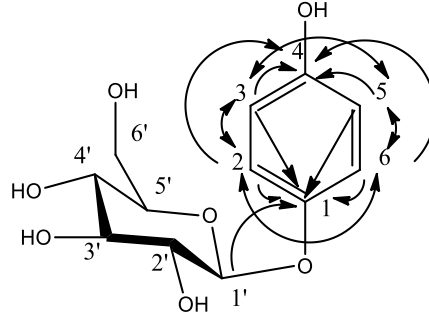
Kütle spektrumunda m/z 295.0796 $[M+Na]^+$ iyon piki ve ^1H ve ^{13}C spektrumları kullanılarak bileşiğin kapalı formülü $C_{12}H_{16}O_7$ olarak bulunmuştur.

Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.37, Şekil 4.100) aromatik bölgede δ_H 6.66 (2H, d , $J = 8.90$, H-2, 6) ve 6.87 (2H, d , $J = 8.90$, H-3, 5)’de AAXX sistemi şeklinde görülen sinyaller yapıda p -süstitüe aromatik halka varlığına işaret etmektedir. HMQC spektrumu (Şekil 4.104) incelendiğinde δ_H 6.66’daki sinyalin C-2 ve C-6 (δ_C 115.96) ile, δ_H 6.87’deki sinyalin ise C-3 ve C-5 (δ_C 118.16) ile etkileştiği gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında δ_H 6.66’da sinyal veren proton aromatik halkada bulunan H-2 ve H-6’ya, δ_H 6.87’de sinyal veren proton H-3 ve H-5’e atfedilmiştir.

Oz grubuna bağlı anomerik protonun (δ_H 4.64, d) $J = 7.53$ etkileşme sabitine sahip olması, uzun β konfigürasyona sahip olduğunu göstermiştir. Oza ait proton sinyalleri COSY spektrumu (Şekil 4.103) yardımıyla yorumlanmıştır. HMQC spektrumu (Şekil 4.104) ile de protonların ait oldukları karbonlar tespit edilmiştir. ^{13}C -NMR (Tablo 4.37, Şekil 4.101) ve DEPT spektrumu (Şekil 4.102) incelendiğinde δ_C 102.19 (C-1’)’da gözlenen anomer karbon sinyali ile δ_C 73.76 (C-2’), 77.36 (C-3’), 70.29 (C-4’), 77.06 (C-5’), 61.27 (C-6’)’de gözlenen sinyaller uzun glukoz olduğunu göstermiştir.

Glukozun aglikona C-1’den bağlı olduğu, HMBC spektrumunda (Şekil 4.105) anomerik proton (δ_H 4.64, d , H-1’) ile C-1 (δ_C 150.82) arasındaki etkileşim ile açıkça görülmüştür.

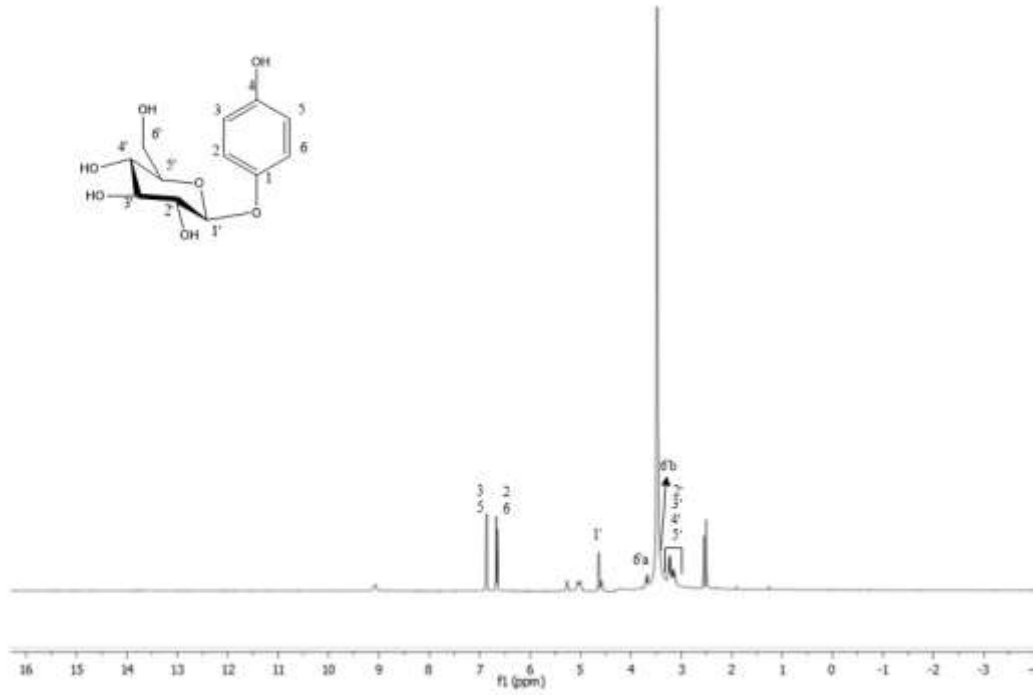
Bu bulgular literatür verileri ile karşılaştırıldığında **PCB-4** kodlu molekülün yapısı **Arbutin** olarak tespit edilmiştir.⁴⁹⁹



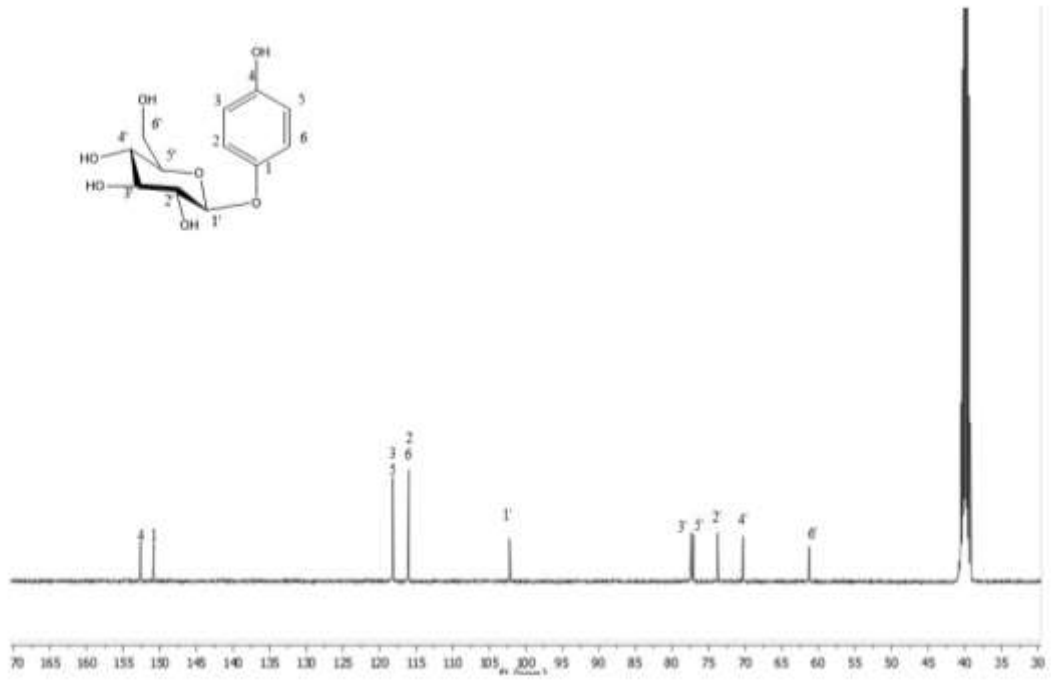
Şekil 4.99. Arbutin (PCB-4)'in HMBC korelasyonu

Tablo 4.37. Arbutin (PCB-4)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400)

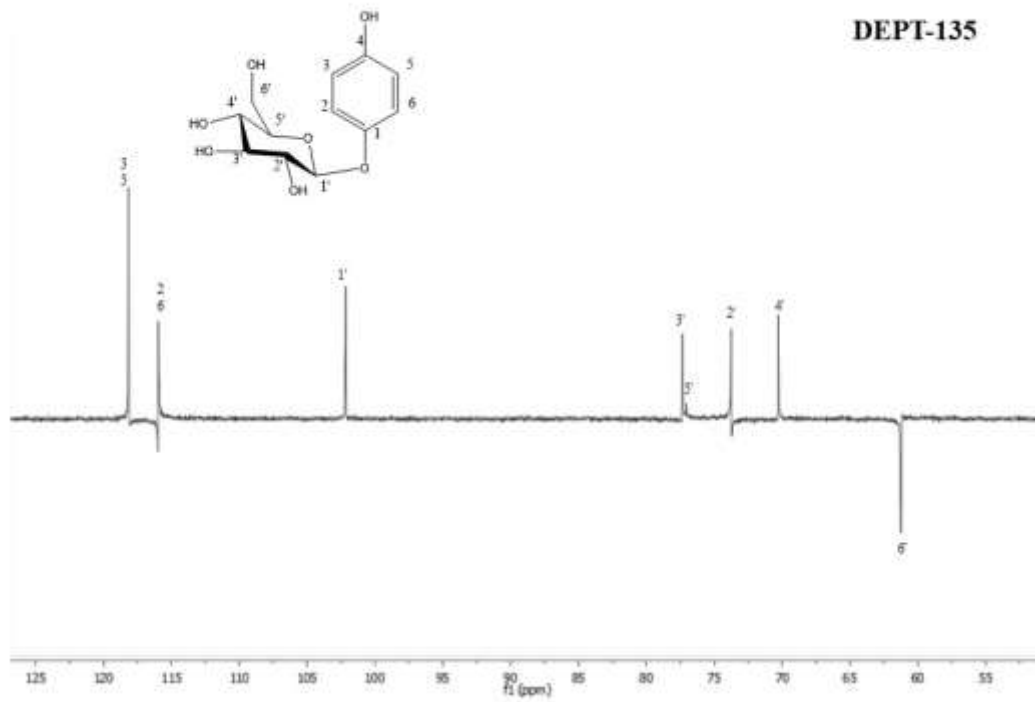
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
1	C	150.82		
2	CH	115.96	6.66 (d , $J = 8.90$)	1, 3, 4, 6
3	C H	118.16	6.87 (d , $J = 8.90$)	1, 2, 4, 5
4	C	152.63		
5	C H	118.16	6.87 (d , $J = 8.90$)	1, 2, 3, 4
6	CH	115.96	6.66 (d , $J = 8.90$)	1, 3, 4, 6
1'	CH	102.19	4.64 (d , $J = 7.53$)	1
2'	CH	73.76	3.16-3.23 (m)	
3'	CH	77.36	3.16-3.23 (m)	
4'	CH	70.29	3.16-3.23 (m)	
5'	CH	77.06	3.16-3.23 (m)	
6'	CH ₂	61.27	3.69 (d , $J = 11.38$) 3.40 (m)	



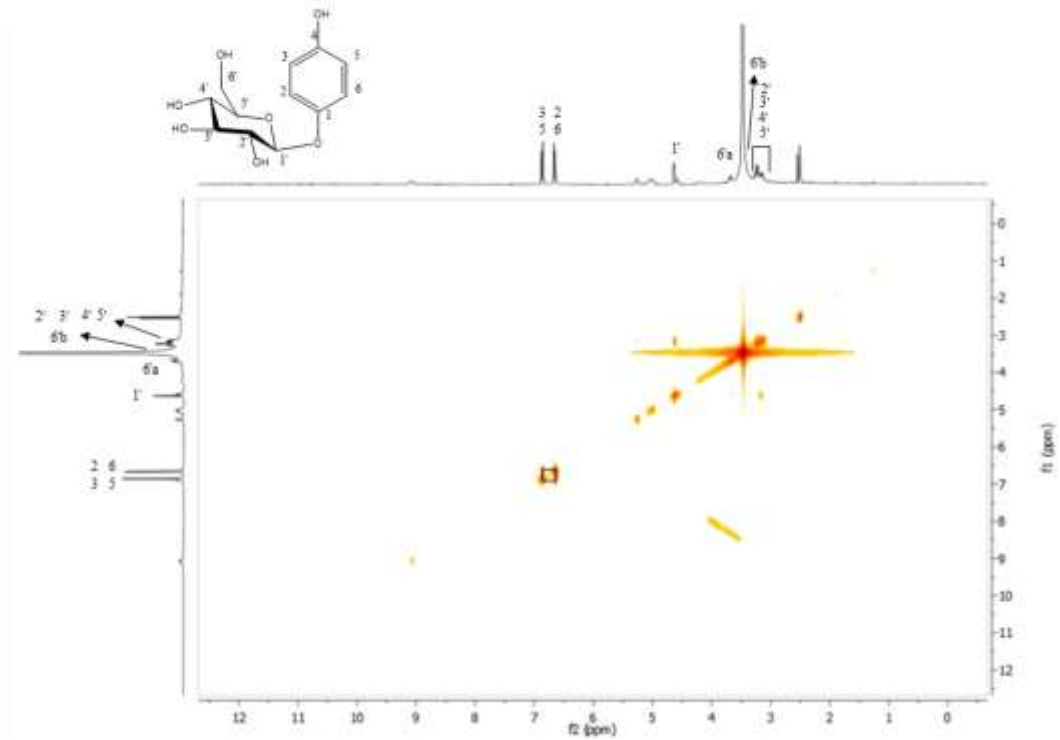
Şekil 4.100. Arbutin (PCB-4)'in ^1H -NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) spektrumu



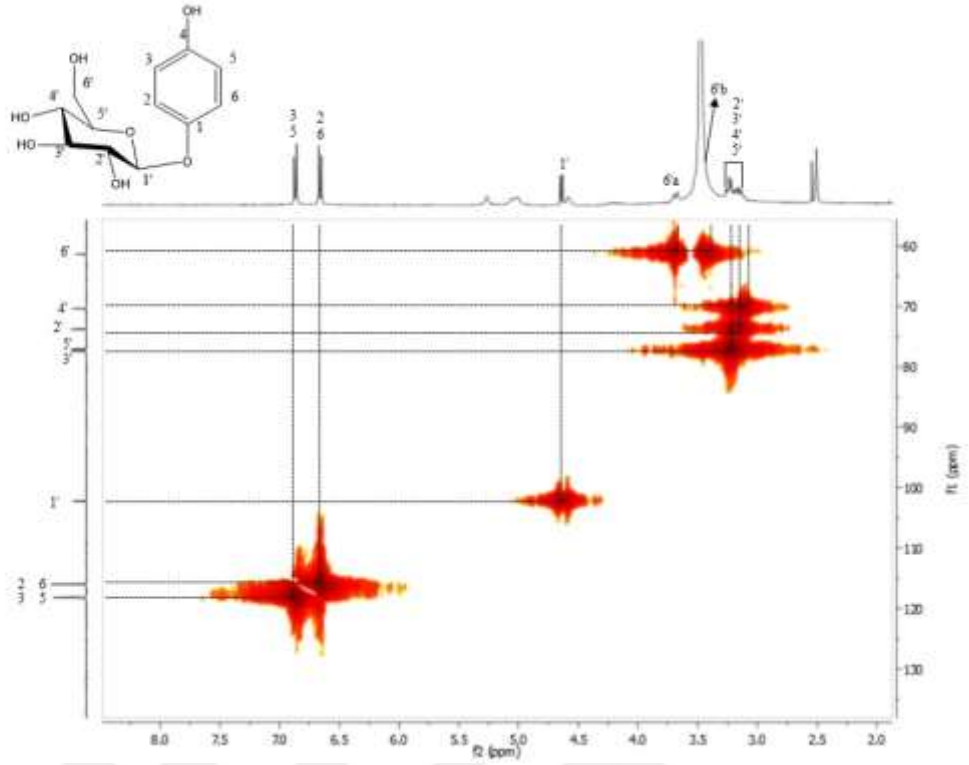
Şekil 4.101. Arbutin (PCB-4)'in ^{13}C -NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz) spektrumu



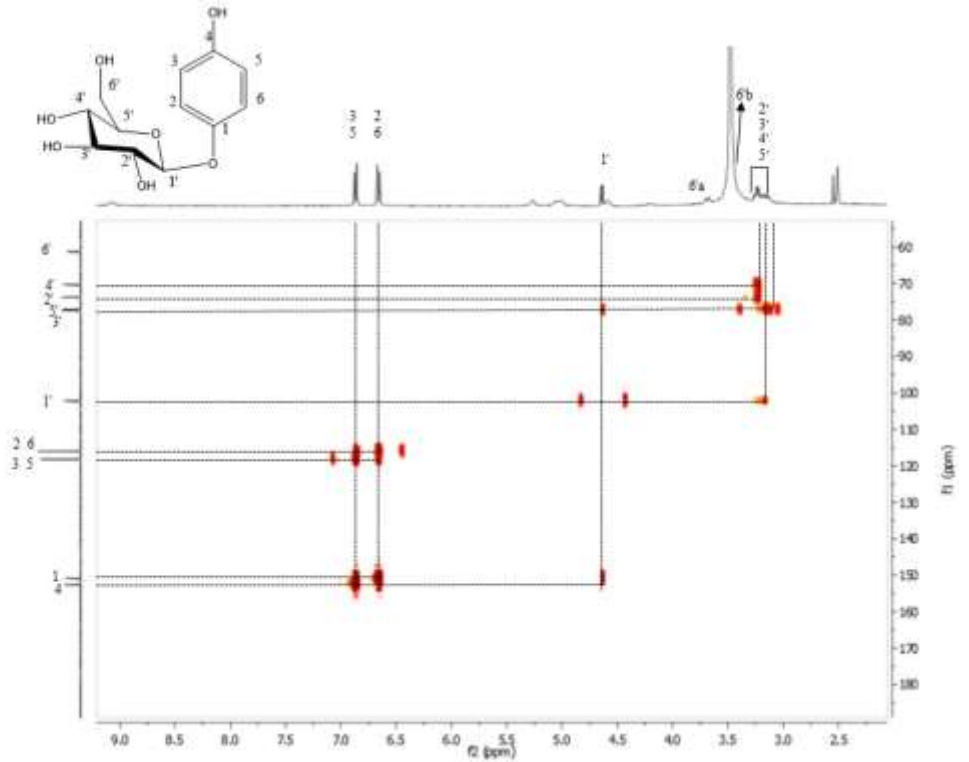
Şekil 4.102. Arbutin (PCB-4)'in DEPT-135 (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.103. Arbutin (PCB-4)'in 2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)



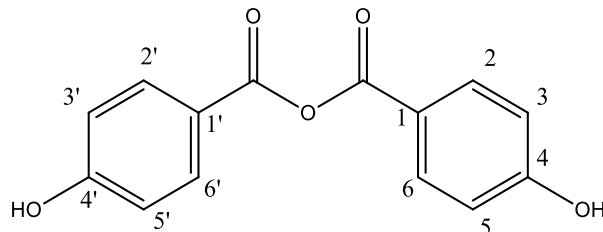
Şekil 4.104. Arbutin (PCB-4)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.105. Arbutin (PCB-4)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

4.5.1.4. Fenolik asit anhidritler

p-Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)



Molekül formülü	: C ₁₄ H ₁₀ O ₅
Molekül ağırlığı	: 258.2268 g/mol
HR-ESI-MS (<i>m/z</i>)	: 137.0000 [M-(<i>p</i> -OH-Benzoil)] ⁻
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 229 (4.12) 260 (3.56)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.107, Tablo 4.38
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.108, Tablo 4.38
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.109
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.110
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.111
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.112

***p*-Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)**

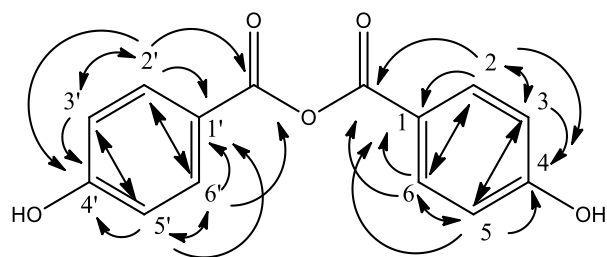
PCE-5 kodlu bileşik beyaz renkli kristal yapıya sahip olup, İTK analizinden sonra bakıldığında; gün ışığında sarımsıtrak, UV₃₆₆ nm’de koyu kırmızı, vanilinli sülfürik asit reaktifi püskürtülüp 105 °C’de birkaç dakika ısıtılınca koyu bordo renk vermektedir.

Kütle spektrumunda m/z 137.0 [M-(*p*-OH-benzoil)]⁻ iyon piki ve ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları kullanılarak bileşiğin kapalı formülü C₁₄H₁₀O₅ olarak bulunmuştur.

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Tablo 4.38, Şekil 4.107) aromatik bölgede δ_H 8.62 (2H, *d*, *J* = 8.64, H-2 ,6) ve 7.65 (2H, *d*, *J* = 8.60, H-3, 5)’te AAXX sistemi şeklinde görülen sinyaller yapıda *p*-süstitüe aromatik halka varlığını işaret etmektedir. HMQC spektrumu (Şekil 4.111) yardımıyla δ_H 8.62’deki sinyalin δ_C 132.83 (C-2, C-6) ile ve δ_H 7.65’teki sinyalin δ_C 116.40 (C-3, C-5) ile etkileştiği görülmüştür. Aromatik halkada C-4 konumunda serbest hidroksil grubu bulunması nedeniyle bu karbona ait sinyal halkadaki diğer karbon sinyallerine göre daha aşağı alanda gözlenmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda (Tablo 4.38, Şekil 4.108) δ_C 168.52 (C=O)’de gözlenen karbon rezonansı bileşiğin ester karbonili taşıdığına işaret etmektedir. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarında (Tablo 4.38, Şekil 4.107-4.108) yukarıda verilen bulgulara göre tespit edilen *p*-OH-benzoil grubunun esterleşeceği farklı bir gruba ait pikler bulunmadığı için, piklerin uzunluğu da dikkate alındığında bu grubun kendisiyle esterleştiği düşünülmüştür.

p-Hidroksibenzoik asit anhidriti, iki *p*-hidroksibenzoik asitin karbonil gruplarından birleşerek su kaybetmesiyle oluşmakta ve *p*-hidroksibenzoik asite⁵⁰⁰ kıyasla karbonil grubu daha yüksek alanda sinyal vermektedir.

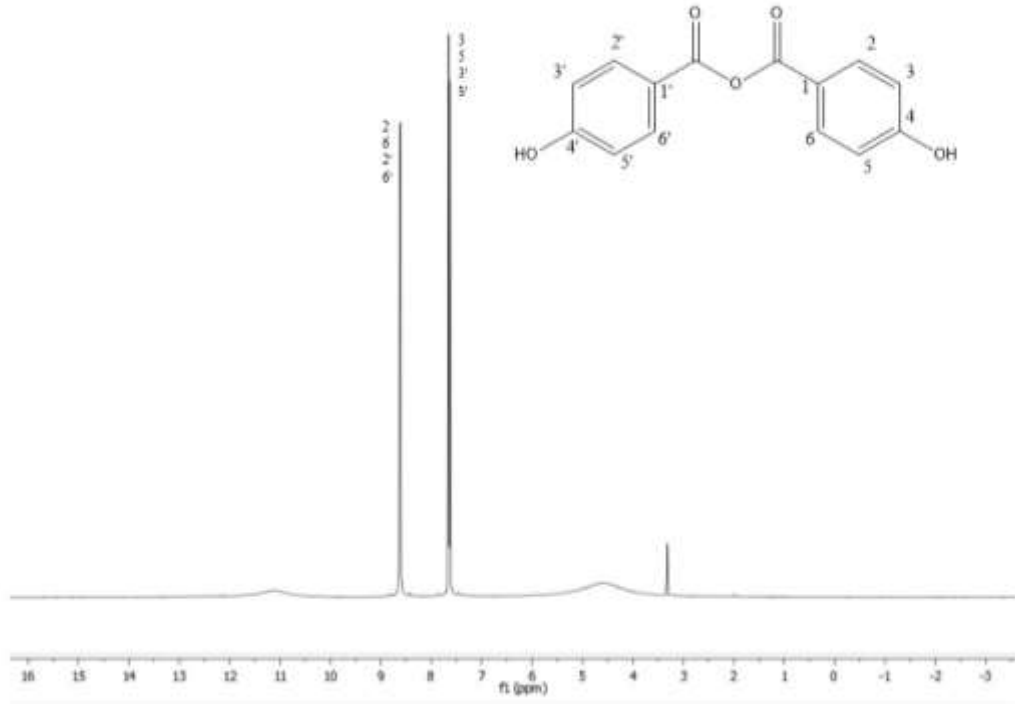
Elde edilen spektroskopik bulgular ve literatür eşliğinde **PCE-5** kodlu bileşiğin yapısı ***p*-Hidroksibenzoik asit anhidrit** olarak aydınlatılmıştır.⁵⁰¹



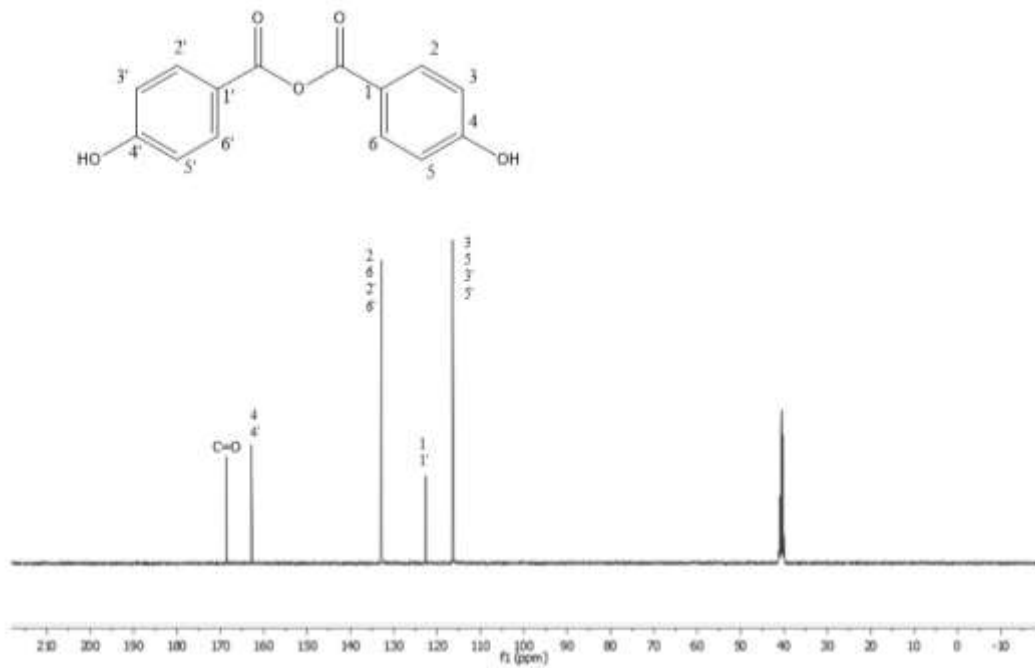
Şekil 4.106. *p*-Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in HMBC korelasyonu

Tablo 4.38. *p*-Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)

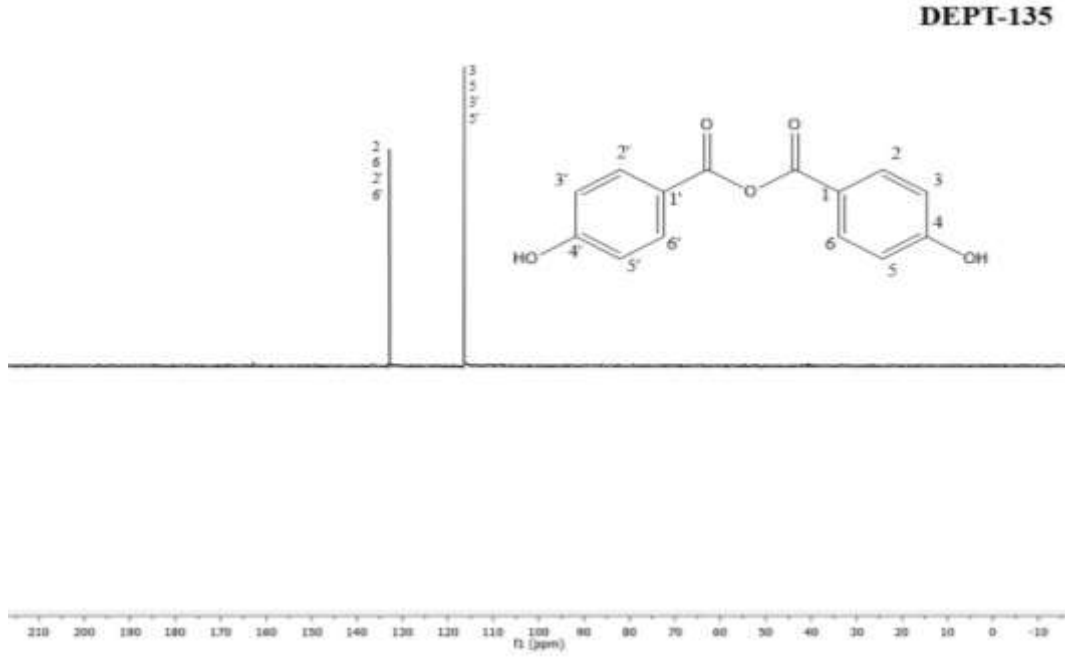
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
1	C	122.62		
2	CH	132.83	8.62 <i>d</i> , $J = 8.64$	1, 3, 4, 6, 7
3	CH	116.40	7.65 (<i>d</i> , $J = 8.60$)	1, 4, 5, 6, 7
4	C	162.85		
5	CH	116.40	7.65 (<i>d</i> , $J = 8.60$)	1, 3, 4, 6, 7
6	CH	132.83	8.62 <i>d</i> , $J = 8.64$	1, 2, 3, 4, 7
C=O	C	168.52		
1'	C	122.62		
2'	CH	132.83	8.62 <i>d</i> , $J = 8.64$	1', 3', 4', 6', 7'
3'	CH	116.40	7.65 (<i>d</i> , $J = 8.60$)	1', 4', 5', 6', 7'
4'	C	162.85		
5'	CH	116.40	7.65 (<i>d</i> , $J = 8.60$)	1', 3', 4', 6', 7'
6'	CH	132.83	8.62 <i>d</i> , $J = 8.64$	1', 2', 3', 4', 7'
C=O	C	168.52		



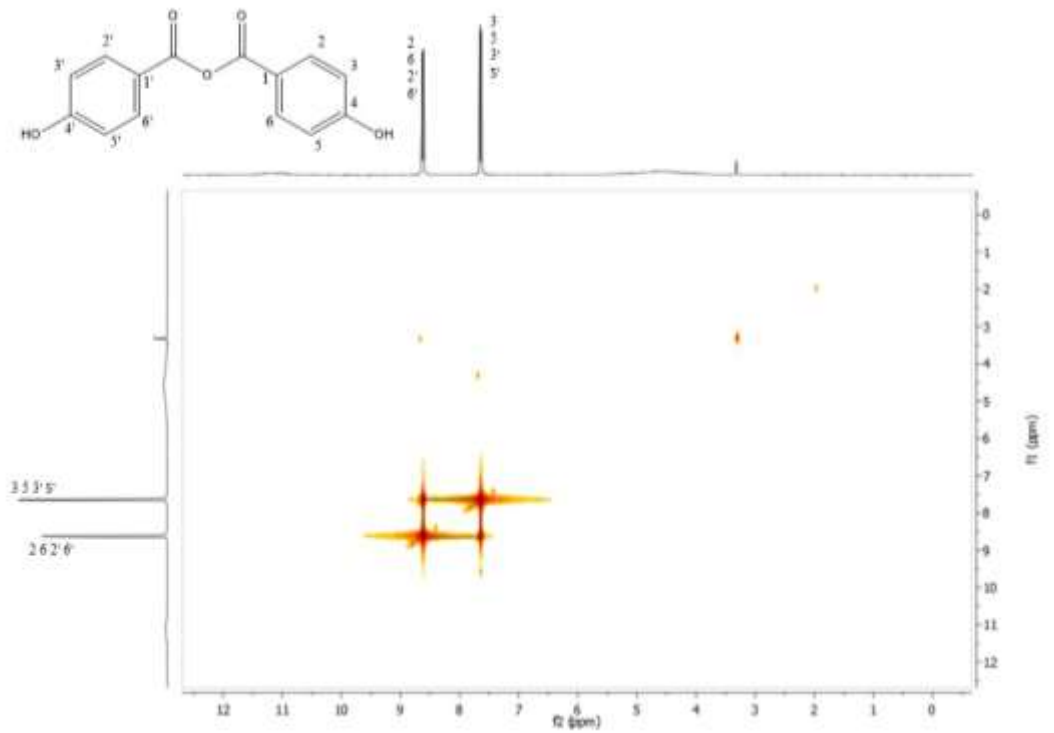
Şekil 4.107. *p*-Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in ^1H -NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) spektrumu



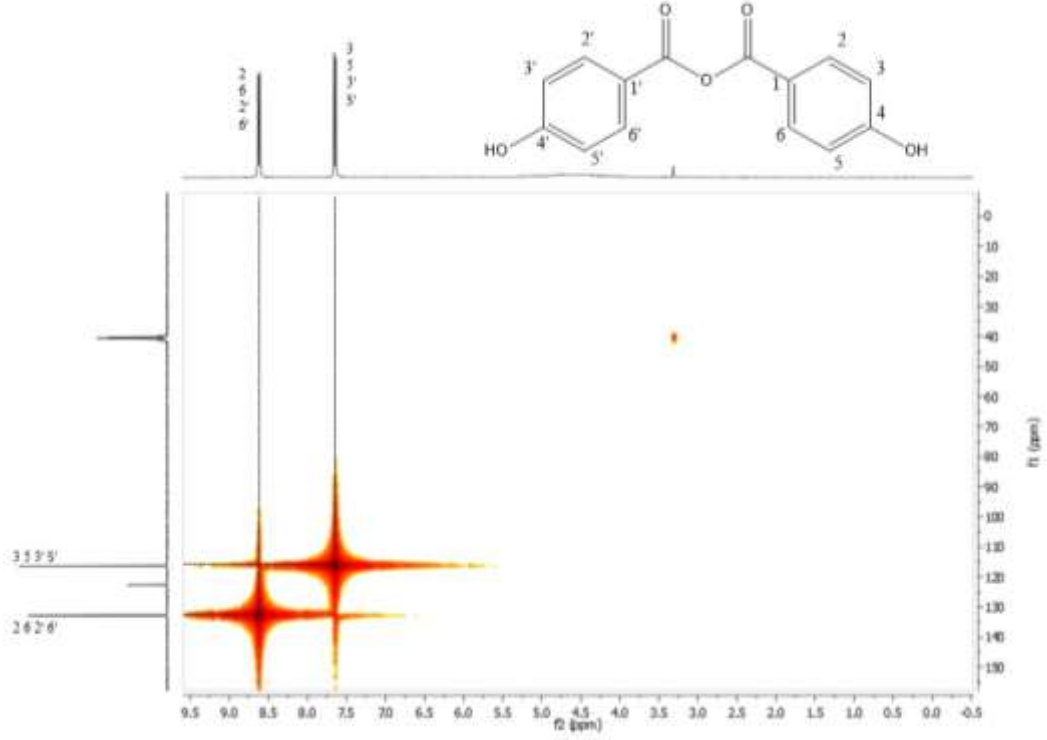
Şekil 4.108. *p*-Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in ^{13}C -NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz) spektrumu



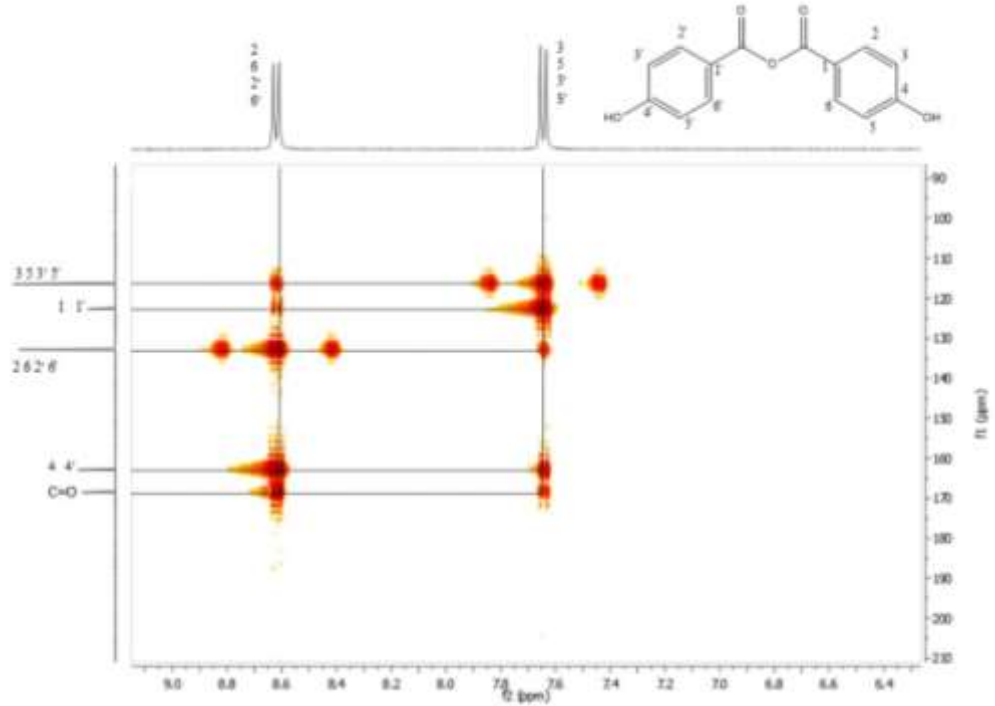
Şekil 4.109. *p*-Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in DEPT-135 (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.110. *p*-Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in 2D- ^1H - ^1H -Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)

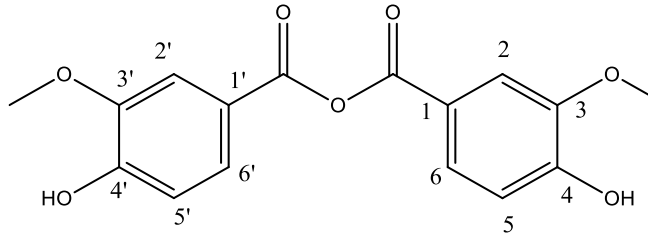


Şekil 4.111. *p*-Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.112. *p*-Hidroksibenzoik asit anhidrit (PCE-5) 'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

Vanilik asit anhidrit (PCE-6)



Molekül formülü	: C ₁₆ H ₁₄ O ₇
Molekül ağırlığı	: 318.2788 g/mol
HR-ESI-MS (m/z)	: 255.3000 [M-H-2 OCH ₃] ⁻
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 259 (3.82) 289 (3.53)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.114, Tablo 4.39
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.115, Tablo 4.39
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumları	: Şekil 4.116
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.117
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.118
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.119

Vanilik asit anhidrit (PCE-6)

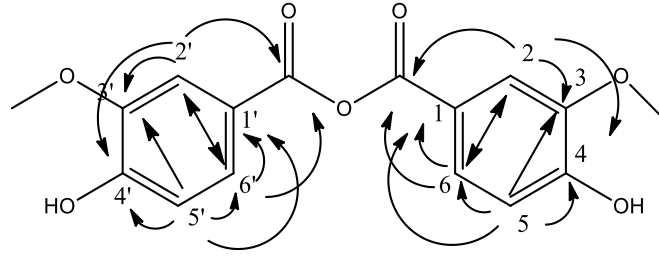
PCE-6 kodlu bileşik beyaz-hafif sarı renkli kristal yapıya sahip olup, İTK analizinde; gün ışığında sarımsak, UV₃₆₆ nm’de koyu kırmızı, vanilinli sülfürik asit reaktifi püskürtülüp 105 °C’de birkaç dakika ısıtılınca koyu bordo renk vermektedir.

Kütle spektrumunda m/z 255.3000 $[M-H-2OCH_3]^+$ iyon piki ve ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları kullanılarak bileşiğin kapalı formülü $C_{16}H_{14}O_7$ olarak bulunmuştur.

Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.39, Şekil 4.114) aromatik bölgede δ_H 7.47 (2H, *dd*, $J = 7.87/1.97$, H-6, 6'), 6.87 (2H, *d*, $J = 7.87$ Hz, H-5, 5') ve 7.44 (2H, *gs*, H-2, 2')'te görülen ikişer protonluk sinyaller yapıda ABX sistemi şeklinde iki aromatik halkanın, δ_H 3.80 (2H, *gs*, OCH_3)'de görülen 6 proton değerinde sinyal iki metoksil grubunun varlığını göstermiştir. HMQC spektrumunda (Şekil 4.118) δ_H 7.47, 6.87 ve 7.44'te görülen protonların ait oldukları karbonların sinyalleri sırasıyla δ_C 123.96 (C-6, C-6'), δ_C 115.48 (C-5, C-5') ve δ_C 113.11 (C-2, C-2'), metoksil protonlarının ait olduğu karbon ise δ_C 55.96 olarak tespit edilmiştir. HMQC spektrumunda (Şekil 4.118) δ_C 147.66 ve 151.52'de gözlenen sinyallere ait karbonların proton taşımadığı tespit edilmiş olup, diğer halka protonlarından daha aşağı alanda gelmeleri taşıdıkları hidroksil ve metoksil gruplarından ileri gelmektedir. HMBC spektrumunda (Şekil 4.119) metoksil protonlarının (δ_H 3.80) δ_C 147.66 ile etkileştiği gözlenmiş olup, metoksilin C-3 ve C-3' konumlarından süstitüe olduğu anlaşılmıştır. ^{13}C -NMR spektrumunda (Tablo 4.39, Şekil 4.115) δ_C 168.52'de (C=O) iki karbon değerinde gözlenen sinyal bileşikte ester karbonili bulunduğunu göstermektedir.

Vanilik asit anhidriti, iki vanilik asitin karbonil gruplarından birleşerek su kaybetmesiyle oluşmakta ve vanilik asite⁵⁰² kıyasla karbonil grubu daha yüksek alanda sinyal vermektedir.

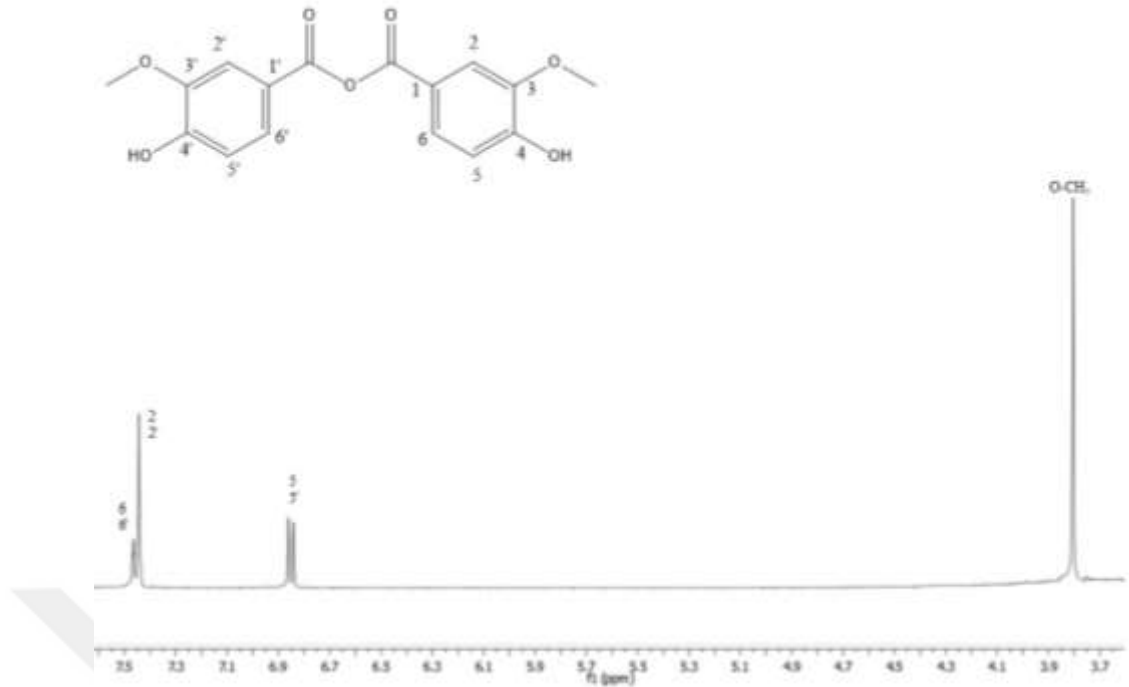
Elde edilen spektroskopik bulgular ve literatür eşliğinde **PCE-6** kodlu bileşiğin yapısı **Vanilik asit anhidrit** olarak belirlenmiştir.⁵⁰¹



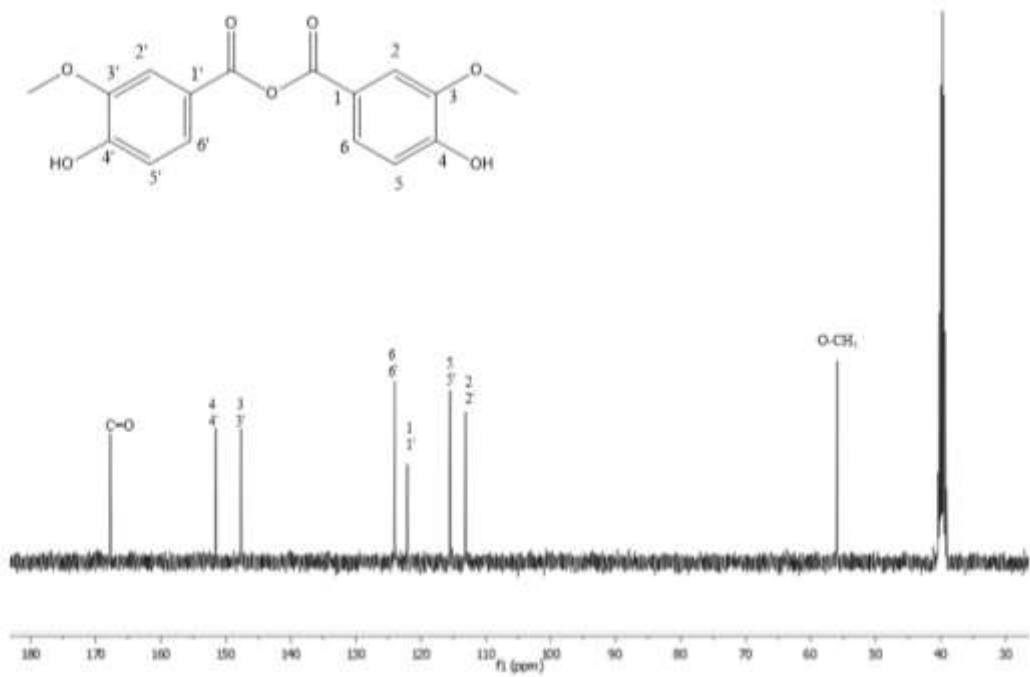
Şekil 4.113. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in HMBC korelasyonu

Tablo 4.39. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400)

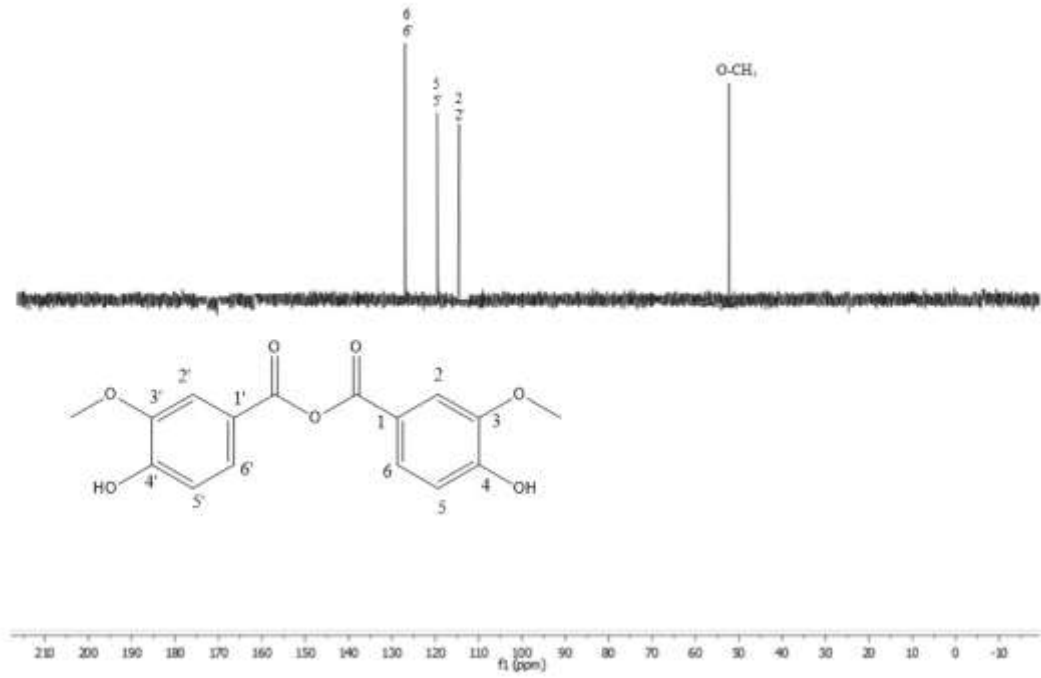
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
1	C	122.05		
2	CH	113.11	7.44 (<i>gs</i>)	3, 4, 5, 7
3	C	147.66		
4	C	151.52		
5	CH	115.48	6.87 (<i>d</i> , $J = 7.87$)	1, 3, 4, 6, 7
6	CH	123.96	7.47 (<i>dd</i> , $J = 7.87/1.97$)	1, 2, 4, 7
C=O	C	167.73		
OCH ₃	CH ₃	55.96	3.80 (<i>gs</i>)	3
1'	C	122.05		
2'	CH	113.11	7.44 (<i>gs</i>)	3', 4', 5', 7'
3'	C	147.66		
4'	C	151.52		
5'	CH	115.48	6.87 (<i>d</i> , $J = 7.87$)	1', 3', 4', 6', 7'
6'	CH	123.96	7.47 (<i>d</i> , $J = 7.87/1.97$)	1', 2', 4', 7'
C=O	C	167.73		
OCH ₃	CH ₃	55.96	3.80 (<i>gs</i>)	3'



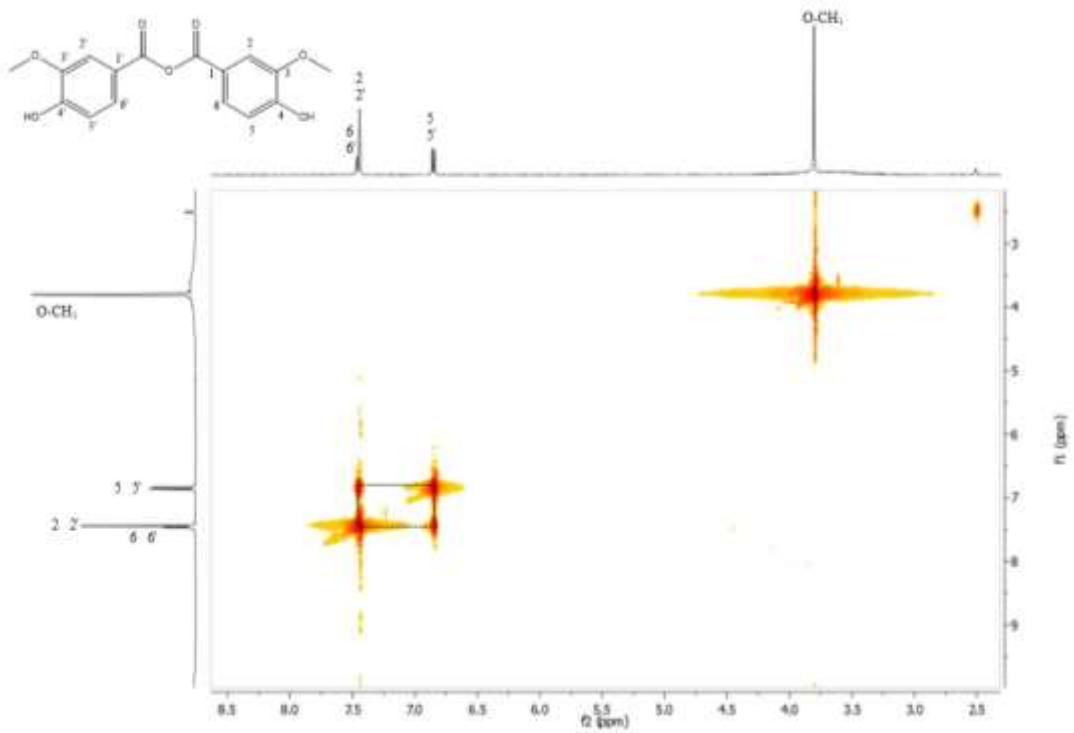
Şekil 4.114. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) spektrumu



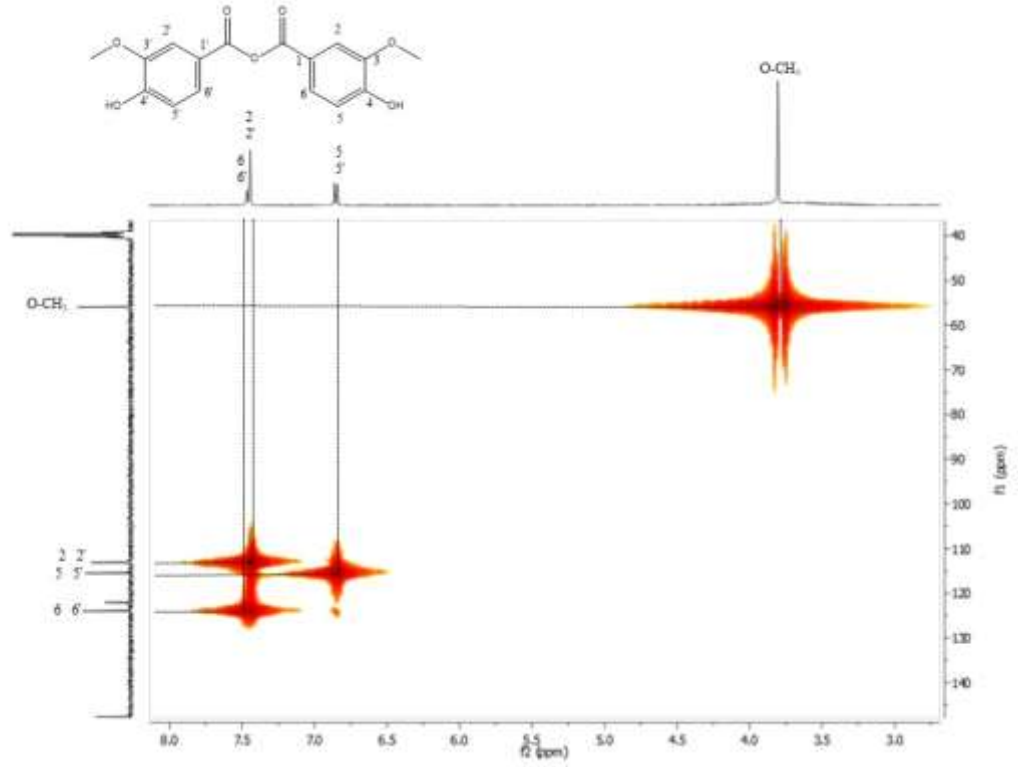
Şekil 4.115. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu



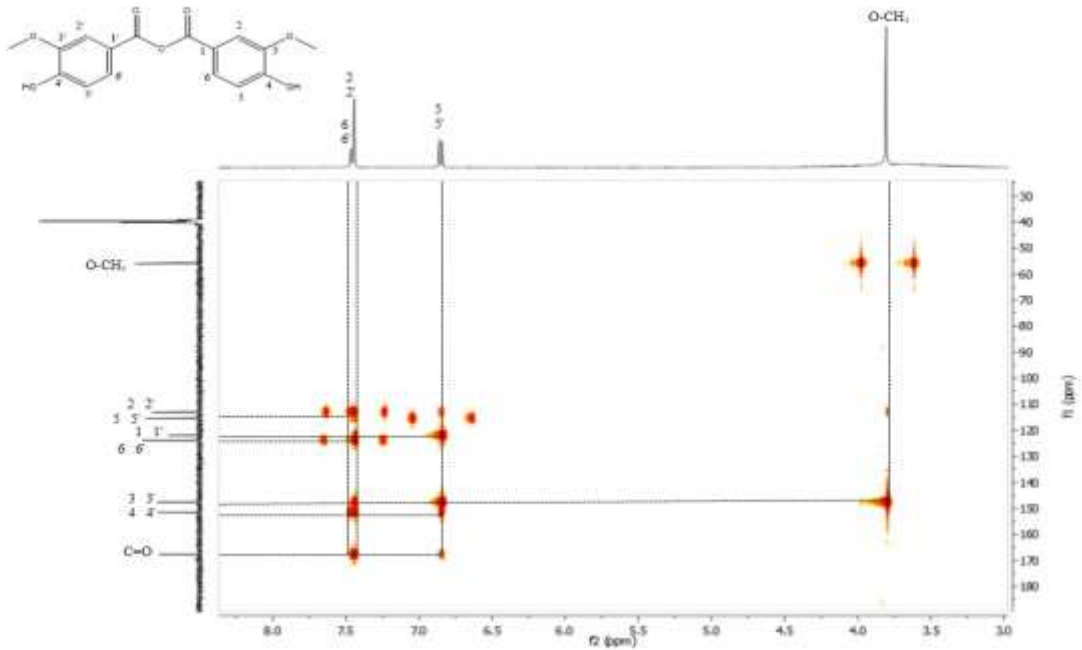
Şekil 4.116. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in DEPT-135 (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.117. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in 2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)

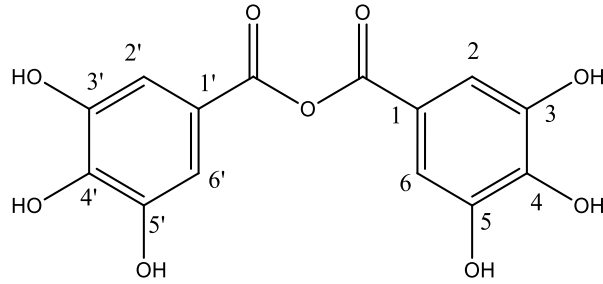


Şekil 4.118. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.119. Vanilik asit anhidrit (PCE-6)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

Gallik asit anhidrit (PCE-7)



Molekül formülü	: C ₁₄ H ₁₀ O ₉
Molekül ağırlığı	: 322.2244 g/mol
HR-ESI-MS (m/z)	: 219.0000 [M-H-6OH] ⁻
	: 169.3000 [M-Galloil] ⁻
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 229 (3.73) 261 (3.51)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.121, Tablo 4.40
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.122, Tablo 4.40
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.123
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.124
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.125
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.126

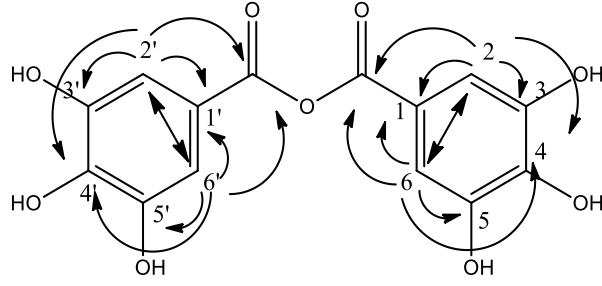
Gallik asit anhidrit (PCE-7)

PCE-7 kodlu bileşik hafif kahverengi renkte olup, İTK analizinde; gün ışığında sarımtırak, UV₃₆₆ nm’de koyu kırmızı, vanilinli sülfürik asit reaktifi püskürtülüp 105 °C’de birkaç dakika ısıtılınca pembe renk vermektedir.

Kütle spektrumunda m/z 219.0000 [M-H-6OH]⁻ ve 169.3000 [M-Galloil]⁻ iyon pikleri ve ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları kullanılarak bileşiğin kapalı formülü C₁₄H₁₀O₉ olarak bulunmuştur.

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Tablo 4.40, Şekil 4.121) aromatik alanda δ_H 6.93 (2H, *gs*, H-2, H-6)’te iki proton değerinde AA sistemi şeklinde görülen sinyaller, aromatik halkanın 3',4',5'-trisübstitüe olduğunu göstermektedir. HMQC spektrumunda (Şekil 4.125) bu protonun δ_C 109.86 (C-2, 6)’da görülen karbon sinyali ile etkileştiği belirlenmiştir. HMBC spektrumunda (Şekil 4.126) bu protonların δ_C 145.83 ve 138.45’teki karbon sinyalleriyle etkileştiği tespit edilmiş ve bu sinyallerin sırasıyla C-3 ve C-5 ile C-4 karbonlarına ait olduğu bulunmuştur. ¹³C-NMR spektrumunda (Tablo 4.40, Şekil 4.122) δ_C 167.36 (C=O)’da gözlenen karbon rezonansı bileşiğin yapısında karbonil esteri varlığına işaret etmektedir. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarında (Tablo 4.40, Şekil 4.121-4.122) yukarıda verilen bulgulara göre tespit edilen galloil grubunun⁵⁰³ esterleşeceği farklı bir gruba ait pikler bulunmadığı için, piklerin uzunluğu da dikkate alındığında bu grubun kendisiyle esterleştiği düşünülmüştür.

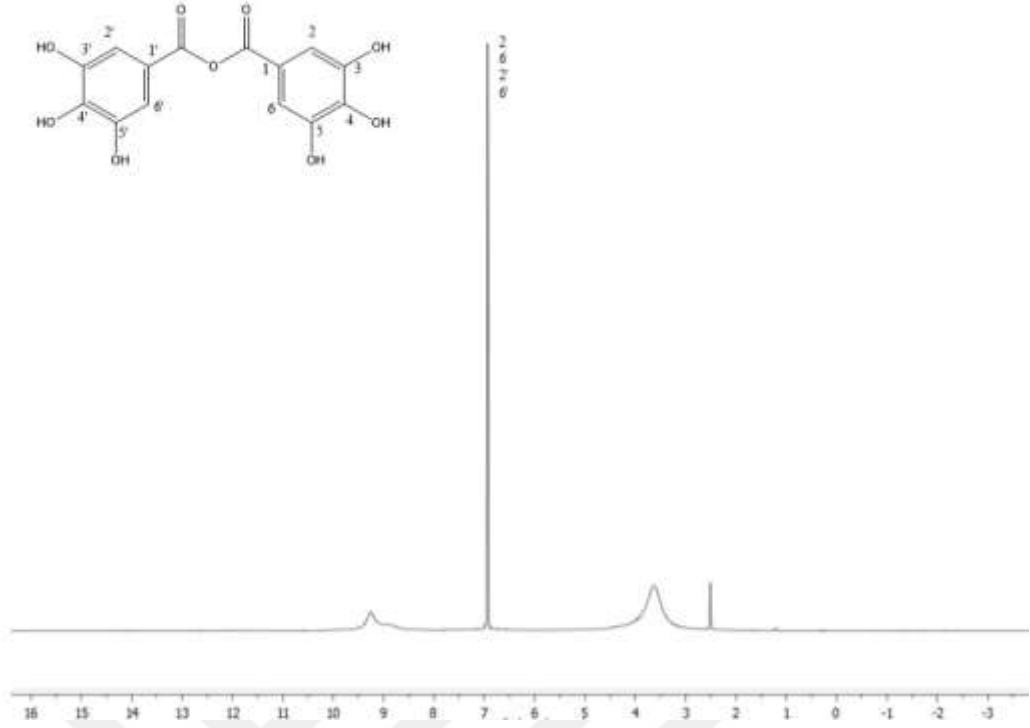
Mevcut spektroskopik bulgular değerlendirildiğinde **PCE-7** kodlu bileşiğin yapısı **Gallik asit anhidrit** olarak aydınlatılmıştır.⁵⁰⁴



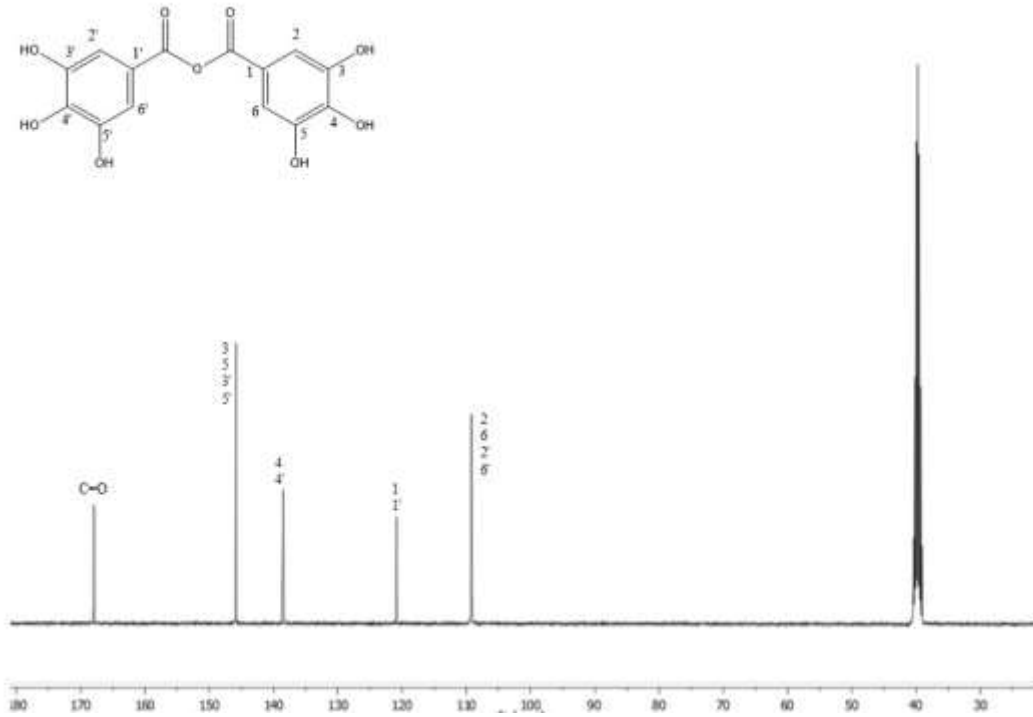
Şekil 4.120. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in HMBC korelasyonu

Tablo 4.40. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400)

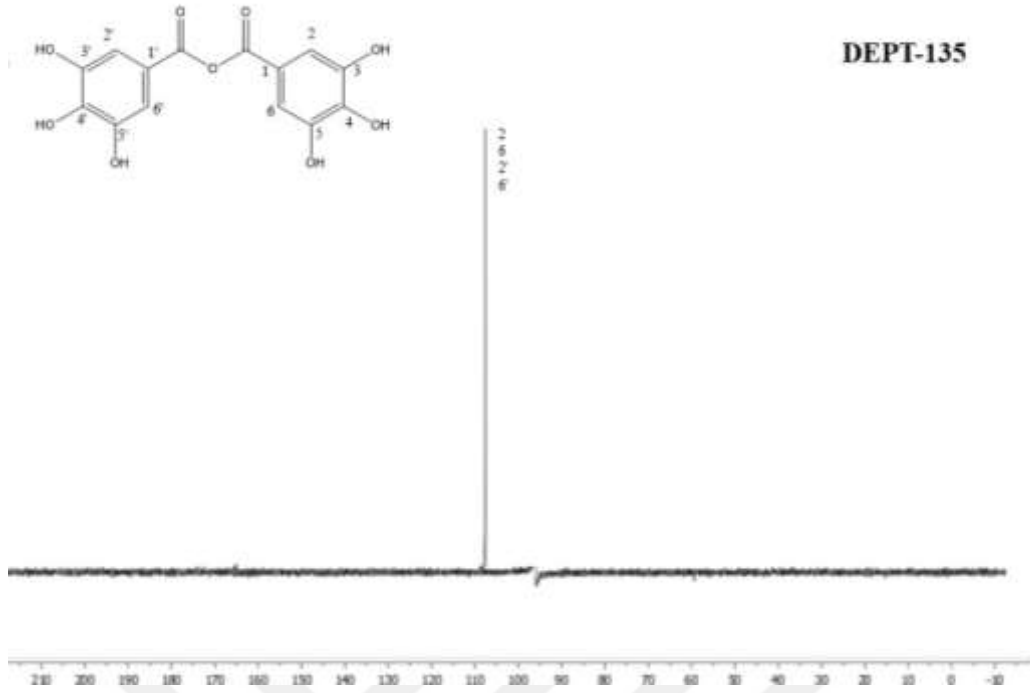
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
1	C	120.88		
2	CH	109.86	6.93 (<i>gs</i>)	1, 4, 5, 6, 7
3	C	145.83		
4	C	138.45		
5	C	145.83		
6	CH	109.86	6.93 (<i>gs</i>)	1, 2, 4, 5, 7
C=O	C	167.36		
1'	C	120.88		
2'	CH	109.86	6.93 (<i>gs</i>)	1', 4', 5', 6', 7'
3'	C	145.83		
4'	C	138.45		
5'	C	145.83		
6'	CH	109.86	6.93 (<i>gs</i>)	1', 2', 4', 5', 7'
C=O	C	167.36		



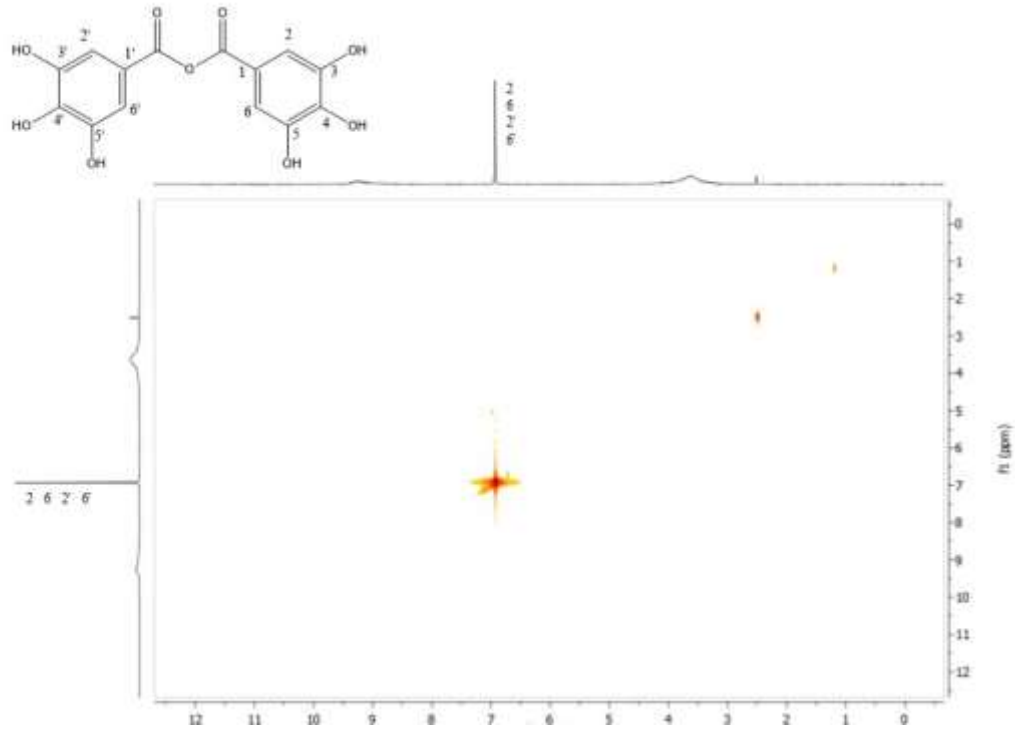
Şekil 4.121. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in ^1H -NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) spektrumu



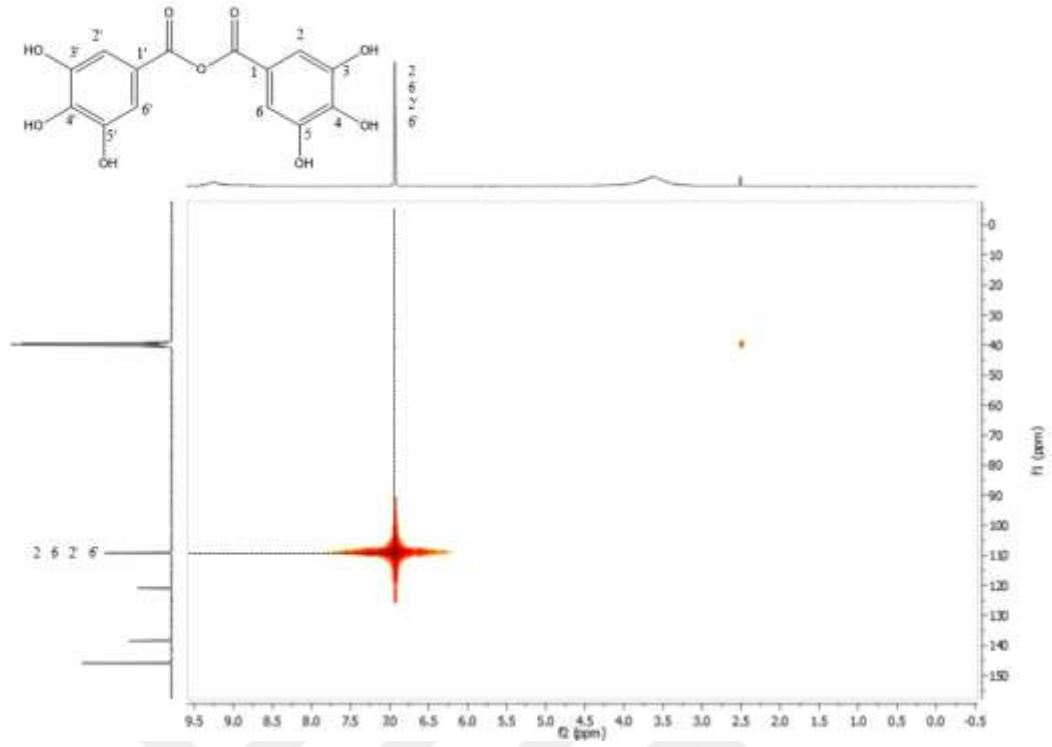
Şekil 4.122. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in ^{13}C -NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz) spektrumu



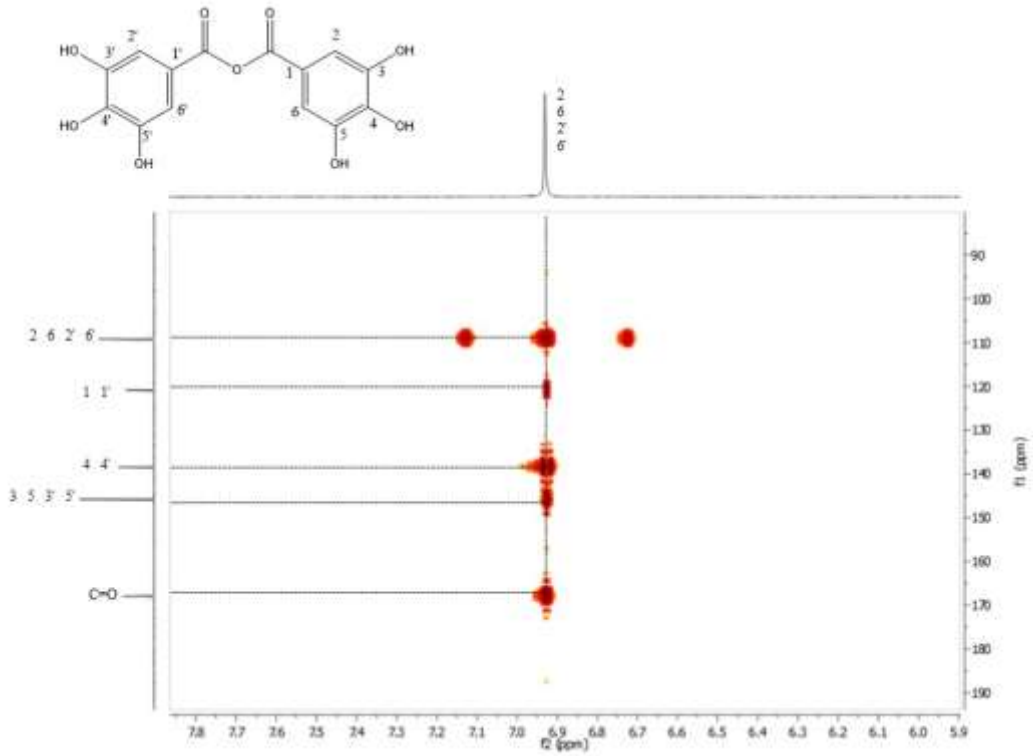
Şekil 4.123. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in DEPT-135 (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.124. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in 2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)



Şekil 4.125. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.126. Gallik asit anhidrit (PCE-7)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

4.5.2. *Paeonia mascula* L. Bitkisine Ait Fitokimyasal Veriler

Paeonia mascula L. bitkisinin toprak üstü kısımlarından hazırlanan etil asetat ekstresinden; 3 flavonol, 2 gallo tanen ve *n*-butanol ekstresinden 1 fenolik asit anhidrit, 2 gallo tanen olmak üzere toplamda 8 bileşik elde edilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin etil asetat:asetik asit:formik asit:su (100:11:11:27) mobil faz sistemi ile yapılan İTK analizleri sonucunda tespit edilen R_f değerleri sırasıyla Tablo 4.41’de gösterilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (1D- ve 2D-NMR, UV, Kütle spektroskopisi) kullanılarak aydınlatılmıştır.

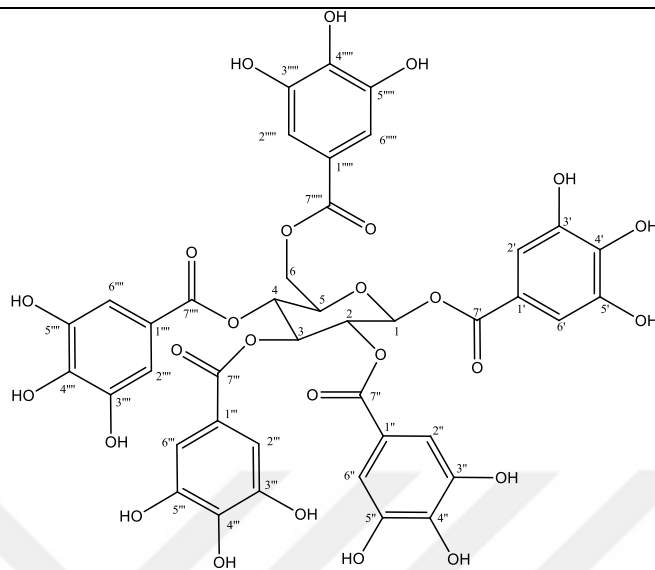
Tablo 4.41. *P. mascula* L.’den saflaştırılan bileşiklerin R_f değerleri

Bileşik	R_f değeri	Belirteç
PME-1	0.25	x, y
PME-2	0.63	x, y
PME-3	0.83	x, y
PME-4	0.80	x, y
PME-5	0.85	x, y
PMB-1	0.63	x, y
PMB-2	0.70	x, y
PMB-3	0.73	x, y

Lekelerin belirlenmesi: **x**: UV 254/366 nm, **y**: Vanilin/sülfürik asit reaktifi

4.5.2.1. Tanenler

1,2,3,4,6-Penta-O-galloil-β-D-glukoz (PME-1)



Molekül formülü	: C ₄₁ H ₃₂ O ₂₆
Molekül ağırlığı	: 940.6790g/mol
HR-ESI-MS (m/z)	: 963.1260 [M+Na] ⁺
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 280 (4.05)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.128, Tablo 4.42
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.129, Tablo 4.42
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.130
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.131
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.132
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.133

1,2,3,4,6-Penta-O-galloil- β -D-glukoz

PME-1 kodlu bileşik beyaz renkli ve amorf yapıda olup, İTK analizinden sonra gün ışığında açık sarı, revelatör püskürtmeden önce UV₃₆₆ nm’de kırmızı, vanilinli sülfürik asit püskürtülüp 105 °C’de birkaç dakika ısıtılınca pembe-mor renk vermektedir.

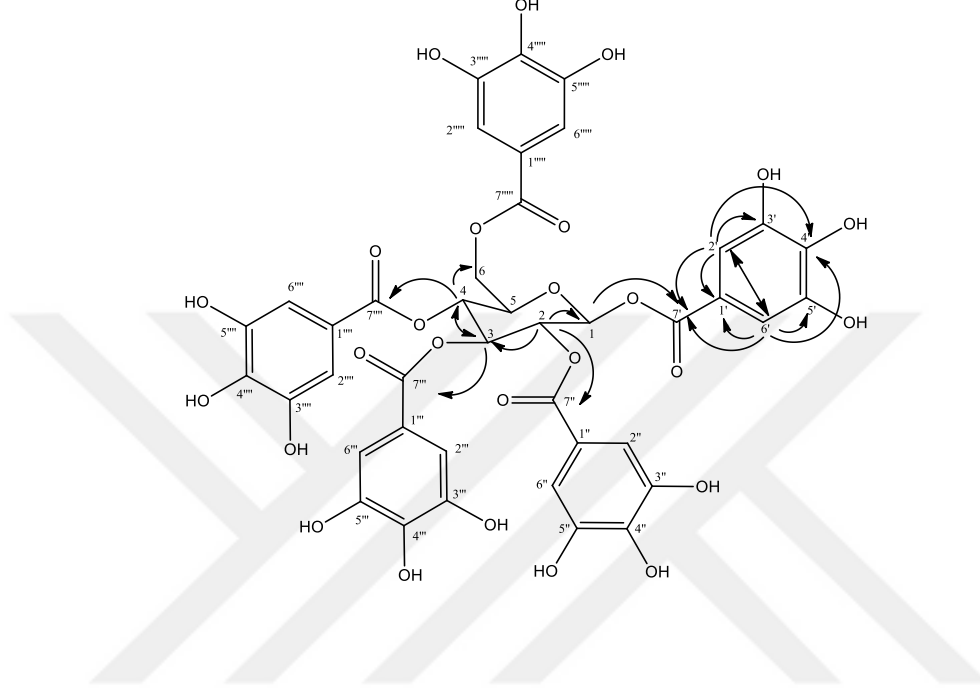
Kütle spektrumunda m/z 963.1260 $[M+Na]^+$ iyon piki, ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları kullanılarak molekülün kapalı formülünün $C_{41}H_{32}O_{26}$ olduğu tespit edilmiştir.

Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.42, Şekil 4.128) δ_H 6.35 (1H, d , $J = 8.23$, H-1), 5.41 (1H, m , H-2), 5.93 (1H, t , $J = 9.64$, H-3), 5.43 (1H, m , H-4), 4.57 (1H, d , $J = 9.90$, H-5) ve 4.29 (2H, m , H-6) proton sinyallerinin görülmesi 1,2,3,4,6 penta sübstitüe glukozun varlığını işaret etmekte olup, jromanyetik sabitin ($J = 8.23$) değeri glukozun β olduğunu göstermektedir. HMQC spektrumundan (Şekil 4.132) adı geçen protonların sırasıyla δ_C 92.15 (C-1), 71.00 (C-2), 72.38 (C-3), 68.17 (C-4), 72.57 (C-5) ve 62.87 (C-6) karbonlarına bağlı olduğu tespit edilmiştir. Yine bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.42, Şekil 4.128) aromatik alanda δ_H 6.76 (2H, s , H-2', 6'), 6.80 (2H, s , H-2'', 6''), 6.84 (2H, s , H-2''', 6'''), 6.90 (2H, s , H-2''', 6''') ve 6.96 (2H, s , H-2''', 6''')’da AA' sistemi şeklinde görülen sinyaller, 3',4',5'- trisübstitüe 5 aromatik halkanın (A-E) olduğunu göstermektedir. HMQC spektrumu (Şekil 4.132) yardımıyla δ_H 6.76, 6.80, 6.84, 6.90 ve 6.96’daki sinyallerin sırasıyla C-2' ve C-6' (δ_C 109.45), C-2'' ve C-6'' (δ_C 109.24), C-2''' ve C-6''' (δ_C 109.19), C-2'''' ve C-6'''' (δ_C 109.19), C-2''''' ve C-6''''' (δ_C 109.15) karbonlarıyla etkileştiği belirlenmiştir.

^{13}C -NMR spektrumunda (Tablo 4.42, Şekil 4.129) δ_C 164.40, 164.91, 165.04, 165.26 ve 165.89’da görülen sinyaller yapıda beş ester varlığını düşündürmüştür. HMBC spektrumunda (Şekil 4.133) glukoza ait protonlardan δ_H 6.35 (1H, d , $J = 8.23$, H-1) ile δ_C 164.40, δ_H 5.41 (1H, m , H-2) ile δ_C 164.91, δ_H 5.93 (1H, t , $J = 9.64$, H-3) ile δ_C 165.26,

δ_H 5.43 (1H, *m*, H-4) ile δ_C 165.04 ve δ_H 4.29 (2H, *m*, H-6) ile δ_C 165.89 arasındaki etkileşimler gözlenmiştir.

Mevcut bilgiler literatür eşliğinde değerlendirildiğinde molekülün yapısı **1,2,3,4,6-Penta-O-galloil- β -D-glukoz** olarak tespit edilmiştir⁵⁰⁵.



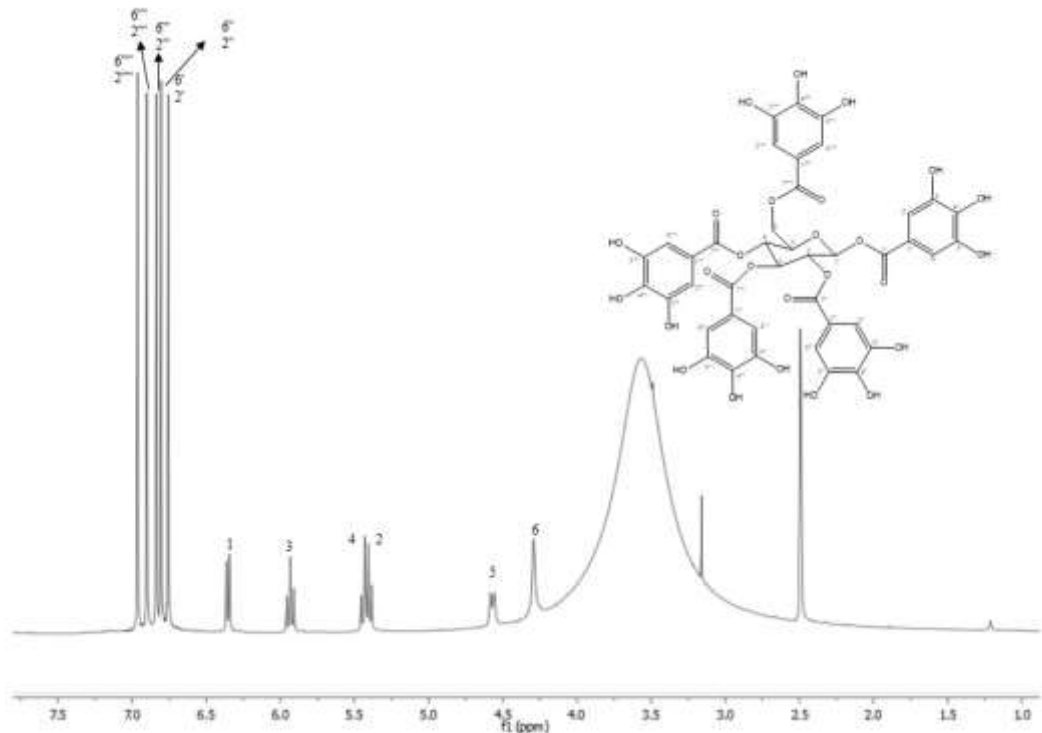
Şekil 4.127. 1,2,3,4,6-Penta-O-galloil- β -D-glukoz (PME-1)'un HMBC korelasyonu

Tablo 4.42. 1,2,3,4,6-Penta-*O*-galloil- β -D-glukoz (PME-1)'ün ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)

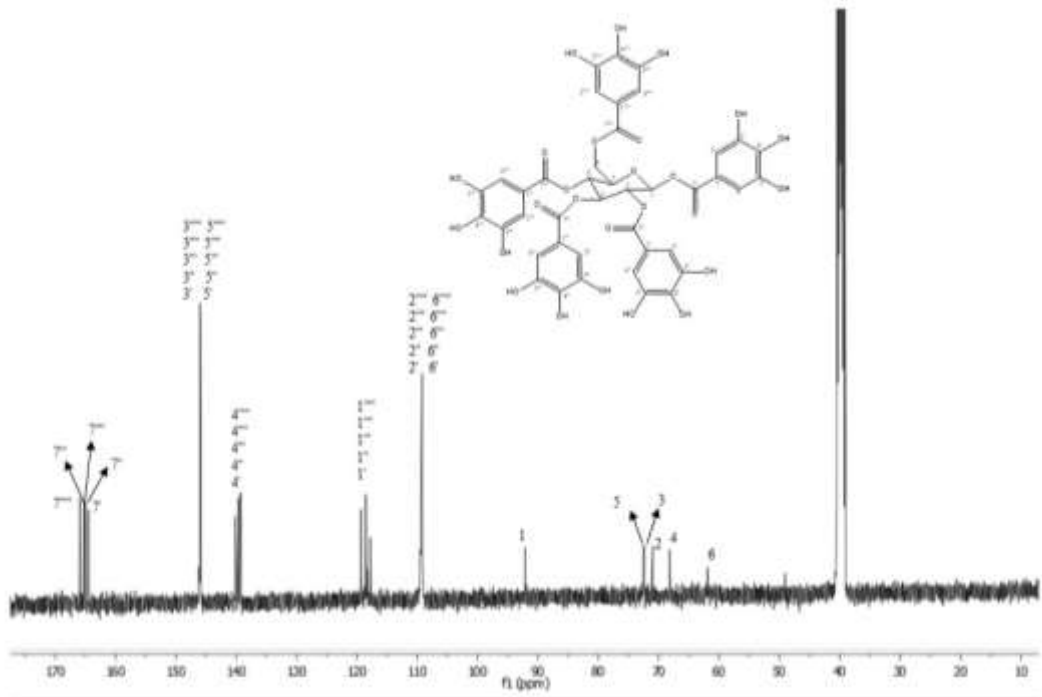
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
1	CH	92.15	6.35 (d , $J = 8.23$)	7'
2	CH	71.00	5.41 (m)	1, 3, 7''
3	CH	72.38	5.93 (t , $J = 9.64$)	2, 4, 7'''
4	CH	68.17	5.43 (m)	3, 6, 7'''
5	CH	72.57	4.57 (d , $J = 9.90$)	
6	CH ₂	62.87	4.29 (m)	
Galloil				
1'	C	117.74		
2'	CH	109.45	6.76 (s)	1', 3', 4', 6', 7'
3'	C	146.11		
4'	C	140.15		
5'	C	146.11		
6'	CH	109.45	6.76 (s)	1', 2', 3', 4', 7'
7'	C	164.40		
Galloil				
1''	C	118.48		
2''	CH	109.24	6.80 (s)	1'', 3'', 4'', 6'', 7''
3''	C	145.90		
4''	C	139.59		
5''	C	145.90		
6''	CH	109.24	6.80 (s)	1'', 2'', 3'', 4'', 7''
7''	C	164.91		

Tablo 4.42. (Devamı)

Galloil				
1'''	C	118.31		
2'''	CH	109.19	6.84 (s)	1'', 3'', 4'', 6'', 7''
3'''	C	145.81		
4'''	C	139.38		
5'''	C	145.81		
6'''	CH	109.19	6.84 (s)	1'', 2'', 3'', 4'', 7''
7'''	C	165.26		
Galloil				
1'''	C	118.33		
2'''	CH	109.19	6.90 (s)	1'', 3'', 4'', 6'', 7''
3'''	C	145.81		
4'''	C	139.38		
5'''	C	145.81		
6'''	CH	109.19	6.90 (s)	1'', 2'', 3'', 4'', 7''
7'''	C	165.04		
Galloil				
1''''	C	119.31		
2''''	CH	109.15	6.96 (s)	1''', 3''', 4''', 6''', 7'''
3''''	C	145.99		
4''''	C	139.23		
5''''	C	145.99		
6''''	CH	109.15	6.96 (s)	1''', 2''', 3''', 4''', 7'''
7''''	C	165.89		

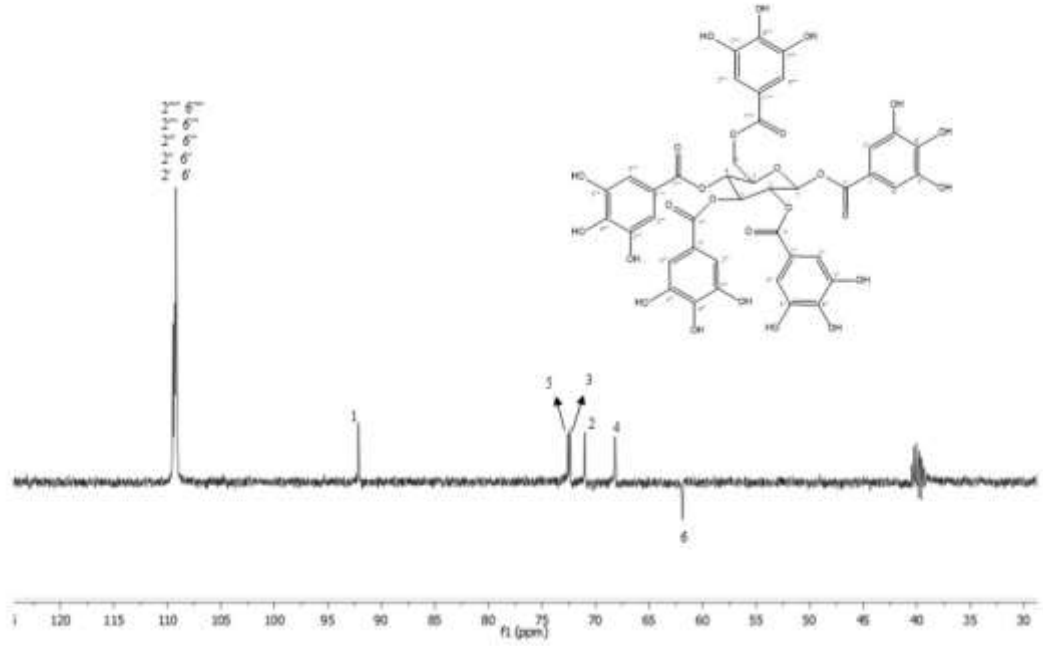


Şekil 4.128. 1,2,3,4,6-Penta-O-galloil-β-D-glukoz (PME-1)'un ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu

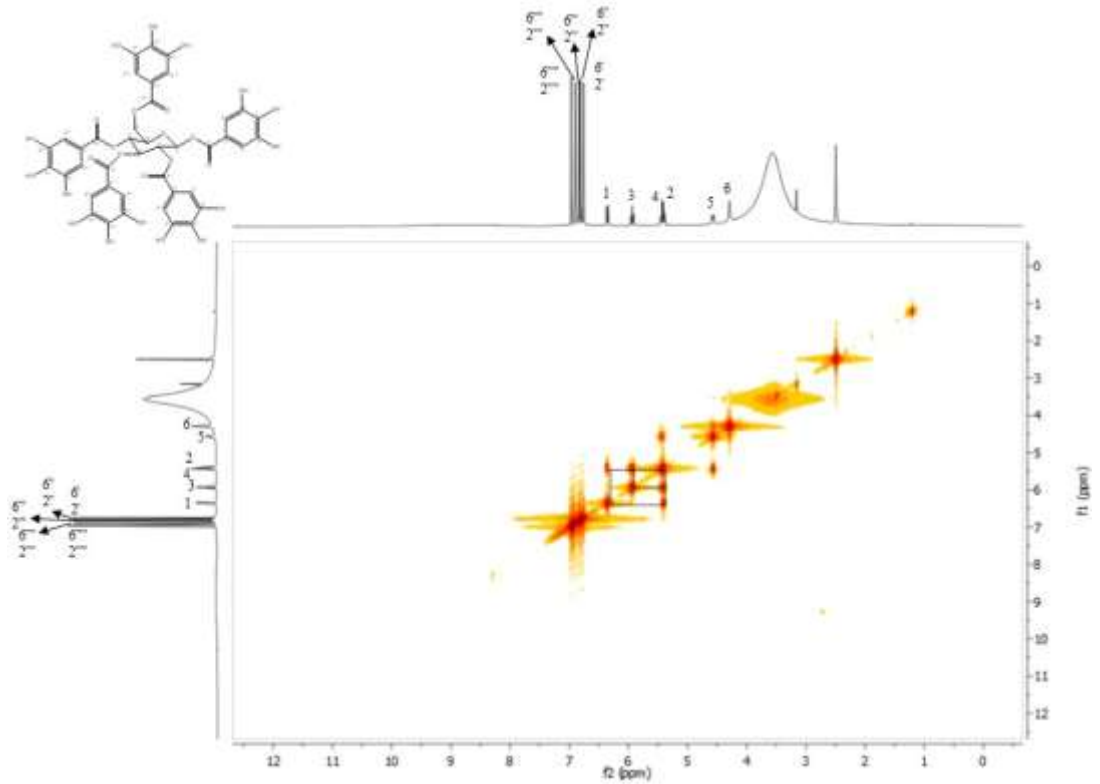


Şekil 4.129. 1,2,3,4,6-Penta-O-galloil-β-D-glukoz (PME-1)'un ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu

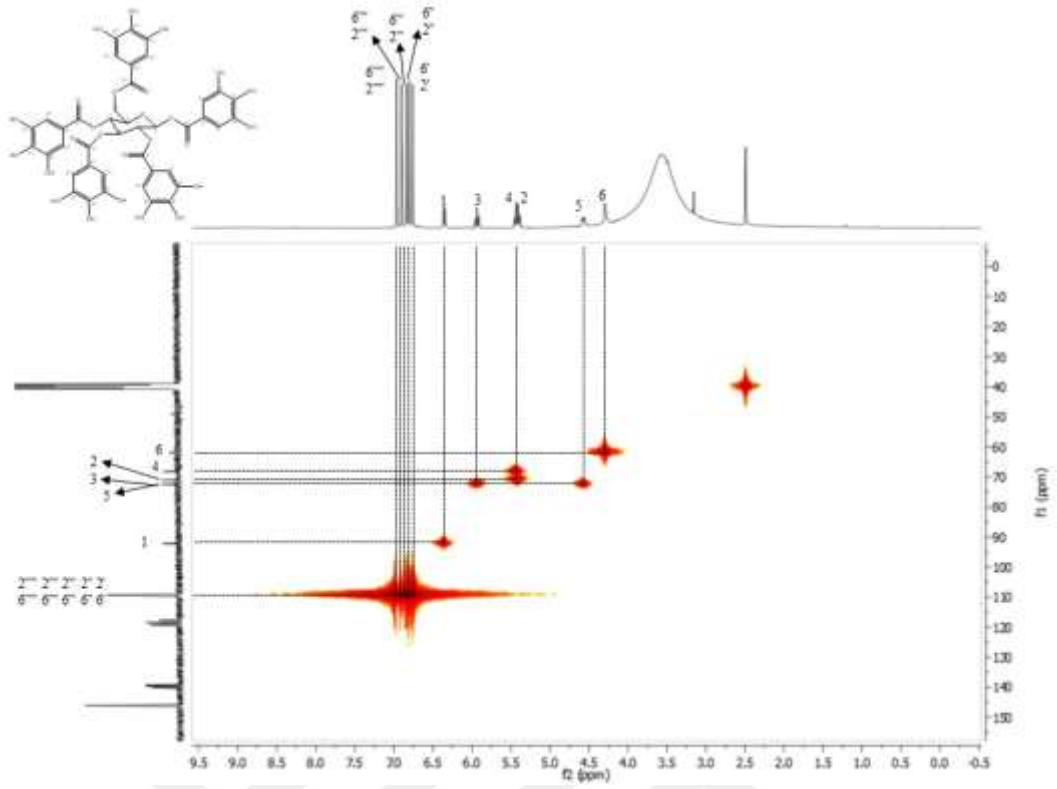
DEPT-135



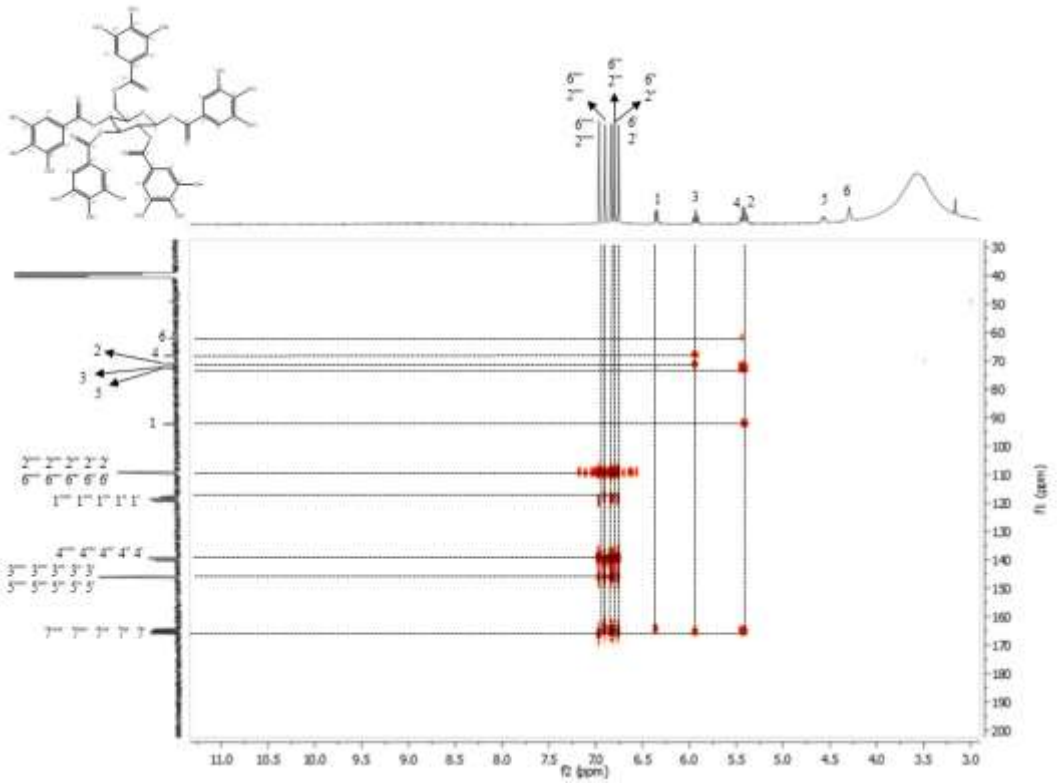
Şekil 4.130. 1,2,3,4,6-Penta-O-galloil- β -D-glukoz (PME-1)'un DEPT-135 (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.131. 1,2,3,4,6-Penta-O-galloil- β -D-glukoz (PME-1)'un 2D- ^1H - ^1H -Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)

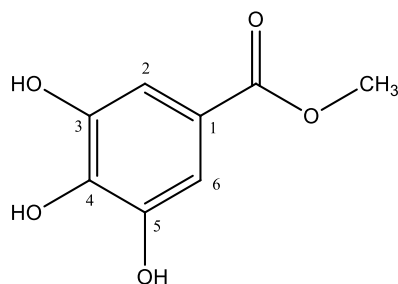


Şekil 4.132. 1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl-β-D-glukoz (PME-1)'un 2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.133. 1,2,3,4,6-Penta-O-galloyl-β-D-glukoz (PME-1)'un 2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

Metil gallat (PME-2 ve PMB-1)



Molekül formülü	: C ₈ H ₈ O ₅
Molekül ağırlığı	: 184.0371 g/mol
HR-ESI-MS (<i>m/z</i>)	: 183.1000 [M-H] ⁻
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 220 (2.96) 260 (2.56)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.135, Tablo 4.43
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumları	: Şekil 4.136, Tablo 4.43
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.137
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.138
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.139
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.140

Metil gallat (PME-2 ve PMB-1)

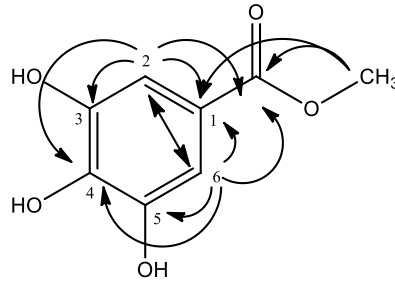
PME-2 ve PMB-1 kodlu moleküller beyaz renkli ve kristal yapıda olup, İTK işleminden sonra gün ışığında krem renkli, UV₃₆₆ nm’de bakıldığında kırmızı, vanilinli sülfürik asit reaktifi püskürtülüp tatbik edilip 105 °C’de birkaç dakika ısıtılınca koyu pembe renk vermektedir.

Kütle spektrumunda m/z 183.1000 [M-H]⁻ iyon piki, ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları kullanılarak molekülün kapalı formülünün C₈H₈O₅ olduğu tespit edilmiştir.

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Tablo 4.43, Şekil 4.135) δ_H 6.93 (*gs*, H-2, 6)’te 2H integrasyonunda görülen geniş singlet tipik olarak aromatik alanda bulunan iki özdeş protonu ifade etmektedir. Yani AA sistemi şeklinde görülen sinyaller, aromatik halkanın 3',4',5'-trisübstitüe olduğunu göstermektedir. δ_H 6.93'teki proton sinyalinin HMQC spektrumunda (Şekil 4.139) δ_C 108.68 (C-2 ve C-6)'deki karbon sinyali ile, HMBC spektrumunda (Şekil 4.140) da δ_C 145.73 (C-3, C-5), 138.65 (C-4) ve 119.84 (C-1)'teki karbon sinyalleriyle etkileştiği tespit edilmiştir.

¹³C-NMR spektrumunda (Tablo 4.43, Şekil 4.136) δ_C 167.04 (C=O)'teki sinyalin karbonil esterine ait olduğu düşünülmüştür. ¹H-NMR spektrumunda (Tablo 4.43, Şekil 4.135) δ_H 3.73 (3H, *gs*) protonu ise klasik alifatik metoksi protonu varlığını ifade etmektedir. Metoksil protonlarının (δ_H 3.73) HMBC spektrumunda (Şekil 4.140) C-1 (δ_C 119.84) ve ester karbonu (δ_C 167.04) ile etkileşim gösterdiği görülüp, metoksilin ester karbonuna bağlandığı tespit edilmiştir.

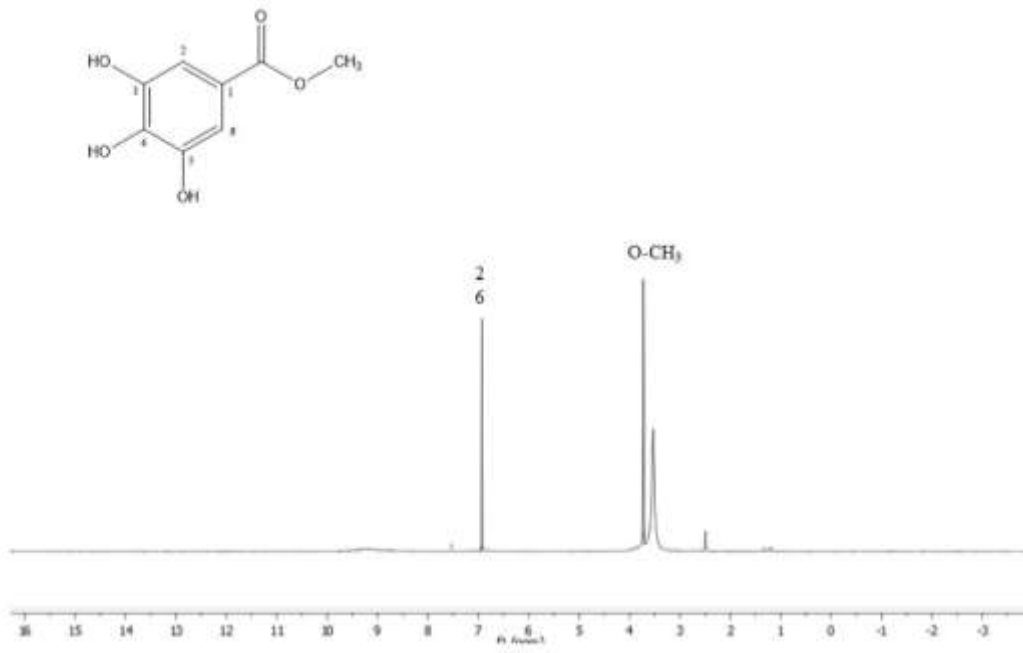
Mevcut bulgular dahilinde molekülün yapısı **Metil gallat** (Gallik asit metil esteri) olarak aydınlatılmıştır.⁵⁰⁵



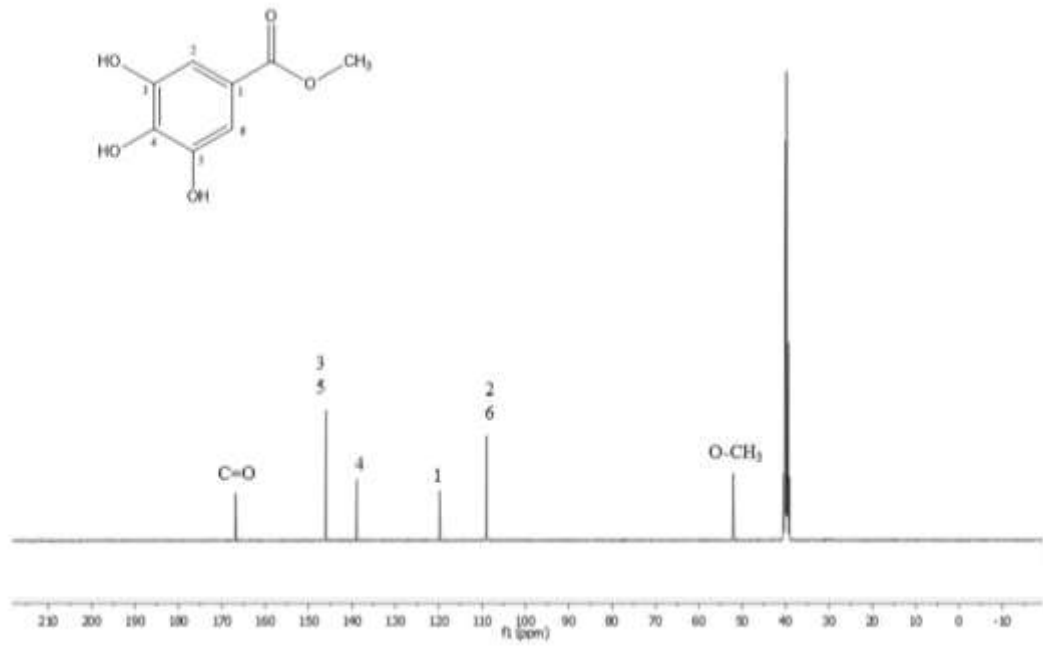
Şekil 4.134. Metil gallat (PME-2)'in HMBC korelasyonu

Tablo 4.43. Metil gallat (PME-2)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)

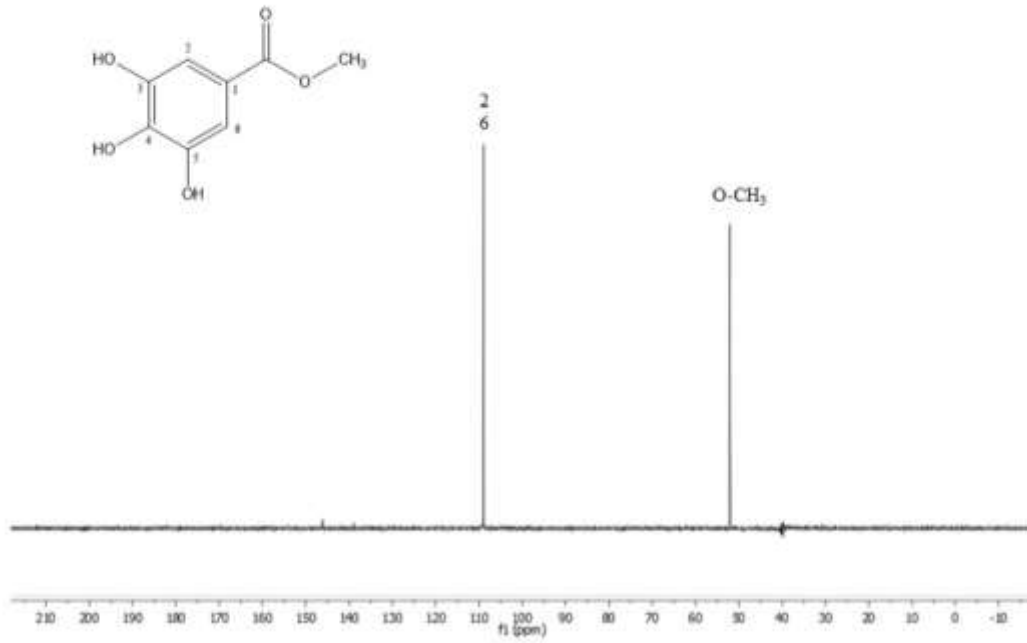
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
1	C	119.84		
2	CH	108.68	6.93 (<i>gs</i>)	1, 3, 4, 6, 7
3	C	145.73		
4	C	138.65		
5	C	145.73		
6	CH	108.68	6.93 (<i>gs</i>)	1, 2, 4, 5, 7
C=O	C	167.04		
OCH ₃	CH ₃	51.98	3.73 (<i>gs</i>)	1, 7



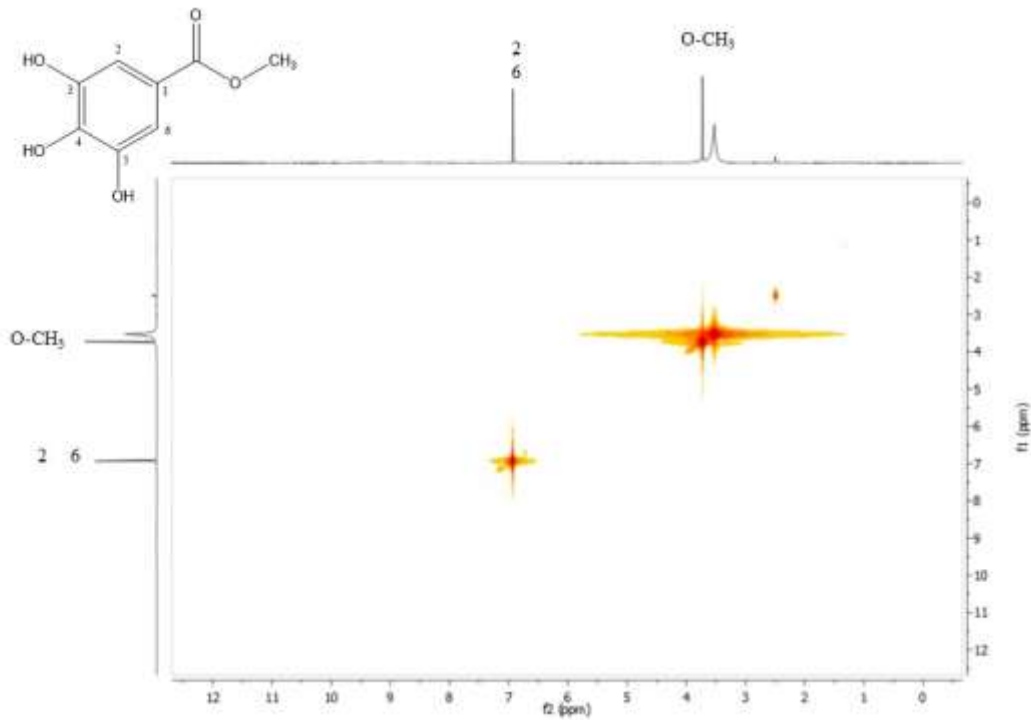
Şekil 4.135. Metil gallat (PME-2)'ın ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) spektrumu



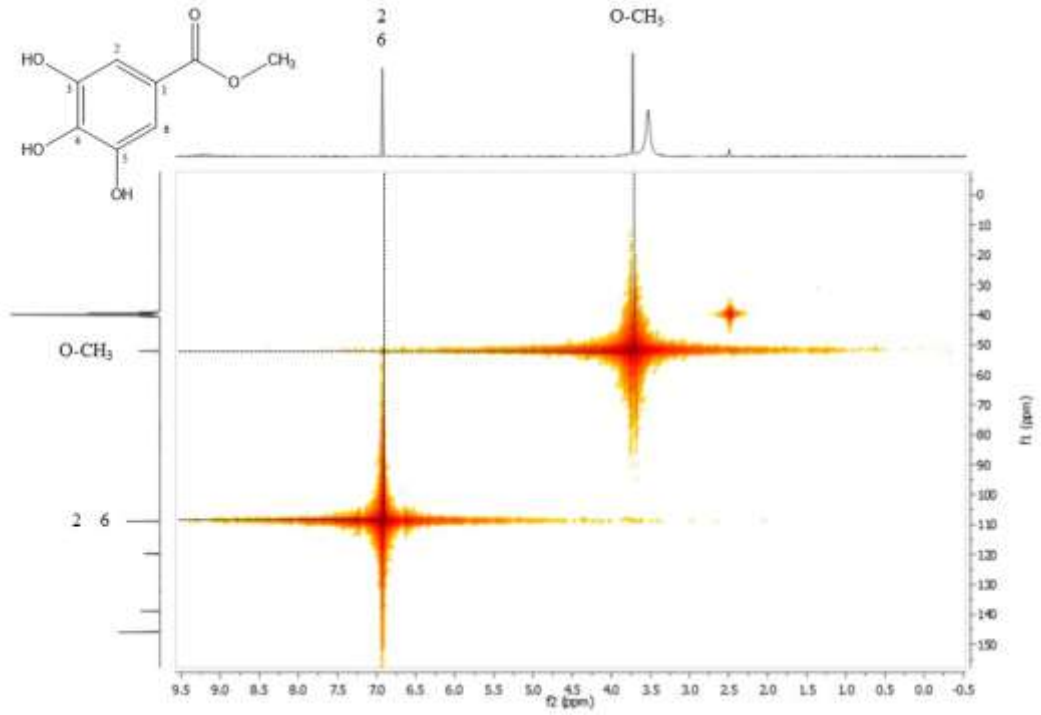
Şekil 4.136. Metil gallat (PME-2)'ın ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu

DEPT-135

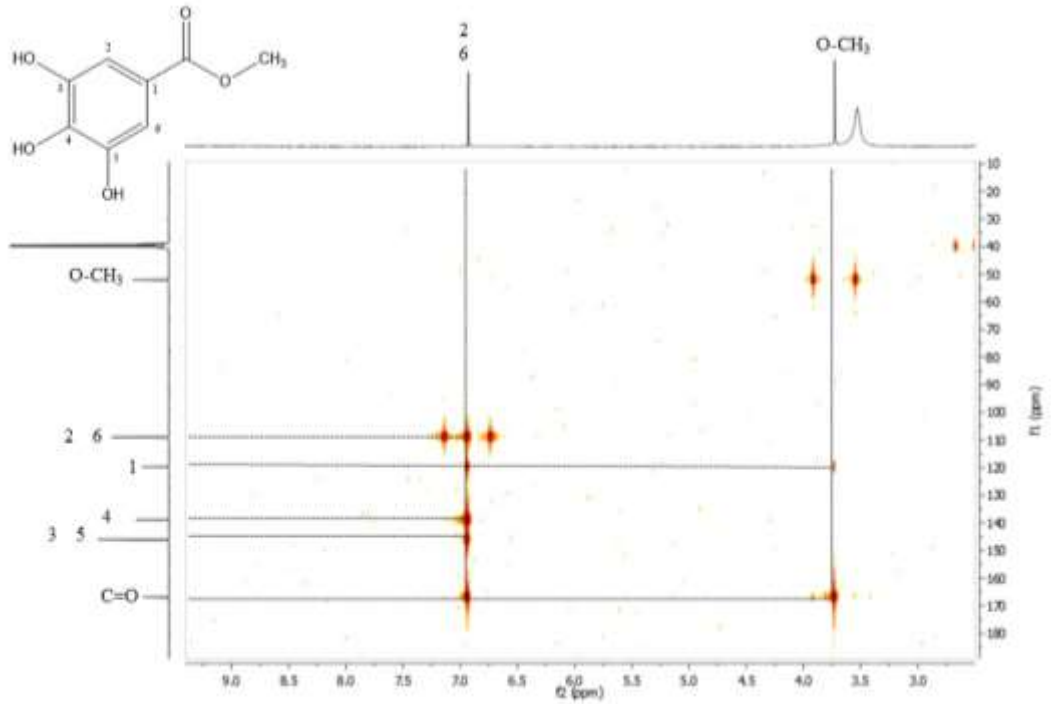
Şekil 4.137. Metil gallat (PME-2)'ın DEPT-135 (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.138. Metil gallat (PME-2)'ın 2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)

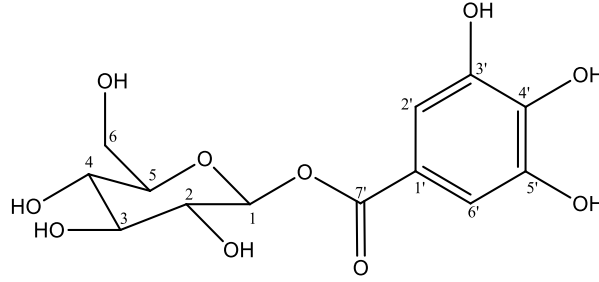


Şekil 4.139. Metil gallat (PME-2)'ın 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.140. Metil gallat (PME-2)'ın 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

1-Galloil- β -D-glukoz (PMB-2)



Molekül formülü	: C ₁₃ H ₁₆ O ₁₀
Molekül ağırlığı	: 332.2607 g/mol
HR-ESI-MS (<i>m/z</i>)	: 355.06171 [M+Na] ⁺
UV $\lambda_{\text{maks.}}$ (nm) (log ϵ) (DMSO)	: 278 (3.39)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.142, Tablo 4.44
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.143, Tablo 4.44
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.144
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.145
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.146
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.147

1-Galloil- β -D-glukoz (PMB-2)

PMB-2 kodlu molekül beyaz renkli ve amorf yapıda elde edilmiş, İTK analizinden sonra gün ışığında krem, UV₃₆₆ nm’de kırmızı, vanilinli sülfürik asit reaktifi püskürtülüp 105 °C’de ısıtılınca kahverengi renk gözlenmiştir.

Kütle spektrumunda m/z 355.06171 $[M+Na]^+$ iyon piki, ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları kullanılarak molekülün kapalı formülünün $C_{13}H_{16}O_{10}$ olduğu tespit edilmiştir.

Bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.44, Şekil 4.142) δ_H 6.99 (s, H-2', 6')’da 2H integrasyonunda görülen singlet, aromatik alanda bulunan iki özdeş protonu göstermektedir. AA sistemi şeklinde görülen bu protonlar, aromatik halkanın 3',4',5'-trisüstitüe olduğuna işaret etmektedir. HMQC spektrumu (Şekil 4.146) yardımıyla δ_H 6.99’daki sinyalin δ_C 109.47 (C-2' ve C-6')’deki sinyal ile etkileştiği tespit edilmiştir. Ayrıca HMBC spektrumunda da (Şekil 4.147) bu protonların δ_C 146.01 (C-3', C-5') ve 139.51 (C-4')’deki karbon sinyalleriyle etkileşimi tespit edilmiştir.

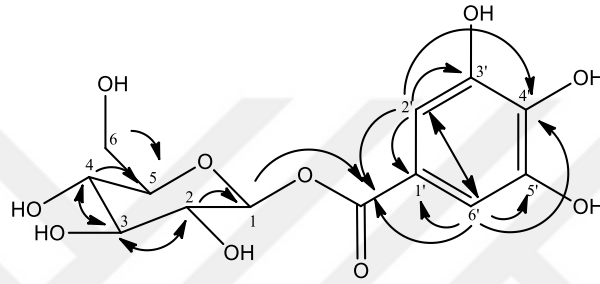
^{13}C -NMR spektrumunda (Tablo 4.44, Şekil 4.143) δ_C 165.17’de gözlenen sinyalin bir karbonil esterine ait olduğu düşünülmüştür. HMBC spektrumunda (Şekil 4.147) H-2' ve H-6' (δ_H 6.99) protonlarının δ_C 119.18 karbonuyla etkileşmesinden dolayı bu sinyal C-1' karbonuna atfedilmiştir.

^1H -NMR spektrumunda (Tablo 4.44, Şekil 4.142) δ_H 5.49 (1H, d, H-1)’da görülen anomerik proton sinyali, yapıda bir oz bulunduğunu ve jromanyetik sabiti değeri ($J = 7.70$) uzun β konfigürasyonda olduğunu göstermiştir. Oza ait proton sinyalleri COSY spektrumu (Şekil 4.145) yardımıyla yorumlanmış, HMQC spektrumu (Şekil 4.146) ile de protonların ait oldukları karbonlar tespit edilmiştir. ^{13}C -NMR (Tablo 4.44, Şekil 4.143) ve DEPT spektrumları (Şekil 4.144) incelendiğinde δ_C 94.86’da (C-1) gözlenen anomer karbonu, δ_C 73.13 (C-2), 78.33 (C-3), 70.09 (C-4), 77.11 (C-5)’de gözlenen metin

karbonları ve , δ_C 61.87 (C-6)'de gözlenen metilen karbonuna ait sinyaller uzun glukoz olduğunu göstermiştir.

HMBC spektrumunda (Şekil 4.147) anomerik proton (δ_H 5.49, *d*, H-1) ile ester karbonu (δ_C 165.17) arasındaki etkileşim, glukozun galloil grubu ile ester oluşturduğunu göstermiştir.

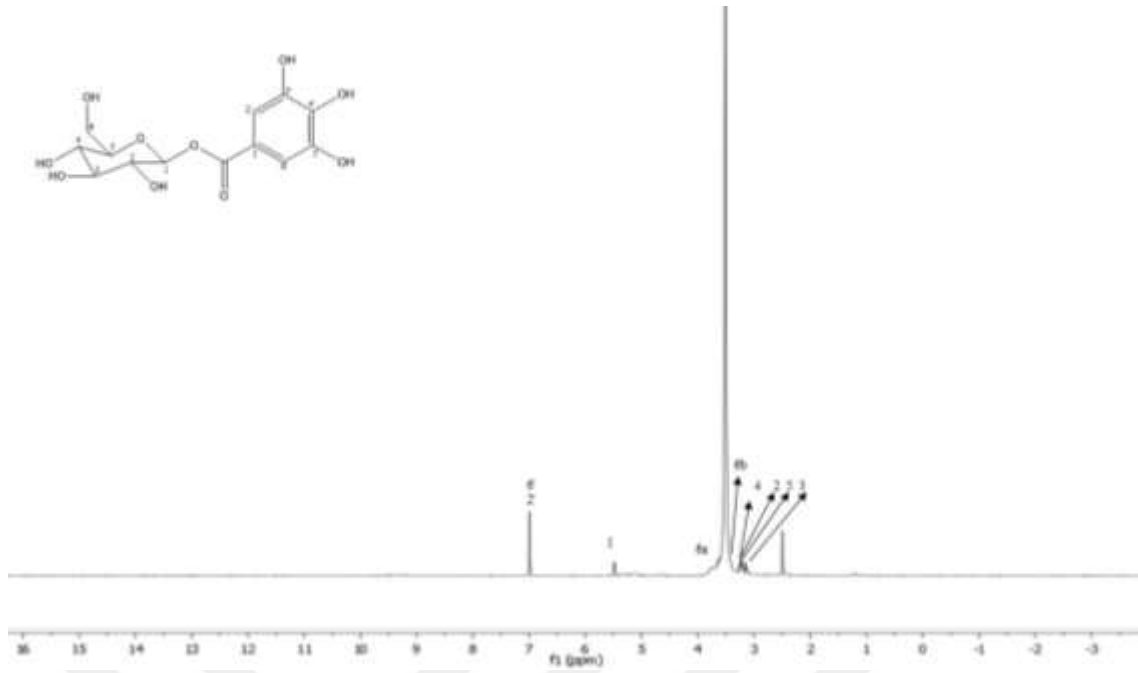
Bu bulgular literatür bilgileri ile değerlendirildiğinde bileşiğin yapısı **1-Galloil- β -D-glukoz** olarak belirlenmiştir.⁵⁰⁶



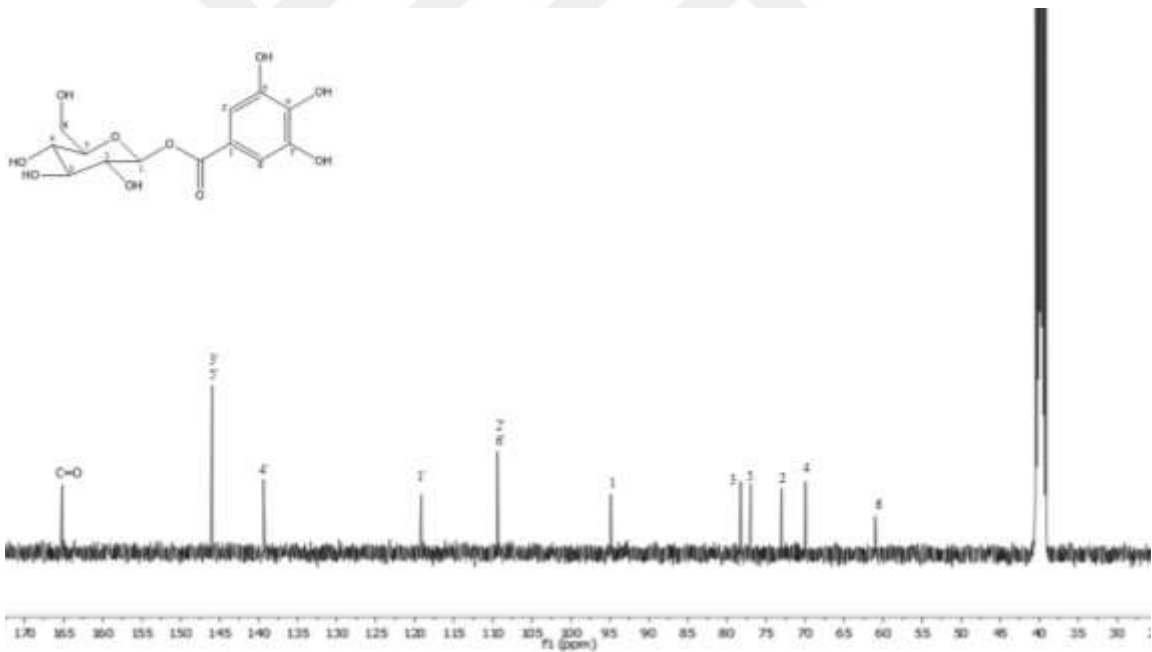
Şekil 4.141. 1-Galloil- β -D-glukoz (PMB-2)'un HMBC korelasyonu

Tablo 4.44. 1-Galloil- β -D-glukoz (PMB-2)'un ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C - NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)

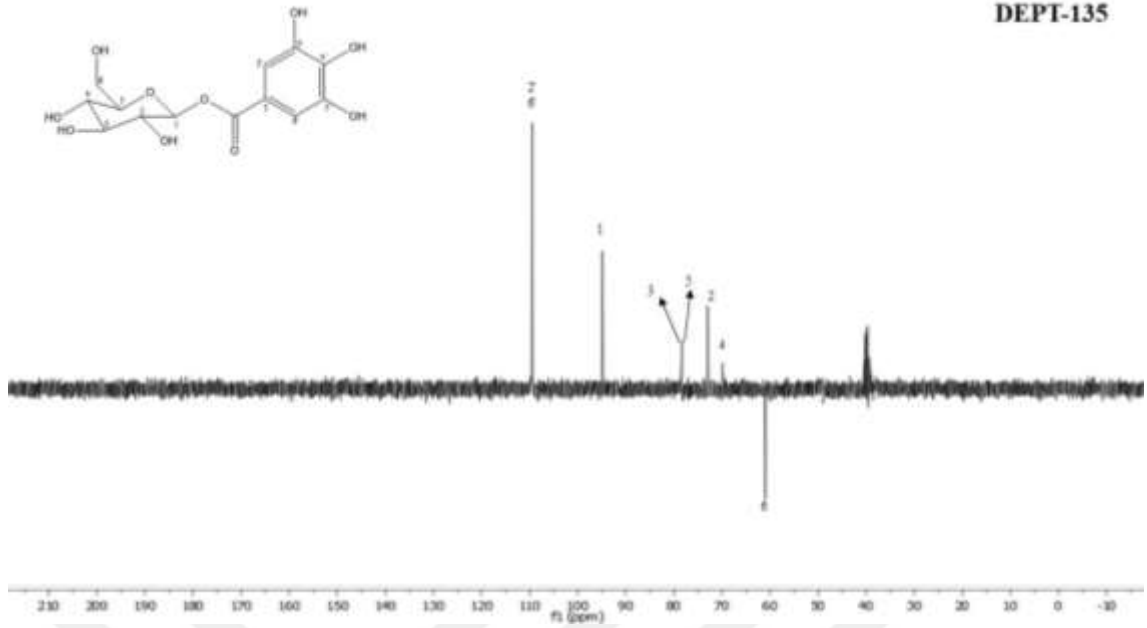
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
Glukoz				
1	CH	94.86	5.49 (d , $J = 7.70$)	C=O
2	CH	73.13	3.23 (m)	1, 3
3	CH	78.33	3.19 (m)	2
4	CH	70.09	3.24 (m)	3, 5
5	CH	77.11	3.22 (m)	3
6	CH ₂	61.87	3.64 (m) 3.44 (m)	5
Galloil				
1'	C	119.18		
2'	CH	109.47	6.99 (s)	1', 3', 4', 6', C=O
3'	C	146.01		
4'	C	139.51		
5'	C	146.01		
6'	CH	109.47	6.99 (s)	1', 2', 4', 5', C=O
C=O	C	165.17		



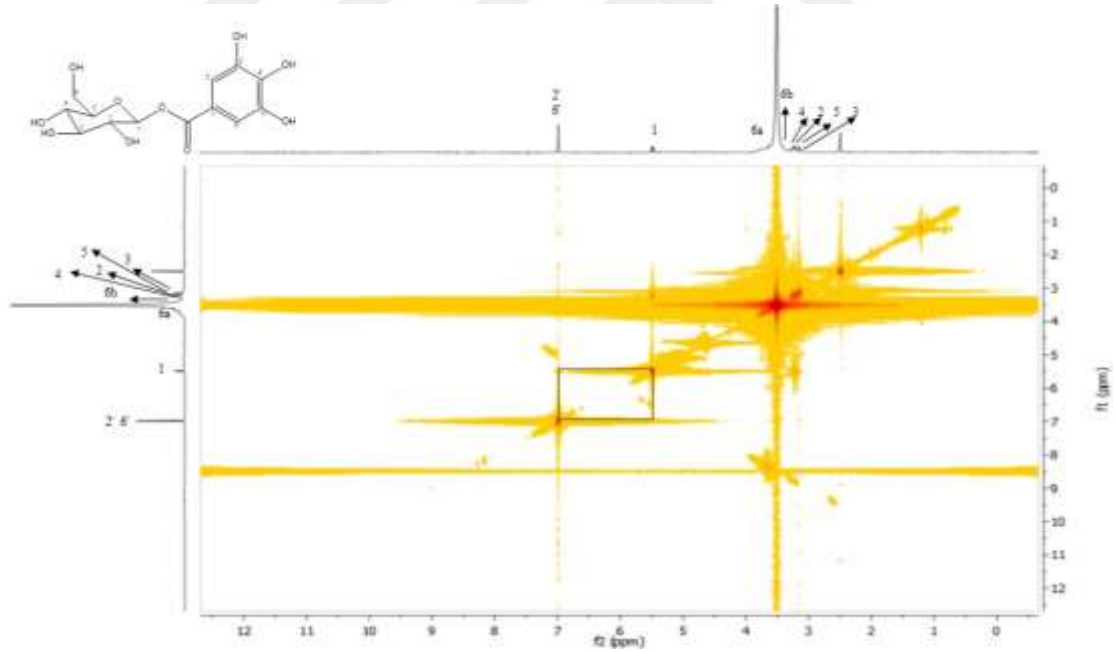
Şekil 4.142. 1-Galloil- β -D-glukoz (PMB-2)'un ^1H -NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) spektrumu



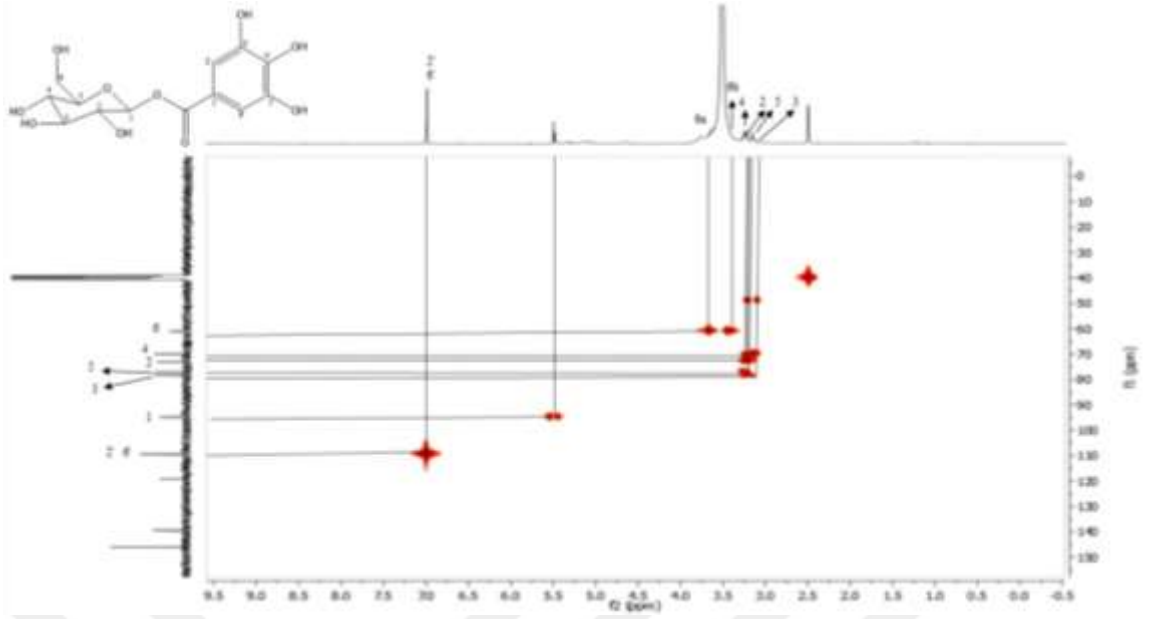
Şekil 4.143. 1-Galloil- β -D-glukoz (PMB-2)'un ^{13}C -NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz) spektrumu



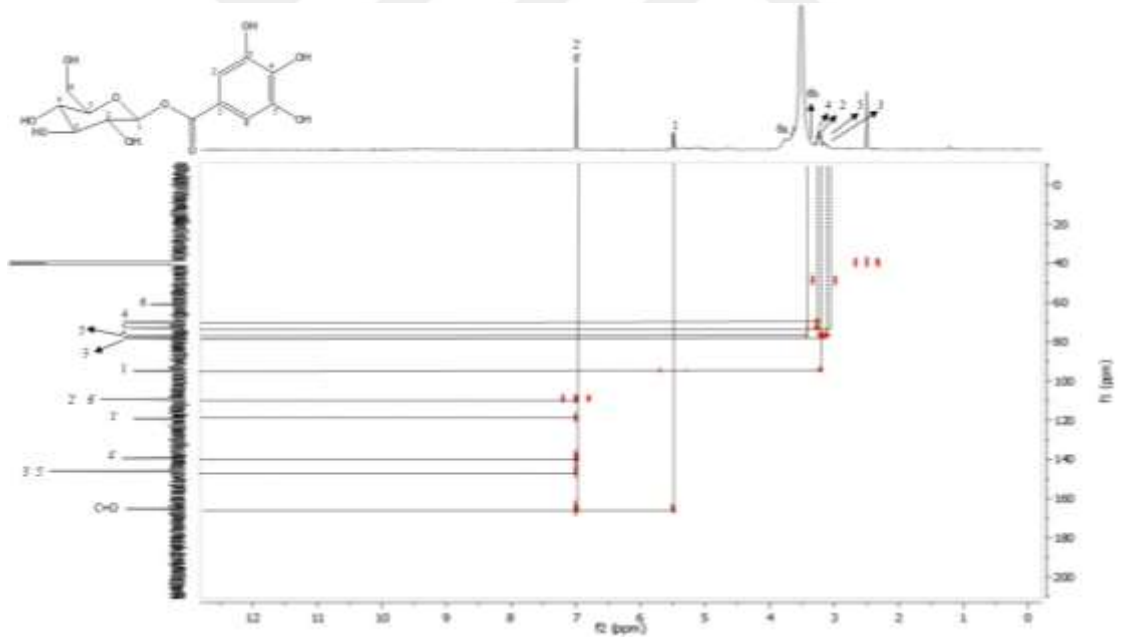
Şekil 4.144. 1-Galloil- β -D-glukoz (PMB-2)'un DEPT-135 (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.145. 1-Galloil- β -D-glukoz (PMB-2)'un 2D- ^1H - ^1H -Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)



Şekil 4.146. 1-Galloyl- β -D-glukoz (PMB-2)'un 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)

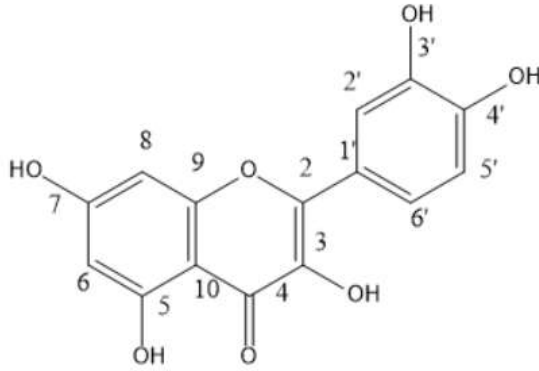


Şekil 4.147. 1-Galloyl- β -D-glukoz (PMB-2)'un 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

4.5.2.2. Flavonoitler

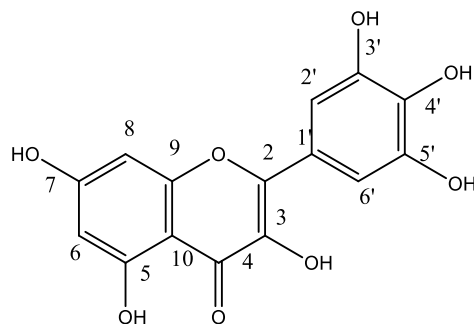
Kersetin (PME-3)

Bu bileşik *Polygonum cognatum* yapraklarından da PCB-1 koduyla elde edilmiştir. Yapı tayini ilgili kısımda anlatılmıştır.



Molekül formülü	: C ₁₅ H ₁₀ O ₇
Molekül ağırlığı	: 302.2363 g/mol
HR-ESI-MS (m/z)	: 303.0500 [M+H] ⁺
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 255 (3.30) 370 (3.78)

Mirsetin (PME-4)



Molekül formülü	: C ₁₅ H ₁₀ O ₈
Molekül ağırlığı	: 318.2357 g/mol
HR-ESI-MS (<i>m/z</i>)	: 319.0453 [M+H] ⁺
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 258 (3.50) 358 (3.74)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.149, Tablo 4.45
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.150, Tablo 4.45
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.151
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.152
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.153
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.154

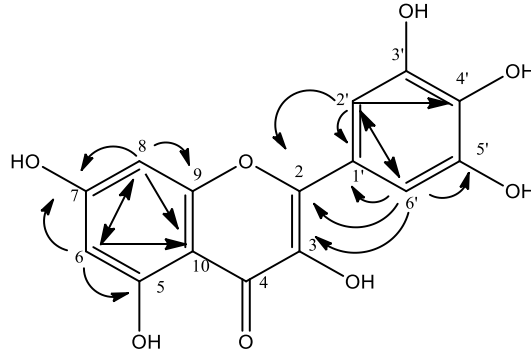
Mirsetin (PME-4)

PME-4 kodlu bileşik sarı renkli amorf olarak elde edilmiştir. İTK analizinde, gün ışığında sarı, UV₃₆₆'da açık sarı renk gözlenmiştir. Vanilin/H₂SO₄ reaktifi ile muamele edildikten sonra, maddeye ait lekede sarı-koyu sarı bir renklenme gözlenmesi bileşiğin flavonoit olabileceğini göstermiştir. Molekülün UV (DMSO) spektrumunda λmaks. 258, 358 nm'de görülen iki bant flavonol iskeletini düşündürmüştür.

Kütle spektrumunda m/z 319.0453 [M+H]⁺ iyon piki, ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları kullanılarak molekülün kapalı formülünün C₁₅H₁₀O₈ olduğu tespit edilmiştir.

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Tablo 4.45, Şekil 4.149) aromatik alanda δ_H 6.17 (1H, *d*, *J* = 2.00, H-6) ve 6.37 (1H, *d*, *J* = 2.00, H-8)'de *meta* etkileşim gösteren sinyaller 5,7-disübstitüe A halkasının varlığını göstermiştir. HMQC spektrumundan (Şekil 4.153) bu protonların δ_C 98.62 ve 93.68'de bulunan karbon sinyalleri ile etkileştiği gözlenmiştir. Yine bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda (Tablo 4.45, Şekil 4.149) δ_H 7.22 (s, H-2', 6')'de 2H integrasyonunda görülen singlet tipik olarak aromatik alanda bulunan iki özdeş protonu ifade etmektedir. Yani AA sistemi şeklinde görülen sinyaller, aromatik halkanın 3',4',5'-trisübstitüe olduğunu göstermektedir. HMQC spektrumu (Şekil 4.153) yardımıyla δ_H 7.22'deki sinyalin δ_C 107.60 (C-2' ve C-6')'taki karbon sinyali ile etkileştiği belirlenmiş, HMBC spektrumunda (Şekil 4.154) bu protonların δ_C 146.16 (C-3', C-5') ve 136.40 (C-4')'taki karbon sinyalleriyle etkileştiği görülmüştür. ¹H-NMR spektrumunda (Tablo 4.45, Şekil 4.149) herhangi bir oz ünitesine ait proton gözlenmemesinden dolayı molekülün aglikon halinde olduğu anlaşılmıştır.

Bu bulgular ve literatürdeki bilgiler değerlendirildiğinde bileşiğin yapısı **Mirsetin** olarak belirlenmiştir.^{505, 507}



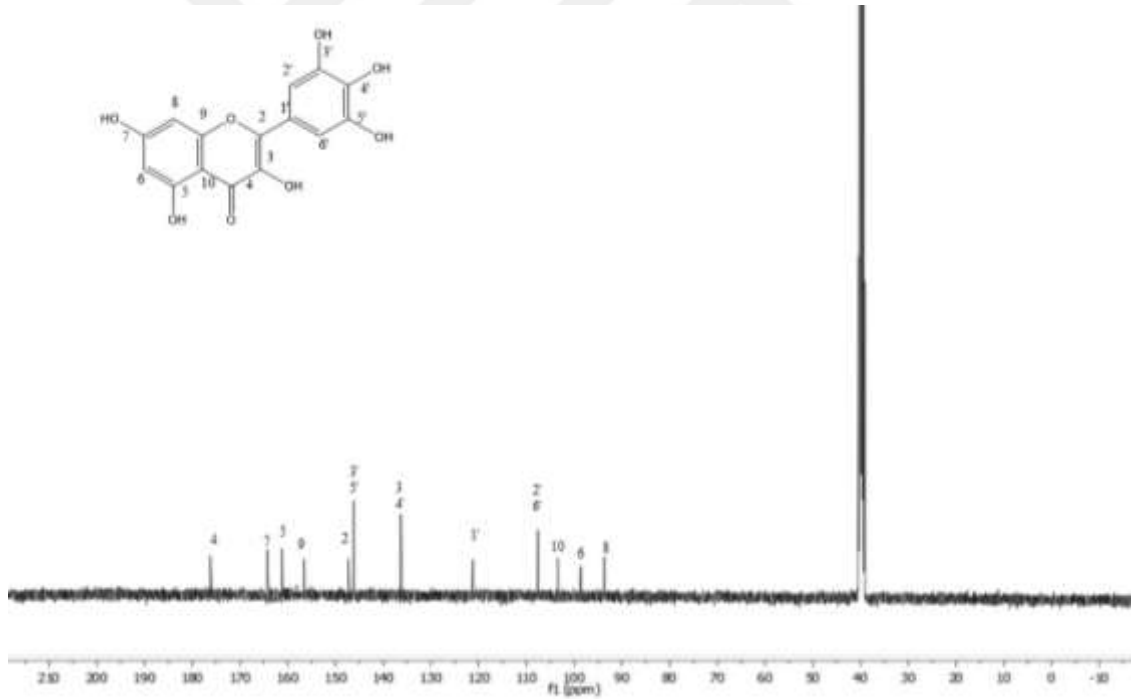
Şekil 4.148. Mirsetin (PME-4)'in HMBC korelasyonu

Tablo 4.45. Mirsetin (PME-4)'in ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)

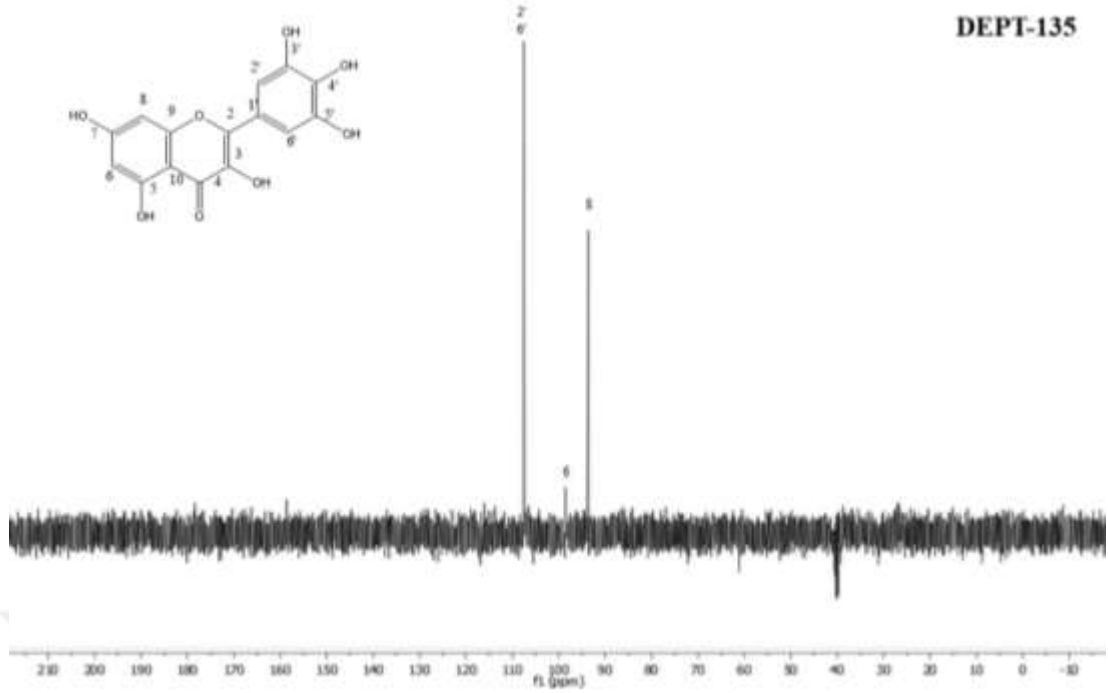
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
2	C	147.26		
3	C	136.40		
4	C	176.27		
5	C	161.18		
6	CH	98.62	6.17 (d , $J = 2.00$)	5, 7, 8, 10
7	C	164.35		
8	CH	93.68	6.37 (d , $J = 2.00$)	4, 6, 7, 9, 10
9	C	156.50		
10	C	103.25		
1'	C	121.20		
2'	CH	107.60	7.22 (s)	2, 3, 1', 4', 5', 6'
3'	C	146.16		
4'	C	136.40		
5'	CH	146.16		
6'	CH	107.60	7.22 (s)	2, 3, 1', 2', 4', 5'



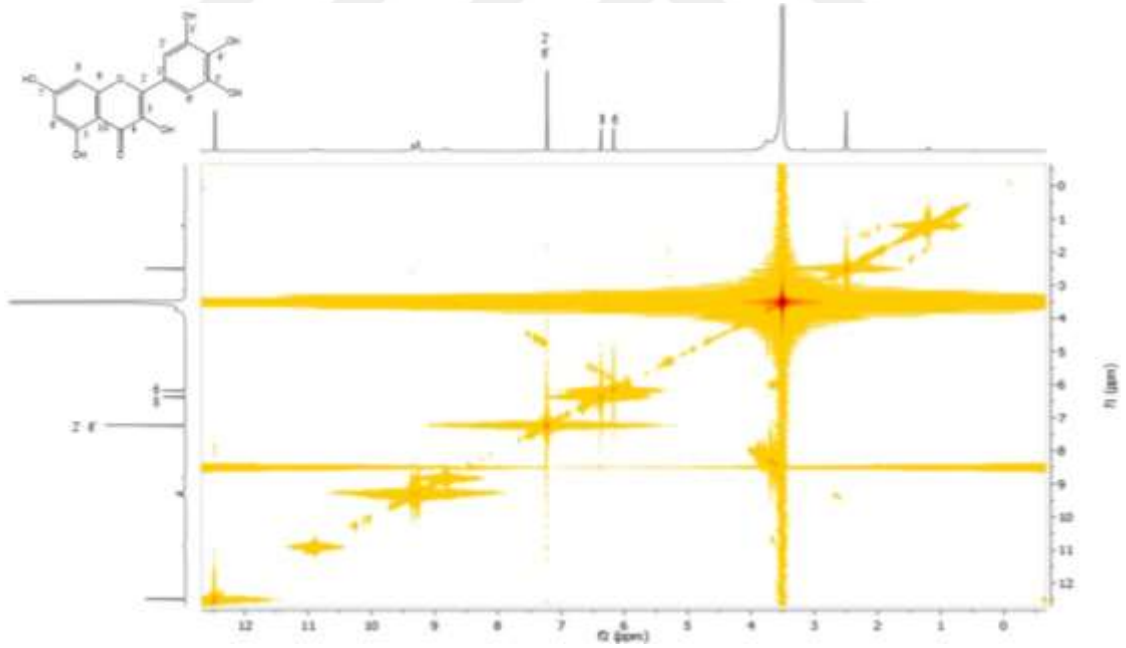
Şekil 4.149. Mirsetin (PME-4)'in ^1H -NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) spektrumu



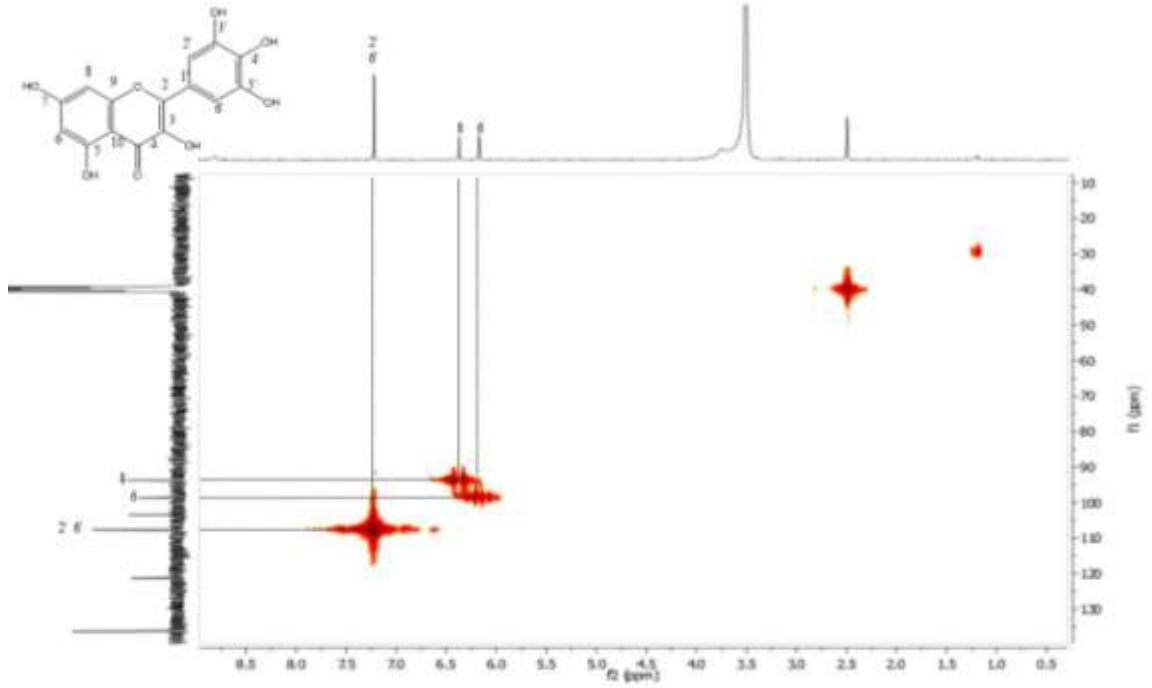
Şekil 4.150. Mirsetin (PME-4)'in ^{13}C -NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz) spektrumu



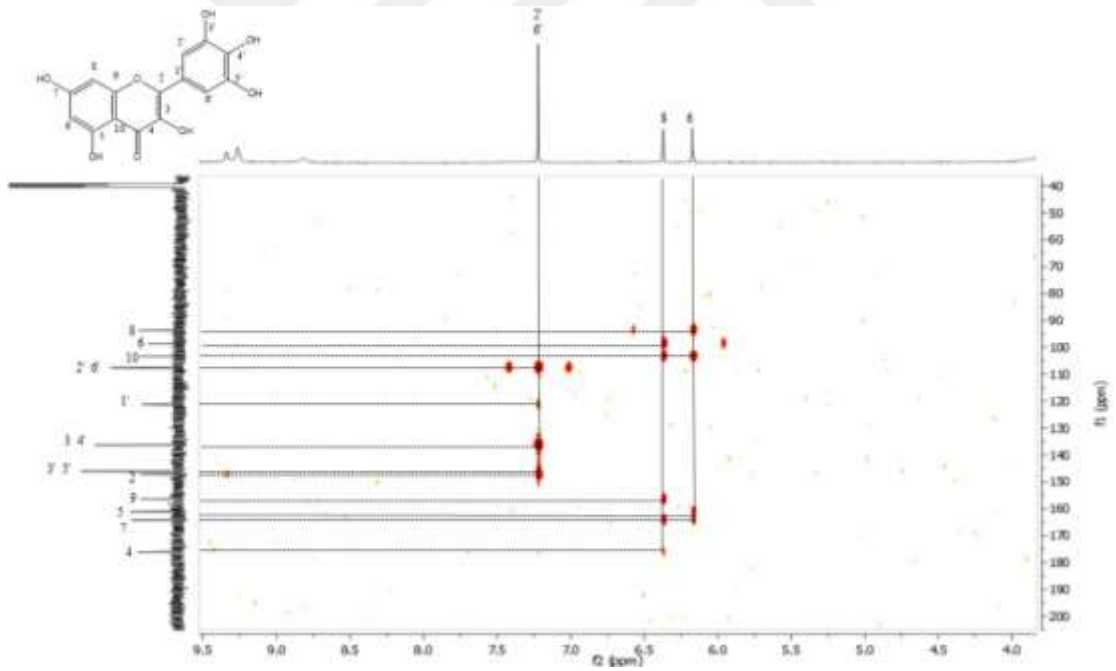
Şekil 4.151. Mirsetin (PME-4)'in DEPT-135 (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.152. Mirsetin (PME-4)'in 2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)

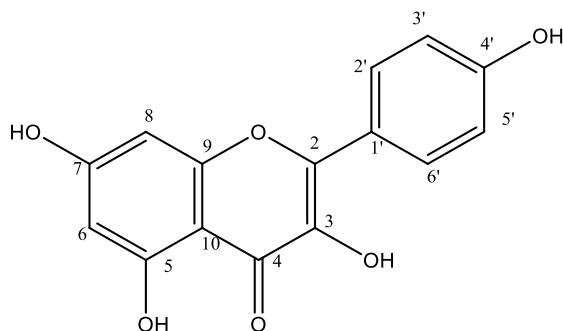


Şekil 4.153. Mirsetin (PME-4)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.154. Mirsetin (PME-4)'in 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

Kemferol (PME-5)



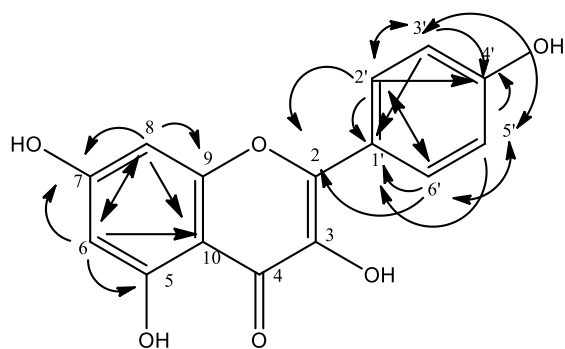
Molekül formülü	: C ₁₅ H ₁₀ O ₆
Molekül ağırlığı	: 286.2369 g/mol
HR-ESI-MS (<i>m/z</i>)	: 287.0553 [M+H] ⁺
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 264 (3.43) 365 (3.68)
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) spektrumu	: Şekil 4.156, Tablo 4.46
¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.157, Tablo 4.46
DEPT (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu	: Şekil 4.158
2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)	: Şekil 4.159
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)	: Şekil 4.160
2D-¹H-¹³C-Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)	: Şekil 4.161

Kemferol (PME-5)

PME-5 kodlu bileşiğin sarı renkli amorf yapıda olması, İTK analizinde gün ışığında sarı, UV₃₆₆ nm’de koyu mor, amonyak buharına tutulduğunda parlak sarı, Vanilin/H₂SO₄ reaktifi püskürtülüp 105 °C’de ısıtılınca koyu sarı renk vermesi flavonoit olabileceğini düşündürmüştür. Bileşiğin UV (DMSO) spektrumunda λmaks. 264, 365 nm’de gözlenen iki bant flavonol yapısına işaret etmektedir.

Kütle spektrumunda m/z 287.0553 [M+H]⁺ iyon piki ve ¹H ve ¹³C-NMR spektrumları yardımıyla bileşiğin kapalı formülü C₁₅H₁₀O₆ tespit edilmiştir.

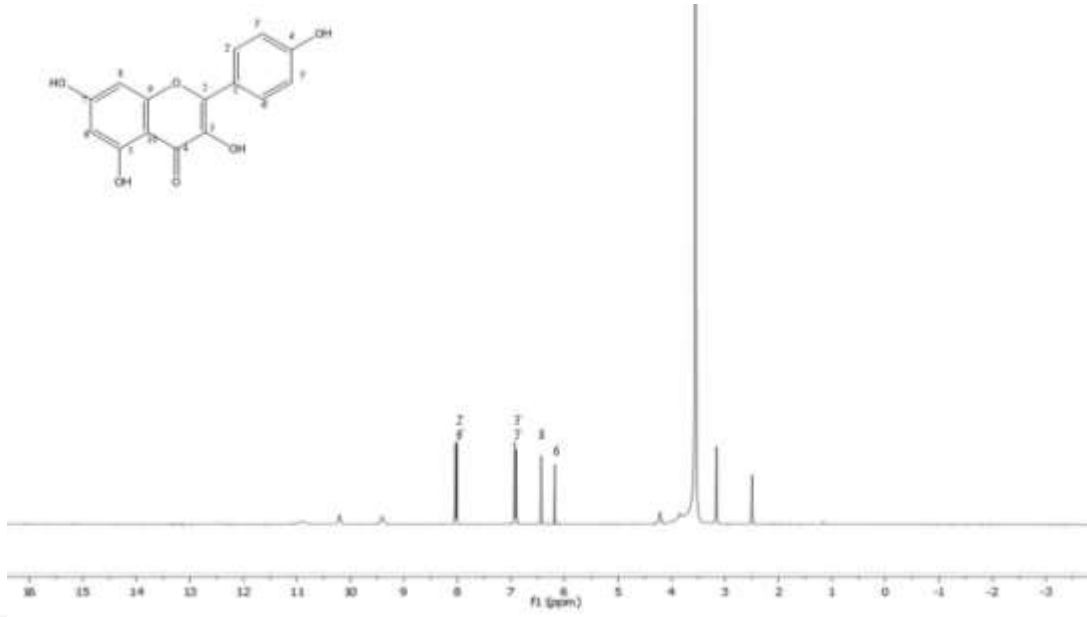
Molekülün ¹H-NMR spektrumunda (Tablo 4.46, Şekil 4.156) aromatik bölgede δ_H 6.16 (1H, *d*, *J* = 2.01, H-6) ve 6.45 (1H, *d*, *J* = 2.01, H-8)’te *meta* etkileşim gösteren sinyaller 5,7-disübstitüe A halkasının varlığını göstermiştir. HMQC spektrumundan (Şekil 4.160) bu protonlara ait karbon sinyallerinin δ_C 98.66 (C-6) ve 93.86 (C-8)’da geldiği gözlenmiştir. Yine aromatik alanda δ_H 8.01 (2H, *d*, *J* = 8.90, H-2', 6') ve 6.91’de (2H, *d*, *J* = 8.90, H-3', 5') AAXX sistemi şeklinde görülen ikişer protonluk sinyaller B halkasının C-2', C-6' ve C-3', C-5' protonlarına atfedilmiş ve bu halkanın 4'-monosübstitüe olduğu düşünülmüştür. Bu protonların ait oldukları karbon sinyalleri HMQC spektrumu (Şekil 4.160) yardımıyla δ_C 129.97 ve 115.90 olarak belirlenmiştir. B halkasının C-4' konumunda hidroksil grubu bulunması sebebiyle bu karbona ait sinyal (δ_C 159.62); C-2', C-6' (δ_C 129.97) ve C-3', C-5' (δ_C 115.90) sinyallerine göre daha düşük alanda rezonans göstermiştir. ¹³C-NMR spektrumunda (Tablo 4.46, Şekil 4.157) C-2 (δ_C 147.27), C-3 (δ_C 136.05) ve C-4 (δ_C 176.34) için gözlenen karbon sinyalleri bileşiğin flavonol yapısında olduğunu göstermiştir. Aglikona ait spektroskopik bulgular ve literatür bilgileri değerlendirildiğinde bileşiğin yapısı **Kemferol** olarak tayin edilmiştir.^{507, 508}



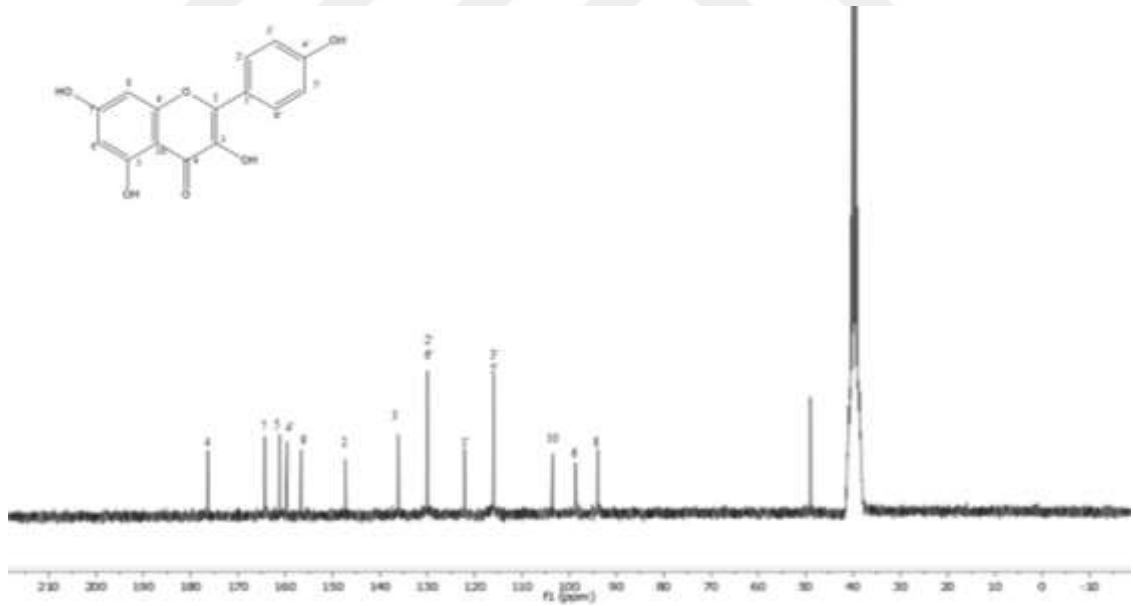
Şekil 4.155. Kemferol (PME-5)'ün HMBC korelasyonu

Tablo 4.46. Kemferol (PME-5)'ün ^{13}C - ve ^1H -NMR spektroskopik değerleri (^{13}C -NMR, DMSO- d_6 , 100 MHz ve ^1H -NMR, DMSO- d_6 , 400 MHz)

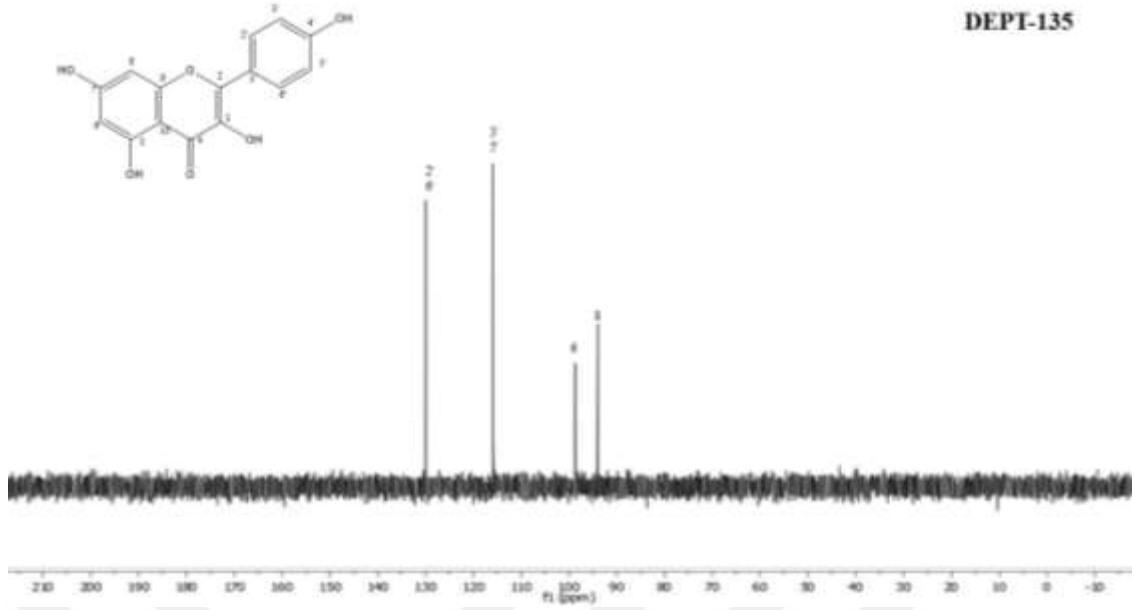
Atom no	DEPT	δ_{C} (ppm)	δ_{H} (ppm), J (Hz)	HMBC (H $\rightarrow$ C)
2	C	147.27		
3	C	136.05		
4	C	176.34		
5	C	161.14		
6	CH	98.66	6.16 (d , $J = 2.01$)	4, 5, 7, 8, 10
7	C	164.32		
8	CH	93.86	6.45 (d , $J = 2.01$)	4, 6, 7, 9, 10
9	C	156.63		
10	C	103.45		
1'	C	122.12		
2'	CH	129.97	8.01 (d , $J = 8.9$)	2, 1', 3', 4', 6'
3'	CH	115.90	6.91 (d , $J = 8.9$)	2, 1', 2', 4', 5'
4'	C	159.62		
5'	CH	115.90	6.91 (d , $J = 8.90$)	2, 1', 3', 4', 6'
6'	CH	129.97	8.01 (d , $J = 8.90$)	2, 1', 2', 4', 5'



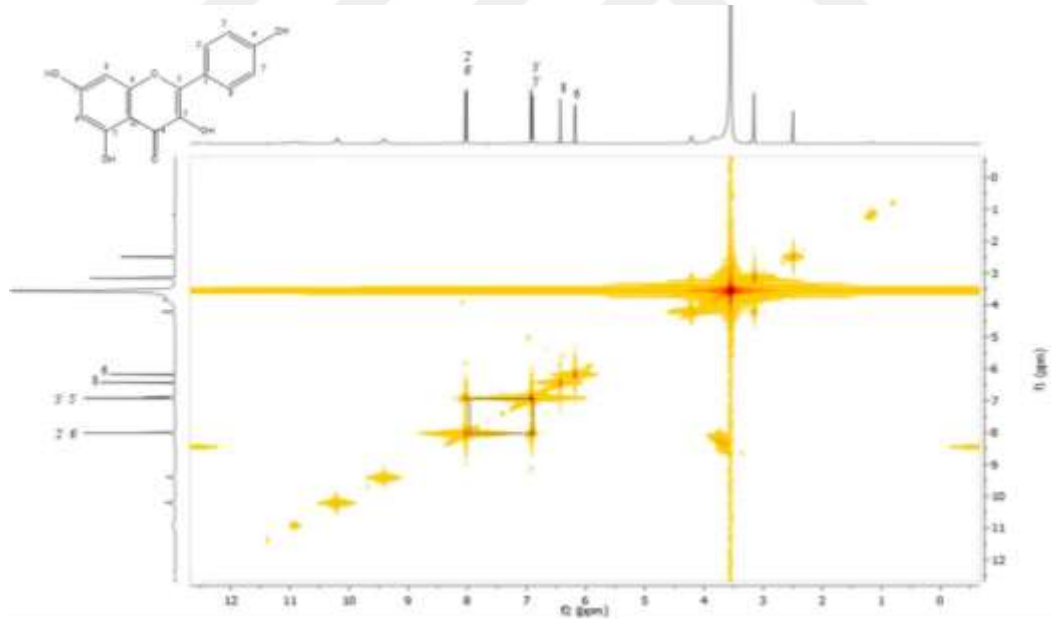
Şekil 4.156. Kemferol (PME-5)'ün ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) spektrumu



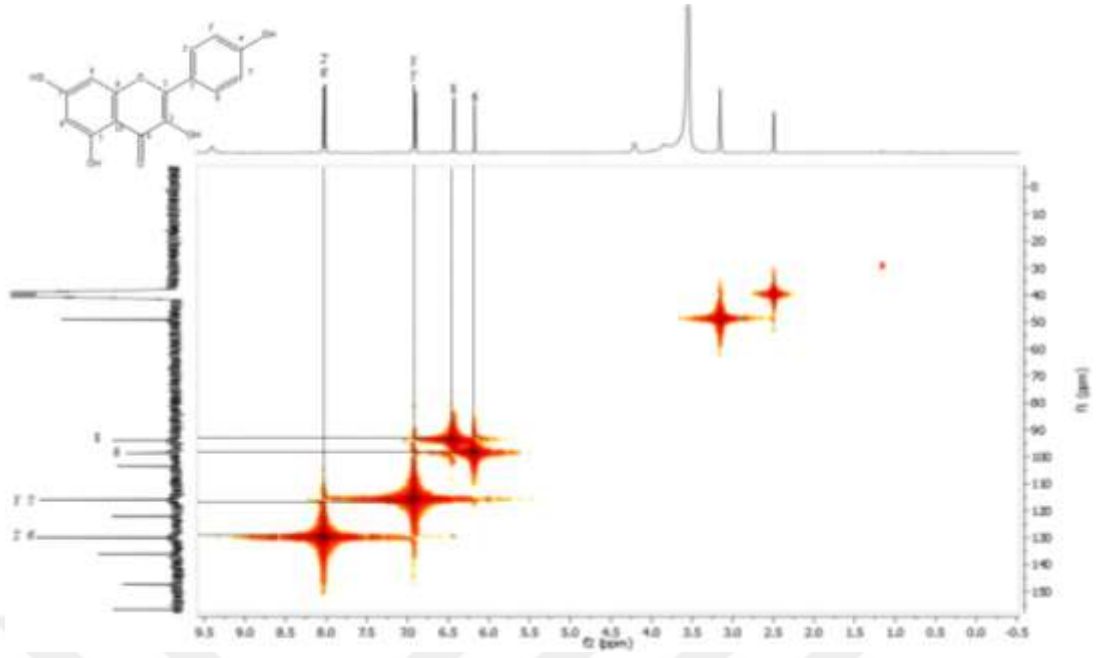
Şekil 4.157. Kemferol (PME-5)'ün ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) spektrumu



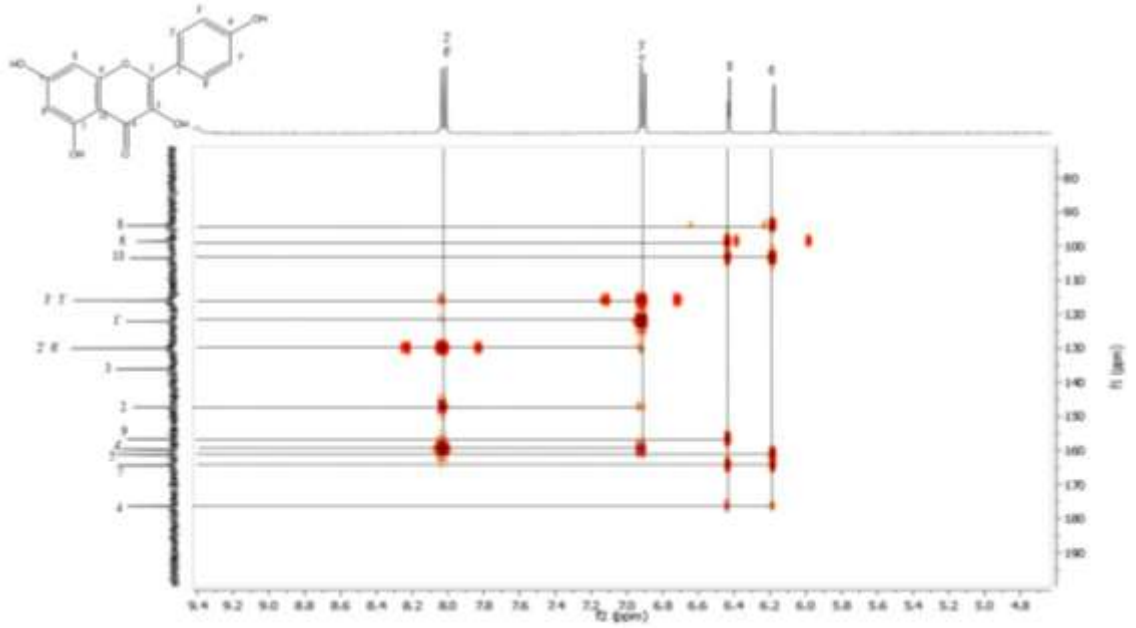
Şekil 4.158. Kemferol (PME-5)'ün DEPT-135 (DMSO-d₆, 100 MHz) spektrumu



Şekil 4.159. Kemferol (PME-5)'ün 2D-¹H-¹H-Homonükleer korelasyonlu spektrumu (COSY)



Şekil 4.160. Kemferol (PME-5)'ün 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (yakın mesafe) spektrumu (HMQC)



Şekil 4.161. Kemferol (PME-5)'ün 2D- ^1H - ^{13}C -Heteronükleer korelasyonlu (uzak mesafe) spektrumu (HMBC)

4.5.2.3. Fenolik asit anhidrit

Gallik asit anhidrit (PMB-3)

Bu bileşik *Polygonum cognatum* herbasından PCE-7 koduyla elde edilmiştir. Yapı tayini ilgili kısımda anlatılmıştır.

Molekül formülü	: C ₁₄ H ₁₀ O ₉
Molekül ağırlığı	: 322.2244 g/mol
HR-ESI-MS (m/z)	: 219.0000 [M-H-6OH] ⁻ 169.3000 [M-Galloil] ⁻
UV λ_{maks.} (nm) (log ε) (DMSO)	: 229 (4.30) 261(4.24)

4.6. Elde Edilen Bileşiklerin α-Glukozidaz Enzim İnhibitör Etki Çalışmalarına Ait Bulgular

4.6.1. *Polygonum cognatum*'dan Elde Edilen Bileşiklerin α-Glukozidaz İnhibitör Etki Sonuçları

Polygonum cognatum bitkisinin herbasından elde edilen etil asetat ve *n*-butanol ekstrelerinden saflaştırılan PCE 1-7, PCB 1-4'ün α-glukozidaz enzim inhibisyon

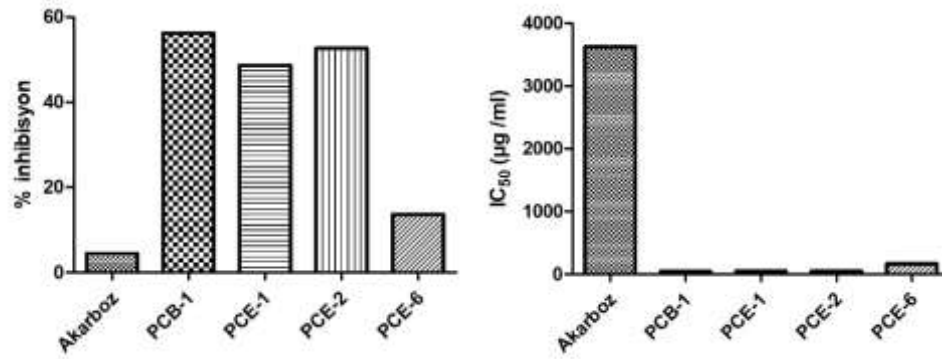
aktivitesi akarboz ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucu Tablo 4.47-4.48, Şekil 4.162 ve Şekil 4.163'te verilmiştir.

Tablo 4.47. *P. cognatum*'dan elde edilen saf maddelerin ve akarbozun α -glukozidaz enzim % inhibisyon değerleri

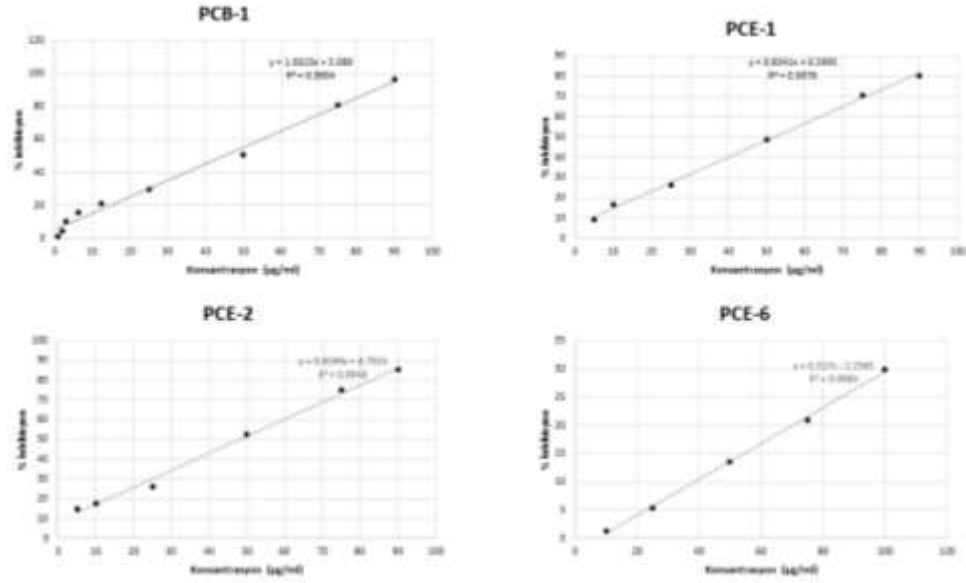
Kons. ($\mu\text{g/mL}$)	Akarboz	PCE-1	PCE-2	PCE-6	PCB-1
5000	65.81	96.21	96.87	-	96.12
2500	37.45	96.52	96.75	-	96.24
2000	29.09	96.42	96.95	-	95.29
1000	18.39	95.94	96.10	-	95.96
500	11.69	95.85	95.91	89.41	95.63
300	7.98	95.64	95.79	94.40	94.40
250	7.69	96.25	94.48	96.85	95.34
200	7.25	95.59	93.88	83.33	92.33
125	6.29	-	-	-	96.04
100	6.28	81.57	88.65	29.94	95.26
90	4.70	80.27	85.27	-	96.60
80	4.57	-	-	-	-
75	5.97	70.82	74.96	20.96	80.96
60	4.31	-	-	-	-
50	4.44	48.65	52.62	13.62	56.62
40	4.94	52.15	-	-	-
30	4.95	-	-	-	-
25	3.85	26.38	26.37	5.38	29.71
20	3.69	42.35	33.76	8.36	29.69
12.5	1.90	-	-	-	21.36
10	1.78	16.69	17.78	1.36	16.11
8	3.40	-	-	-	-
6	1.62	-	-	-	15.82
5	1.39	9.54	15.06	-	11.87
2	2.03	-	-	-	4.39
1.8	2.99	-	-	-	-
1.6	3.38	-	-	-	-
1.4	3.58	-	-	-	-
1.2	3.58	-	-	-	-
1	1.2	-	-	-	1.50

Tablo 4.48. *P. cognatum*'dan elde edilen saf maddelerin ve akarbozun α -glukozidaz enzim inhibisyon IC_{50} değerleri

Saf Maddeler	IC_{50} değeri ($\mu g / mL$)	IC_{50} değeri (μM)
PCE-1	52.03 ± 2.38	112.11 ± 2.12
PCE-2	47.92 ± 2.42	-
PCE-3	-	-
PCE-4	-	-
PCE-5	-	-
PCE-6	164.78 ± 1.09	517.72 ± 3.43
PCE-7	-	-
PCB-1	44.59 ± 0.92	147.53 ± 3.03
PCB-2	-	-
PCB-3	-	-
PCB-4	-	-
Akarboz	3651.19 ± 10.05	5655.46 ± 15.57



Şekil 4.162. *P. cognatum*'dan elde edilen moleküller ve akarbozun α -glukozidaz inhibitör etki (%) ve IC_{50} ($\mu g / mL$) grafikleri



Şekil 4.163. PCB-1, PCE-1, PCE-2 ve PCE-6'nın konsantrasyona karşı α -glukozidaz enzim inhibisyon (%) grafiği

P. cognatum'dan saflaştırılan moleküllerin α -glukozidaz inhibitör aktivite değerleri akarboz ($IC_{50} = 3651.19 \mu g/mL$) ile kıyaslandığında, en yüksek aktivite gösteren bileşik $44.59 \mu g/mL$ IC_{50} değeriyle kersetin (PCB-1) olarak tespit edilmiştir.

4.6.2. *Paeonia mascula*'dan Saflaştırılan Bileşiklerin α -Glukozidaz İnhibitör

Etki Sonuçları

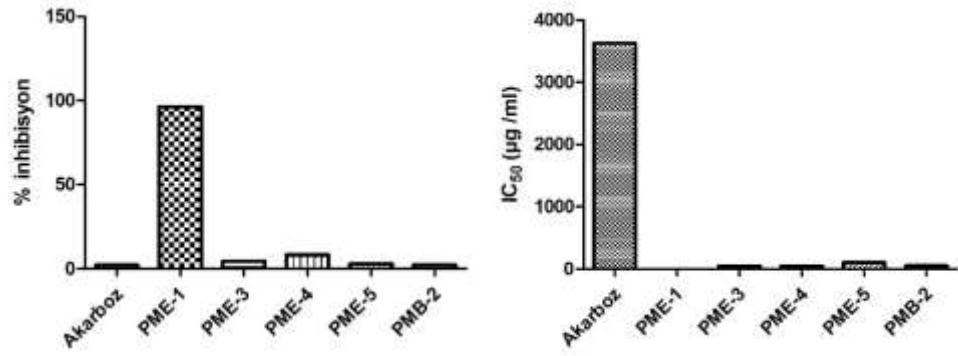
Paeonia mascula bitkisinin herbasından elde edilen etil asetat ve *n*-butanol ekstrelerinden saflaştırılan PME 1-5, PMB 1-3'ün α -glukozidaz enzim inhibisyon aktivitesi akarboz ile kıyaslanarak araştırılmıştır. Çalışmanın sonucu Tablo 4.49-4.50, Şekil 4.164 ve Şekil 4.165'te sunulmuştur.

Tablo 4.49. *P. mascula*'dan elde edilen saf maddelerin ve akarbozun α -glukozidaz enzim % inhibisyon değerleri

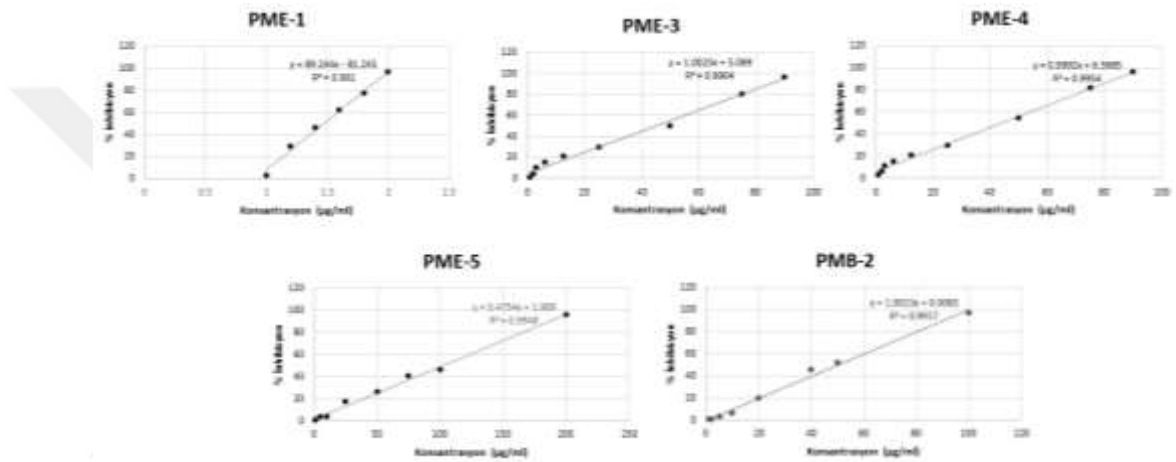
Kons. ($\mu\text{g/mL}$)	Akarboz	PME-1	PME-3	PME-4	PME-5	PMB-2
5000	65.81	-	96.12	-	-	-
2500	37.45	-	96.24	-	-	-
2000	29.09	-	95.29	-	-	-
1000	18.39	-	95.96	-	-	-
500	11.69	-	95.63	89.41	88.24	95.65
300	7.98	-	94.40	94.41	93.52	94.69
250	7.69	-	95.34	94.65	96.26	95.35
200	7.25	-	92.33	92.33	96.50	96.01
125	6.29	-	96.04	-	-	-
100	6.28	97.43	95.26	96.04	47.06	96.93
90	4.70	96.49	96.60	96.60	-	-
80	4.57	-	-	-	-	-
75	5.97	96.02	80.96	81.96	40.96	54.96
60	4.31	-	-	-	-	-
50	4.44	96.81	56.62	54.62	26.62	52.38
40	4.94	-	-	-	-	46.09
30	4.95	-	-	-	-	-
25	3.85	95.10	29.71	29.71	17.71	-
20	3.69	96.42	29.69	31.55	3.95	20.61
12.5	1.90	96.93	21.36	21.35	-	-
10	1.78	96.88	16.11	22.79	4.35	6.29
8	3.40	96.79	-	-	-	-
6	1.62	95.46	15.82	15.82	-	-
5	1.39	96.23	11.87	15.04	3.82	3.78
2	2.03	96.47	4.39	7.08	2.16	1.39
1.8	2.99	77.49	-	-	-	-
1.6	3.38	62.09	-	-	-	-
1.4	3.58	46.71	-	-	-	-
1.2	3.58	29.68	-	-	-	-
1	1.2	3.29	1.50	3.50	1.19	0.94

Tablo 4.50. *P. mascula*'dan elde edilen saf maddelerin ve akarbozun α -glukozidaz enzim inhibisyon IC_{50} değerleri

Saf Maddeler	IC_{50} değeri ($\mu\text{g/mL}$)	IC_{50} değeri (μM)
PME-1	1.47 ± 0.08	1.56 ± 0.01
PME-2	-	-
PME-3	44.59 ± 0.92	147.53 ± 3.03
PME-4	43.67 ± 0.88	137.23 ± 0.07
PME-5	100.99 ± 0.95	352.82 ± 0.07
PMB-1	-	-
PMB-2	49.92 ± 1.22	150.24 ± 0.06
PMB-3	-	-
Akarboz	3651.19 ± 10.35	5655.46 ± 15.57



Şekil 4.164. *P. mascula*'dan saflaştırılan moleküller ve akarbozun α -glukozidaz inhibitör etki (%) ve IC_{50} (μ g/mL) grafikleri



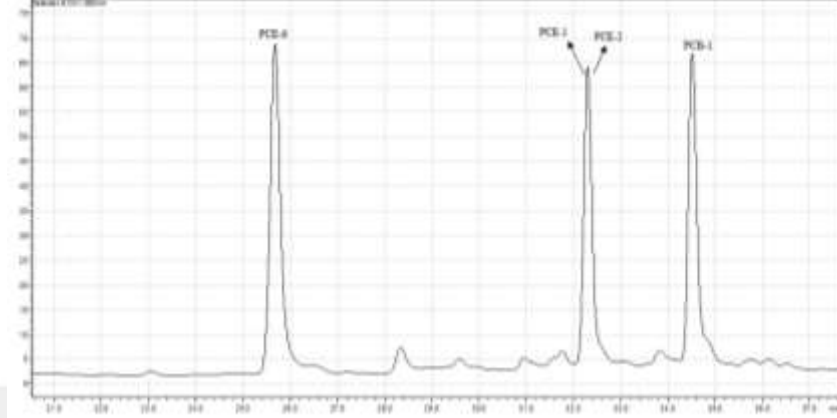
Şekil 4.165. PME-1, PME 3-5 ve PMB-2'nin konsantrasyona karşı α -glukozidaz enzim inhibisyon (%) grafiği

P. mascula'dan saflaştırılan bileşiklerin α -glukozidaz inhibitör etki değerleri akarboz ($IC_{50} = 3651.19 \mu$ g/mL) ile kıyaslandığında, en yüksek aktivite gösteren bileşik 1.47μ g/mL IC_{50} değeriyle 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloil- β -D-glukoz (PME-1) olarak tespit edilmiştir.

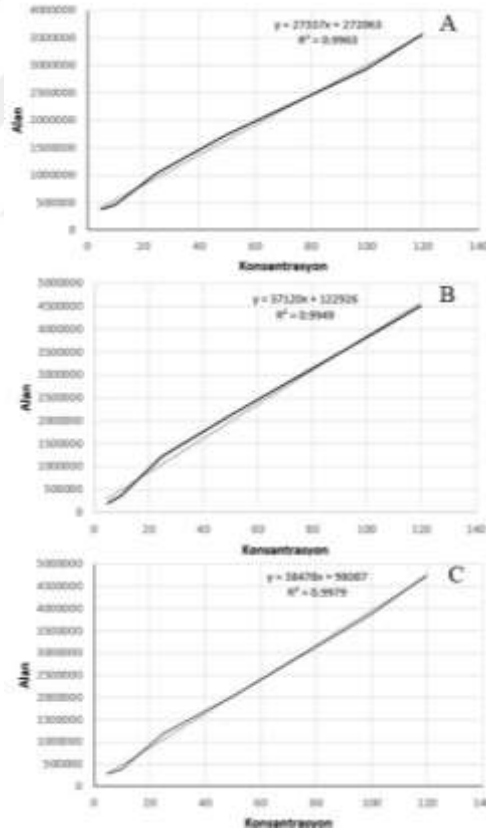
4.7. HPLC Cihazı ile Miktar Tayini Çalışmalarına Ait Bulgular

Polygonum cognatum'un metanol, etil asetat ve *n*-butanol ekstraktları üzerinde kersetin-3-*O*- β -D-glukopiranozit (PCE-1), kersetin-3-*O*- β -D-glukopiranozit ve kersetin-3-*O*- β -D-galaktopiranozit karışımı (PCE-2), vanilik asit anhidrit (PCE-6) ve kersetin (PCB-1) bileşiklerinin HPLC kromatogramları alınmış ve retansiyon süreleri (R_t) belirlenmiştir. Etkili bileşiklerin metanol, etil asetat ve *n*-butanol ekstraktlarındaki

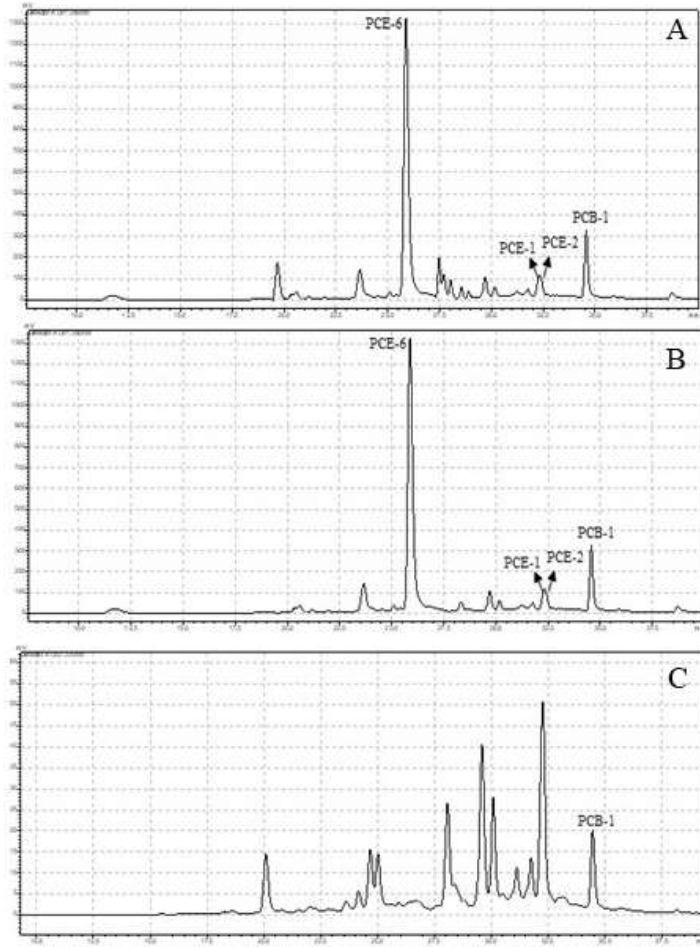
miktarları % derişim olarak hesaplanmıştır. Bileşiklerin HPLC kromatogramı ve kalibrasyon eğrileri şekil 4.166-4.167’de; metanol, etil asetat ve *n*-butanol ekstrelerinin HPLC kromatogramları ise şekil 4.168’de verilmiştir.



şekil 4.166. PCE-1, PCE-2, PCE-6 ve PCB-1 bileşiklerinin HPLC kromatogramı



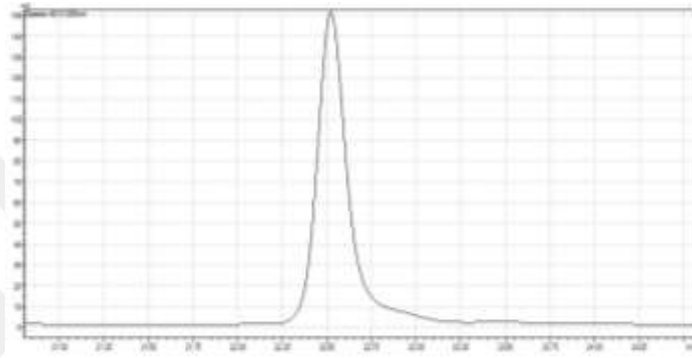
şekil 4.167. PCE-1 ve PCE-2 (A), PCE-6 (B), PCB-1 (C) bileşiklerinin kalibrasyon eğrileri



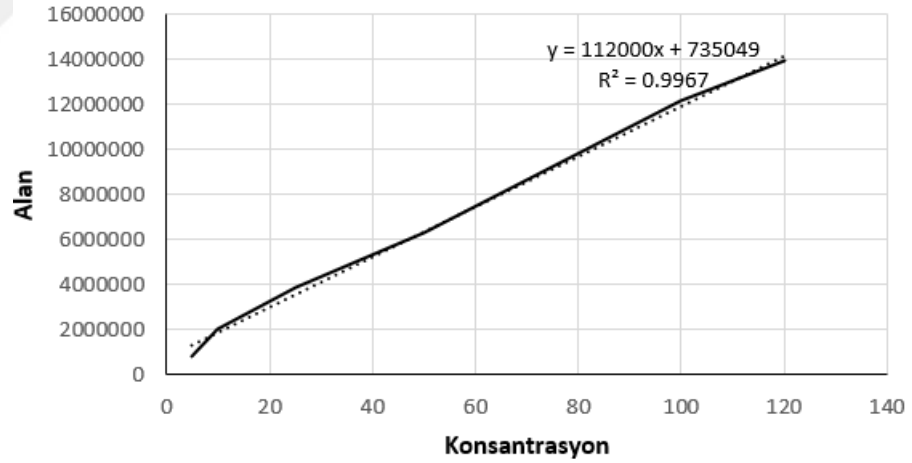
Şekil 4.168. Metanol (A), Etil asetat (B), *n*-Butanol (C) ekstrelerinin HPLC kromatogramları

Tamamlanan analizler neticesinde PCE-1 ve PCE-2 kodlu bileşiklerin alıkonma süresi (Rt) 32.30 dk, PCE-6 kodlu bileşiğin alıkonma süresi 25.70 dk, PCB-1 kodlu bileşiğin alıkonma süresi ise 34.80 dk olarak tespit edilmiştir. PCE-1 ve PCE-2 kodlu bileşiklerin derişimleri metanol ekstresinde % 6.35, etil asetat ekstresinde % 0.93 olarak tespit edilmiştir. PCE-6 kodlu bileşiğin derişimi metanol ekstresinde % 48.84, etil asetat ekstresinde % 16.03 olarak bulunmuş, hem metanol ekstresinin hem de etil asetat ekstresinin majör bileşiği olduğu tespit edilmiştir. PCB-1 kodlu bileşiğin derişimi metanol ekstresinde % 11.98, etil asetat ekstresinde % 4.90 ve *n*-butanol ekstresinde % 0.65 olarak tespit edilmiştir.

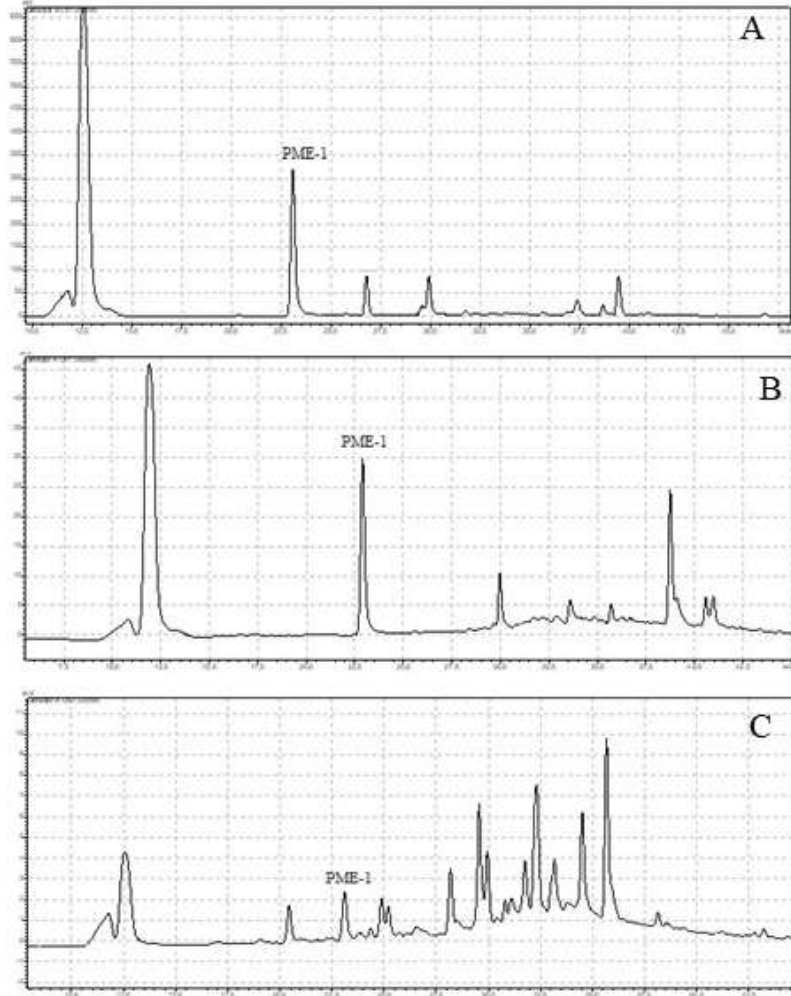
Paeonia mascula'nın metanol, etil asetat ve *n*-butanol ekstreleri üzerinde 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloil- β -D-glukoz (PME-1) bileşiğinin HPLC kromatogramı alınmış ve retansiyon süresi (Rt) belirlenmiştir. Etkili bileşiğin metanol, etil asetat ve *n*-butanol ekstrelerindeki miktarları % derişim olarak hesaplanmıştır. Bileşiğin HPLC kromatogramı ve kalibrasyon eğrisi Şekil 4.169-4.170'te; metanol, etil asetat ve *n*-butanol ekstrelerinin HPLC kromatogramları Şekil 4.171'de verilmiştir.



Şekil 4.169. PME-1 bileşiğinin HPLC kromatogramı



Şekil 4.170. PME-1 bileşiğinin kalibrasyon eğrisi



Şekil 4.171. Metanol (A), etil asetat (B), *n*-butanol ekstrlerinin HPLC kromatogramları

Tamamlanan analizler neticesinde PME-1 kodlu bileşiğin alıkonma süresi (Rt) 22.52 dk, metanol ekstresindeki derişimi % 14.56, etil asetat ekstresindeki derişimi % 5.74 ve *n*-butanol ekstresindeki derişimi % 0.89 olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Türkiye florasında bulunan, geleneksel olarak antidiyabetik amaçla kullanılan *Polygonum* ve *Paeonia* cinslerine ait *Polygonum cognatum* Meissn. ve *Paeonia mascula* L. herbalarından hazırlanan % 70'lik metanol ekstreleri ile farklı polaritedeki çözücülerle hazırlanan alt ekstrelerinin *in vitro* α -glukozidaz inhibitör etkisi ve STZ ile indüklenerek diyabet oluşturulan sıçanlar üzerinde antidiyabetik etkisi incelenmiş, etkili ekstreler üzerinde saflaştırma çalışmaları yapılmış, etkinin maddelerle ilişkisi *in vitro* α -glukozidaz inhibitör etki testleri ile araştırılmıştır. Ayrıca ekstrelerin *in vivo* STZ kullanımıyla diyabet modeli oluşturulan sıçanların böbrek, göz, karaciğer ve kalp dokularında antioksidatif etkileri ve kan plazmalarında karaciğer hasarı belirteçlerinden olan AST ve ALT enzimlerinin seviyeleri incelenmiştir. Pankreas ve karaciğer dokularında da histopatolojik inceleme yapılmıştır.

Saflaştırma ve aktivite çalışmalarında kullanılacak olan ekstrelerin hazırlanması için, bitki örnekleri açık havada ve gölgede kurutulup toz edilmiş, % 70'lik metanol ile 4 kez 3'er saat ekstre edilmiş ve evaporatörde yoğunlaştırılarak metanol ekstreleri elde edilmiştir. Suda çözülen metanol ekstreleri sırasıyla *n*-hekzan, diklorometan, etil asetat, *n*-butanol kullanılarak tüketilmiş ve her bir fraksiyon evaporatörde yoğunlaştırılarak alt ekstreler elde edilmiştir.

Farklı polariteye sahip alt ekstrelerin *in vitro* α -glukozidaz inhibitör etki tayini Bachhawat vd. (2011)'ye göre yapılmıştır.⁴⁸¹ Referans bileşik olarak akarboz kullanılmıştır. *P. cognatum*'un herbasından hazırlanan ana ve alt ekstreler üzerinde yapılan α -glukozidaz inhibitör aktivite tayini deneylerinde, akarboz ($IC_{50} = 3651.19 \mu g/mL$) ile karşılaştırıldığında en etkili alt ekstrenin $14.72 \mu g/mL$ IC_{50} değeriyle etil asetat ekstresi, ikinci en etkili alt ekstrenin ise $48.09 \mu g/mL$ IC_{50} değeriyle *n*-butanol ekstresi olduğu tespit edilmiştir.

In vivo STZ kullanımıyla diyabet modeli oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yapılan antidiyabetik aktivite çalışmalarında da referans bileşik olarak akarboz kullanılmıştır. *P. cognatum*'un herbasından hazırlanan ana ve alt ekstrelerin verildiği deney gruplarının kan glukoz seviyeleri ölçülmüştür. Buna göre DM+AKB grubunda 9. günde % 46.62 inhibisyon görülmüştür (206.50±14.27 mg/dL). Buna en yakın sonuç DM+PC-E4-YD (etil asetat-500 mg/kg) ve DM+PC-E4-DD (etil asetat-250 mg/kg) gruplarında gözlenmiştir. Bu gruplarda 9. günde sırasıyla % 22.58 (299.50±39.40 mg/dL) ve % 17.97 (317.33±16.29 mg/dL) inhibisyon tespit edilmiştir. Takip eden en etkili grup ise % 17.02'lik inhibisyon ve 321.00±24.36 mg/dL kan glukoz seviyesiyle DM+PC-E1-YD (*n*-butanol-500 mg/kg) olmuştur.

P. mascula herbasından hazırlanan ana ve alt ekstreler üzerinde yapılan α -glukozidaz inhibitör etki tayini deneylerinde akarboz (IC₅₀ = 3651.19 μ g/mL) ile karşılaştırıldığında en etkili alt ekstrelerin 8.16 μ g/mL ve 49.56 μ g/mL IC₅₀ değerleriyle, sırasıyla etil asetat ve *n*-butanol ekstreleri olduğu görülmüştür.

P. mascula'nın herbasından hazırlanan ana ve alt ekstreler üzerinde yapılan *in vivo* antidiyabetik aktivite tayininde tüm grupların kan glukoz seviyeleri ölçülmüştür. Buna göre DM+AKB grubunda 9. günde % 41.68 inhibisyon görülmüştür (213.17±17.13mg/dL). DM+PM-E4-YD (etil asetat-500 mg/kg) ve DM+PM-E4-DD (etil asetat-250 mg/kg) verilen gruplarda 9. günde sırasıyla % 49.70 ve % 43.78 inhibisyon gözlenmiş olup (183.83±37.08 mg/dL, 205.50±31.83 mg/dL), bu değerlerin DM+AKB grubundaki inhibisyondan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Takip eden en etkili gruplar % 15.87 (307.17±18.69 mg/dL) ve % 14.32 (313.17±13.64 mg/dL) inhibisyon ile DM+PM-E1-DD (*n*-butanol-250 mg/kg) ve DM+PM-E1-YD (*n*-butanol-500 mg/kg) olmuştur.

P. cognatum'dan elde edilen ekstrelerin süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivitesi, total glutatyon (GSH) ve malondialdehit (MDA) seviyeleri böbrek, göz, kalp ve karaciğer dokularında tayin edilmiştir. Tüm dokularda, aynı ekstrenin yüksek dozda uygulanmasının düşük doz uygulamasına göre SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyelerini anlamlı bir şekilde sağlıklı verilere daha fazla yaklaştırdığı görülmüştür. Sağlıklı grubun tüm dokularının SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyelerine en yakın bulgular DM+PC-E4-YD (etil asetat-500 mg/kg) ve DM+PC-E1-YD (*n*-butanol-500 mg/kg) grubundadır.

Böbrek, göz, kalp ve karaciğer dokularında *P. mascula*'dan elde edilen ekstrelerin SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyelerinin ölçümü yapılmıştır. Bu ölçümlere göre; ekstre verilen tüm grupların tüm dokularındaki SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyeleri sağlıklı ve DM gruplarıyla sırasıyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark görülmektedir. Tüm dokularda, aynı ekstrenin yüksek dozda uygulanmasının düşük dozda uygulanmasına göre SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyelerini anlamlı bir şekilde sağlıklı verilere daha fazla yaklaştırdığı görülmektedir. Sağlıklı grubun SOD aktivitesi, GSH ve MDA seviyelerine en yakın bulgular DM+PM-E4-YD (etil asetat-500 mg/kg) ve DM+PM-E1-YD (*n*-butanol-500 mg/kg) gruplarındadır.

Kan plazmasında *P. cognatum*'dan elde edilen ekstrelerin alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) enzimleri üzerine etkileri ölçülmüştür. Tüm kan plazmalarında; ekstre gruplarının sonuçları, DM+AKB grubu ile karşılaştırıldığında ALT ve AST değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmüştür. Sağlıklı grupların kan plazmalarındaki ALT (85.67 ± 8.78 U/L) ve AST (128.63 ± 13.42 U/L) değerlerine en yakın bulgular DM+PC-E4-YD (etil asetat-500 mg/kg) grubundaki ALT (108.83 ± 13.67 U/L) ve AST (129.17 ± 13.32 U/L) değerleridir. DM+PC-E4-YD grubundan sonra sağlıklı gruba en yakın olan grup 128.83 ± 30.02 U/L ALT ve 131.68 ± 20.73 U/L AST değerleriyle DM+PC-E1-YD (*n*-butanol-500 mg/kg) grubudur. Buna ek olarak DM+PC-E4-YD ve

DM+PC-E1-YD grupları ile sağlıklı gruplar karşılaştırıldığında kan plazmalarındaki ALT ve AST değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Kan plazmasında *P. mascula*'dan elde edilen ekstrelerin ALT ve AST parametreleri üzerine etkisi ölçüldüğünde; kan plazmalarının hepsinde aynı ekstrenin yüksek dozda uygulanmasının düşük dozda uygulanmasına göre ALT ve AST değerlerini anlamlı bir şekilde sağlıklı verilere daha fazla yaklaştırdığı görülmüştür. Sağlıklı grupların kan plazmalarındaki ALT (85.67 ± 8.78 U/L) ve AST (128.63 ± 13.42 U/L) değerlerine en yakın bulgular DM+PM-E4-YD (etil asetat-500 mg/kg) grubundaki ALT (135.14 ± 31.01 U/L) ve AST (144.49 ± 25.55 U/L) değerleridir. DM+PM-E4-YD grubundan sonra sağlıklı gruba en yakın olan grup 131.50 ± 28.47 U/L ALT ve 142.78 ± 30.62 U/L AST değerleriyle DM+PM-E1-YD (*n*-butanol-500 mg/kg) grubudur. Buna ek olarak DM+PM-E4-YD ve DM+PM-E1-YD grupları ile sağlıklı gruplar karşılaştırıldığında kan plazmalarındaki ALT ve AST değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Ekstreler üzerinde yapılan *in vitro* α -glukozidaz inhibitör etki tayini, *in vivo* antidiyabetik etki, dokular üzerinde SOD, GSH, MDA parametrelerinin ölçümü ve kan plazmasında ölçülen ALT/AST enzimlerinin seviyelerine bakıldığında; her iki bitkinin de etil asetat ve *n*-butanol ekstrelerinin verildiği deney gruplarından elde edilen sonuçların, sağlıklı gruba çok yakın olduğu gözlenmiş ve antidiyabetik etkiyi α -glukozidaz enzim inhibisyon mekanizması üzerinden gösterdiği tespit edilmiştir. Bu verilere dayanarak etkili bileşiklere ulaşmak için her iki bitkide de saflaştırma çalışmalarının etil asetat ve *n*-butanol ekstreleri üzerinden yapılmasına karar verilmiştir.

Etkili çıkan alt ekstreler üzerinde saflaştırma işlemi için çeşitli kromatografik yöntemler (ince tabaka kromatografisi, kolon kromatografisi, vakum sıvı kromatografisi, HPLC, flash kromatografi) kullanılmıştır. Gerçekleştirilen izolasyon çalışmaları

sonucunda *P. cognatum*'un herbasından hazırlanan etil asetat ekstresinden 3 flavonol glikoziti, 1 flavonol glikozit karışımı, 3 fenolik asit anhidrit ve *n*-butanol ekstresinden de 1 flavonol, 1 flavonol glukuronit, 1 fenolik bileşik ve 1 dihidrokalkon glikoziti olmak üzere toplam 11 bileşik saflaştırılmıştır. *P. mascula*'nın herbasından hazırlanan etil asetat ekstresinden 3 flavonol, 2 gallo tanen ve *n*-butanol ekstresinden ise 1 fenolik asit anhidrit, 2 gallo tanen olmak üzere toplam 8 bileşik saflaştırılmıştır. Saflaştırılan moleküllerin yapıları spektroskopik yöntemler [1D- ve 2D-NMR, UV, Q-TOF, LC-MS] kullanılarak aydınlatılmıştır.

PCE 1-4, PCB 1-2 ve PME 3-5 bileşiklerinin sarı renkli olması, İTK analizinde gün ışığında sarı, UV₃₆₆ nm'de mor renkte gözükmesi, vanilin/sülfürik asit püskürtülüp 105 °C'de 1-2 dakika ısıtılınca önce sarı-turuncu daha sonra kahverengiye dönmesi flavonoit yapısında olabileceklerini düşündürmüştür.

Kersetin aglikonuna sahip olan bileşiklerden PCB-1 kodlu bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda aromatik alanda δ_H 6.18 (1H, *d*, *J* = 1.96, H-6) ve 6.41 (1H, *d*, *J* = 1.96, H-8)'de *meta* etkileşim gösteren sinyaller 5,7-disüstitüe A halkasının varlığını göstermektedir. HMQC spektrumundan bu protonların sırasıyla C-6 (δ_C 98.65) ve C-8 (δ_C 93.84) karbonlarıyla etkileştikleri tespit edilmiştir. C-6 ve C-8 sinyallerinin, C-5 (δ_C 161.15) ve C-7 (δ_C 164.32) sinyallerinden daha yukarı alanda çıkması C-5 ve C-7'deki hidroksil gruplarından ileri gelmektedir. Yine aromatik alanda δ_H 7.66 (1H, *d*, *J* = 2.20, H-2'), 6.88 (1H, *d*, *J* = 8.48 Hz, H-5') ve 7.53 (1H, *dd*, *J* = 8.48/2.20 Hz, H-6')'te ABX sistemi şeklinde görülen sinyaller, B halkasının 3',4'-disüstitüe olduğunu göstermiştir. Bu protonların ait oldukları karbonlar, HMQC spektrumundan tespit edilmiştir. Buna göre ¹³C-NMR spektrumunda δ_C 115.51, 116.06 ve 120.48'de rezonans veren karbonların sırasıyla C-2', C-5' ve C-6' olduğu anlaşılmıştır. ¹³C-NMR spektrumunda C-2 (δ_C 147.26), C-3 (δ_C 136.16) ve C-4 (δ_C 176.27) için gözlenen karbon rezonansları, bileşiğin flavonol

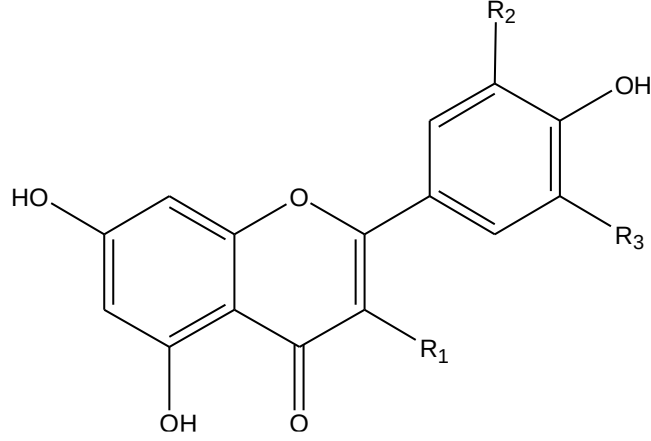
yapısında kersetin aglikonuna sahip olduğunu göstermiştir. PCE 1-3, PCB-2 ve PME-3 kodlu bileşiklerin de 1D- ve 2D-NMR'dan elde edilen spektroskopik verileri incelendiğinde kersetin aglikonuna sahip oldukları görülmüştür.

Kemferol aglikonuna sahip olan bileşiklerden PME-5 kodlu bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda aromatik bölgede δ_{H} 6.16 (1H, *d*, $J = 2.01$) ve 6.45 (1H, *d*, $J = 2.01$)'te *meta* etkileşim gösteren sinyaller 5,7-disüstitüe A halkasının varlığını göstermiştir. HMQC spektrumundan bu protonlara ait karbon sinyallerinin δ_{C} 98.66 (C-6) ve 93.86 (C-8)'da geldiği gözlenmiştir. C-6 ve C-8 sinyallerinin, C-5 (δ_{C} 161.14) ve C-7 (δ_{C} 164.32) sinyallerinden daha yukarı alanda çıkması C-5 ve C-7'deki hidroksil gruplarından kaynaklanmaktadır. Yine aromatik alanda δ_{H} 8.01 (2H, *d*, $J = 8.90$) ve 6.91 (2H, *d*, $J = 8.90$)'de AAXX sistemi şeklinde görülen ikişer protonluk sinyaller B halkasının C-2', C-6' ve C-3', C-5' protonlarına atfedilmiş ve bu halkanın 4'-monosüstitüe olduğu düşünülmüştür. Bu protonların ait oldukları karbon sinyalleri HMQC spektrumu yardımıyla δ_{C} 129.97 ve 115.90 olarak belirlenmiştir. B halkasının C-4' konumunda hidroksil grubu bulunması sebebiyle bu karbona ait sinyal (δ_{C} 159.62); C-2', C-6' (δ_{C} 129.97) ve C-3', C-5' (δ_{C} 115.90) sinyallerine göre daha düşük alanda rezonans göstermiştir. ^{13}C -NMR spektrumunda C-2 (δ_{C} 147.27), C-3 (δ_{C} 136.05) ve C-4 (δ_{C} 176.34) için gözlenen karbon sinyalleri bileşiğin flavonol yapısında kemferol aglikonuna sahip olduğunu göstermiştir. PCE-4 kodlu bileşiğin de 1D- ve 2D-NMR'dan elde edilen spektroskopik verileri incelendiğinde kemferol aglikonuna sahip olduğu görülmüştür.

Mirsetin aglikonuna sahip olan PME-4'ün ^1H -NMR spektrumunda aromatik alanda δ_{H} 6.17 (1H, *d*, $J = 2.00$) ve 6.37 (1H, *d*, $J = 2.00$)'de *meta* etkileşim gösteren sinyaller 5,7-disüstitüe A halkasının varlığını göstermiştir. HMQC spektrumundan bu protonların δ_{C} 98.62 ve 93.68'de bulunan karbonlar ile etkileştiği gözlenmiştir. C-6 ve C-8 sinyallerinin, C-5 (δ_{C} 161.18) ve C-7 (δ_{C} 164.35) sinyallerinden daha yukarı alanda

çıkması C-5 ve C-7'deki hidroksil gruplarından ileri gelmektedir. Yine bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda δ_{H} 7.22 (s)'de 2H integrasyonunda görülen singlet sinyali tipik olarak aromatik alanda bulunan iki özdeş protonu ifade etmektedir. Yani AA sistemi şeklinde görülen sinyaller, aromatik halkanın 3',4',5'-trisüstitüe olduğunu göstermektedir. δ_{H} 7.22'deki sinyalin, HMQC spektrumunda δ_{C} 107.60 (C-2' ve C-6')'taki karbon sinyaliyle, HMBC spektrumunda δ_{C} 146.16 (C-3', C-5') ve 136.40 (C-4')'taki karbon sinyalleriyle etkileştiği görülmüştür.

Anomerik protonlara ait dublet ve geniş singlet şeklinde görülen proton sinyallerinden hareketle flavonoit yapısındaki bileşiklerden PCE-1, PCE-2 ve PCE-4 kodlu bileşiklerin monoglikozidik, PCE-3 kodlu bileşiğin diglikozidik olduğu tayin edilmiştir. Ayrıca PCB-2 kodlu bileşiğin de glukuronit yapısına sahip olduğu tespit edilmiştir. Anomerik protonların etkileşme sabiti değerleri yanında, oz sinyallerine ait karbon rezonansları dikkate alındığında moleküllerdeki ozların β -D-glukoz, β -D-galaktoz, α -L-ramnoz ve β -D-glukuronit olduğu anlaşılmıştır. PME 3-5 kodlu bileşiklerin de nonglikozidik yapıda olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5.1. Flavonol iskeletine sahip olan bileşiklerin yapısı

		R ₁	R ₂	R ₃
PCE-1	Kersetin-3-O-β-D-glukozit	β-D-glukopiranoz	OH	H
PCE-2	Kersetin-3-O-β-D-glukozit	β-D-glukopiranoz	OH	H
	Kersetin-3-O-β-D-galaktozit	β-D-galaktopiranoz		
PCE-3	Kersetin-3-O-rutinozit	β-D-glukopiranoz-6''-O-α-L-ramnoz	OH	H
PCE-4	Kemferol-3-O-β-D-glukozit	β-D-glukopiranoz	H	H
PCB-1 ve PME-3	Kersetin	OH	OH	H
PCB-2	Kersetin-3-O-β-D-glukuronit	β-glukuronit	OH	H
PME-4	Mirsetin	OH	OH	OH
PME-5	Kemferol	OH	H	H

Literatür taramaları sonunda *P. cognatum*'dan izole edilen kersetin-3-O-β-D-glukozit,⁵⁸⁻⁶⁰ kersetin-3-O-β-D-galaktozit,^{58, 62} kersetin-3-O-rutinozit,⁴⁹ kemferol-3-O-β-D-glukozit,^{55, 66, 69} kersetin^{48, 50, 53-55} ve kersetin-3-O-β-D-glukuronit^{53, 55, 63}, in *Polygonum* türlerinden daha önce saflaştırıldığı tespit edilmiştir. Bu bileşiklerden kersetin-3-O-rutinozit haricindeki diğer flavonoller *P. cognatum* türünden ilk defa izole edilmiştir. *P. mascula*'dan izole edilen kersetin,^{190, 220, 221} mirsetin^{509, 510} ve kemferol²²⁴⁻²²⁶ bileşikleri

Paeonia türlerinden daha önce saflaştırılmış, ancak *P. mascula* türünden ilk kez izole edilmiştir.

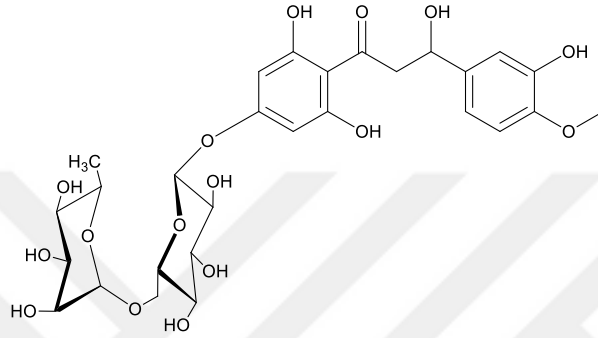
β -Dihidrokalikon aglikonuna sahip olan PCB-3 kodlu bileşiğin sarı renkli amorf bir bileşik olması, İTK analizinde; gün ışığında sarı, UV₃₆₆ nm’de turuncu floresans vermesi, vanilin/sülfürik asit püskürtülüp 105 °C’de birkaç dakika ısıtılınca kahverengi-turuncu renk vermesi kalikon olabileceğini düşündürmüştür. Molekülün UV (DMSO) spektrumunda λ_{maks} . 229, 285 nm’de görülen iki bant, dihidrokalikon iskeletine sahip olduğunu göstermiştir.

Bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda aromatik bölgede δ_H 6.94 (1H, *gs*), 6.89 (1H, *d*, $J = 8.4$) ve 6.91 (1H, *dd*, $J = 8.6/-$)’de ABX sistemine ait protonlar; δ_H 6.13 (*d*, $J = 1.96$) ve 6.11 (*d*, $J = 1.90$)’de *meta* etkileşen proton sinyalleri; δ_H 5.48 (*dd*, $J = 12.07/3.12$ Hz)’de β protonu; δ_H 3.25 (*dd*, $J = 17.00/12.05$) ve 2.77 (*dd*, $J = 17.12/3.16$)’de α protonları ve δ_H 3.76’da metoksil protonlarının sinyalleri gözlenmiştir.

HMQC spektrumu incelendiğinde sinyalleri ABX sistemi şeklinde gözlenen δ_H 6.94 (1H, *gs*), 6.89 (1H, *d*, $J = 8.4$) ve 6.91 (1H, *dd*, $J = 8.6/-$) protonlarının bulundukları karbonların sinyalleri sırasıyla δ_C 112.49 (C-2), 114.57 (C-5) ve 118.44 (C-6)’te yer aldığı görülmüştür. δ_H 6.13 (*d*, $J = 1.96$) ve 6.11 (*d*, $J = 1.90$)’de *meta* etkileşim gösteren protonların ait oldukları karbonların sinyalleri sırasıyla δ_C 96.03 (C-3’) ve 96.86 (C-5)’da görülmüştür. ¹³C-NMR spektrumunda C=O sinyali δ_C 197.44’te, α karbonuna ait sinyal δ_C 42.46’da ve β karbonuna ait sinyal δ_C 78.82’de tespit edilmiştir.

COSY spektrumunda H- β δ_H 5.48 (*dd*, $J = 12.07/3.12$) ile H₂- α (δ_H 3.25 ve 2.77) protonları arasında etkileşim tespit edilmiştir. HMBC spektrumunda H₂- α (δ_H 3.25 ve 2.77) ve H- β (δ_H 5.48) protonları ile δ_C 197.44 (C=O) ve δ_C 131.32 (C-1) arasında, β (δ_H 5.48) protonu ile δ_C 118.44 (C-6) arasında ve α (δ_H 3.25 ve 2.77) protonları ile δ_C 103.79 (C-1’) arasında görülen etkileşimler yapının β -hidroksidihidrokalikon olduğunu

göstermiştir. Anomerik protonlara ait dublet ve geniş singlet şeklinde görülen proton sinyallerinden hareketle iki ayrı oz ünitesinin bulunduğu ve bileşiğin diglikozidik olduğu tespit edilmiştir. Bileşiğin yapısının $\beta,3,2',6'$ -tetrahidroksi-4-metoksi-4'-*O*-rutinozildihidrokalikon olduğu saptanmıştır. Yapılan litaretür taramalarında bu bileşiğin daha önce Lamiaceae familyası bitkilerinden *Mentha longifolia* subsp. *longifolia*'dan izole edildiği tespit edilmiştir.⁴⁹⁸

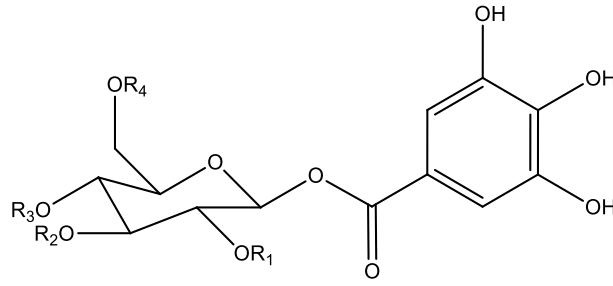


Şekil 5.1. $\beta,3,2',6'$ -Tetrahidroksi-4-metoksi-4'-*O*-rutinozildihidrokalikon'un molekül formülü

Gallo tanen yapısında olan PME-1 kodlu bileşiğin beyaz renkli ve amorf yapıda olduğu, İTK analizinden sonra gün ışığında açık sarı, revelatör püskürtmeden önce UV₃₆₆ nm'de kırmızı, vanilin/sülfürik asit püskürtülüp 105 °C'de birkaç dakika ısıtılınca pembe-mor renk verdiği gözlenmiştir. ¹H-NMR spektrumunda δ_H 6.35 (1H, *d*, *J* = 8.23, H-1), 5.41 (1H, *m*, H-2), δ_H 5.93 (1H, *t*, *J* = 9.64, H-3), δ_H 5.43 (1H, *m*, H-4), δ_H 4.57 (1H, *d*, *J* = 9.90, H-5) ve δ_H 4.29 (2H, *m*, H-6) protonlarının varlığı 1,2,3,4,6 penta süstitüe glukozun varlığını işaret etmekte olup, jiromanyetik sabitin (*J* = 8.23) değeri glukozun β olduğunu göstermektedir. HMQC spektrumundan adı geçen protonların sırasıyla δ_C 92.15 (C-1), 71.00 (C-2), 72.38 (C-3), 68.17 (C-4), 72.57 (C-5) ve 62.87 (C-6) karbonlarına bağlı olduğu tespit edilmiştir. Yine bileşiğin ¹H-NMR spektrumunda aromatik alanda δ_H 6.76 (1H, *s*, H-2' ve H-6'), 6.80 (1H, *s*, H-2'' ve H-6''), 6.84 (1H, *s*, H-2''' ve H-6'''), 6.90

(1H, s, H-2''' ve H-6''') ve 6.96 (1H, s, H-2'''' ve H-6'''')'da AA' sistemi şeklinde görülen sinyaller, 3',4',5'-trisüstitüe 5 aromatik halkanın (A-E) olduğunu göstermektedir. HMQC spektrumu yardımıyla δ_H 6.76, 6.80, 6.84, 6.90 ve 6.96'daki sinyallerin sırasıyla C-2' ve C-6' (δ_C 109.45), C-2'' ve C-6'' (δ_C 109.24), C-2''' ve C-6''' (δ_C 109.19), C-2'''' ve C-6'''' (δ_C 109.19), C-2''''' ve C-6''''' (δ_C 109.15) karbonlarıyla etkileştiği belirlenmiştir.

^{13}C -NMR spektrumunda δ_C 164.40, 164.91, 165.04, 165.26 ve 165.89'da görülen sinyaller yapıda beş ester varlığını düşündürmüştür. HMBC spektrumunda glukoza ait protonlardan δ_H 6.35 (1H, *d*, *J* = 8.23, H-1) ile δ_C 164.40, 5.41 (1H, *m*, H-2) ile δ_C 164.91, δ_H 5.93 (1H, *t*, *J* = 9.64, H-3) ile δ_C 165.26, δ_H 5.43 (1H, *m*, H-4) ile 165.04 ve δ_H 4.29 (2H, *m*, H-6) ile δ_C 165.89 arasındaki etkileşimler gözlenmiştir. Mevcut bilgiler değerlendirildiğinde molekülün yapısı 1,2,3,4,6-penta-O-galloil- β -D-glukoz olarak tespit edilmiştir. PMB-2 kodlu bileşiğin de 1D- ve 2D-NMR'dan elde edilen spektroskopik verileri incelendiğinde 1-galloil- β -D-glukoz yapısına sahip olduğu tespit edilmiştir. Yapılan literatür taramasına göre 1,2,3,4,6-penta-O-galloil- β -D-glukoz^{185, 190, 196, 211, 220, 230, 236, 238, 242, 246-253} 185, 223, 242-244 ve 1-galloil- β -D-glukoz²¹¹ moleküllerinin daha önce *Paeonia* türlerinden saflaştırıldığı tespit edilmiştir. Bu bileşiklerden 1-galloil- β -D-glukoz *P. mascula* türünden ilk defa izole edilmiştir.

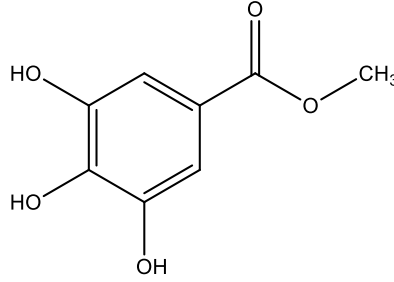
Tablo 5.2. Gallo tanen iskeletine sahip olan bileşiklerin yapısı

		R₁	R₂	R₃	R₄
PME-1	1,2,3,4,6-penta-O-galloil- β -D-glukoz				
PMB-2	1-galloil- β -D-glukoz	H	H	H	H

Gallo tanen tanen yapısında olan PME-2 ve PMB-1 kodlu bileşiklerin beyaz renkli ve kristal yapıda olduğu, İTK işleminden sonra gün ışığında krem renkli, UV₃₆₆ nm’de bakıldığında kırmızı, vanilin/sülfürik asit tatbik edilip 105 °C’de birkaç dakika ısıtılınca koyu pembe renk verdiği gözlenmiştir. ¹H-NMR spektrumunda δ_H 6.93 (*gs*)’te 2H integrasyonunda görülen geniş singlet tipik olarak aromatik alanda bulunan iki özdeş protonu ifade etmektedir. Yani AA sistemi şeklinde görülen sinyaller, aromatik halkanın 3',4',5'-trisüstitüe olduğunu göstermektedir. δ_H 6.93'teki proton sinyalinin HMQC spektrumunda δ_C 108.68 (C-2 ve C-6)'deki karbon sinyali ile, HMBC spektrumunda da δ_C 145.73 (C-3, C-5), 138.65 (C-4) ve 119.84 (C-1)'teki karbon sinyalleriyle etkileştiği tespit edilmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda δ_C 167.04 (C=O)'teki sinyalin karbonil esterine ait olduğu düşünülmüştür.

¹H-NMR spektrumunda δ_H 3.73 (3H, *gs*) protonu ise alifatik metoksi protonu varlığını ifade etmektedir. Metoksil protonlarının HMBC spektrumunda C-1 ve ester karbonu ile etkileşim gösterdiği görülüp, metoksilin ester karbonuna bağlandığı tespit edilmiştir. Molekülün yapısı metil gallat (Gallik asit metil esteri) olarak aydınlatılmıştır.

Yapılan literatür taramasına göre bu bileşiğin *Paeonia* cinsinden daha önce saflaştırıldığı, ³⁹³⁻³⁹⁵ ancak *P. mascula* türünden ilk kez saflaştırıldığı tespit edilmiştir.

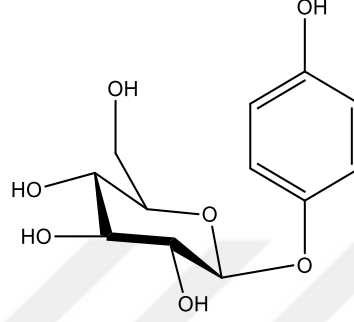


Şekil 5.2. Metil gallat'ın molekül formülü

Fenolik bileşik yapısına sahip olan PCB-4 kodlu bileşiğin beyaz renkli olduğu, İTK analizinde gün ışığında sarımsak, revelatör püskürtmeden önce UV₃₆₆ nm'de kahverengi, vanilin/sülfürik asit püskürtülüp 105 °C'de birkaç dakika ısıtılınca gri renk verdiği gözlenmiştir. ¹H-NMR spektrumunda aromatik bölgede δ_H 6.66 (2H, *d*, *J* = 8.90) ve 6.87 (2H, *d*, *J* = 8.90)'de AAXX sistemi şeklinde görülen sinyaller yapıda *p*-süstitüe aromatik halka varlığına işaret etmiştir. HMQC spektrumu incelendiğinde δ_H 6.66'daki sinyalin C-2 ve C-6 (δ_C 115.96) ile, δ_H 6.87'deki sinyalin C-3 ve C-5 ile etkileştiği gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında δ_H 6.66'da sinyal veren proton aromatik halkada bulunan H-2 ve H-6'ya, δ_H 6.87'de sinyal veren proton H-3 ve H-5'e atfedilmiştir. Dublet şeklinde görülen anomerik proton varlığından yapının monoglikozidik olduğu, etkileşim sabiti ve diğer oz sinyalleri dikkate alındığında uzun β -D-Glukoz olduğu saptanmıştır.

Oz grubuna bağlı anomerik protonun (δ_H 4.64, *d*) *J* = 7.53 etkileşme sabitine sahip olması, uzun β konfigürasyona sahip olduğunu göstermiştir. Oza ait proton sinyalleri COSY spektrumu yardımıyla yorumlanmıştır. HMQC spektrumu ile de protonların ait oldukları karbonlar tespit edilmiştir. ¹³C-NMR ve DEPT spektrumu incelendiğinde δ_C 102.19 (C-1')'de gözlenen anomer karbon sinyali ile δ_C 73.76 (C-2'), 77.36 (C-3'), 70.29 (C-4'), 77.06 (C-5'), 61.27 (C-6')'de gözlenen sinyaller uzun glukoz olduğunu

göstermiştir. Glukozun aglikona C-1'den bağlı olduğu, HMBC spektrumunda anomerik proton (H-1', δ_H 4.64, *d*) ile C-1 (δ_C 150.82) arasındaki etkileşim ile açıkça görülmüştür. Bu bilgiler doğrultusunda molekülün yapısı **arbutin** olarak tespit edilmiştir. Yapılan literatür taramasına göre bu bileşiğin *Polygonum* cinsinden daha önce saflaştırıldığı,⁵¹¹ ⁵¹² ancak *P. cognatum* türünden ilk kez saflaştırıldığı tespit edilmiştir.



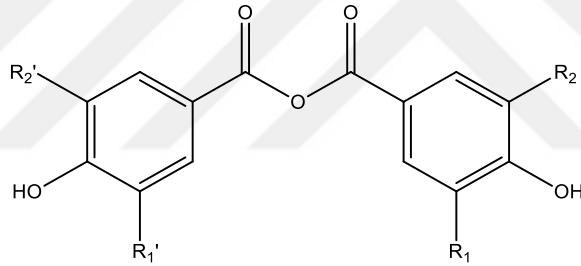
Şekil 5.3. Arbutin'in molekül formülü

Fenolik asit anhidrit yapısına sahip olan PCE-5 kodlu bileşik, beyaz renkli kristal yapıya sahip olup, İTK analizinden sonra bakıldığında; gün ışığında sarımsak, UV₃₆₆ nm'de koyu kırmızı, vanilin/sülfürik asit püskürtülüp 105 °C'de birkaç dakika ısıtılınca koyu bordo renk vermektedir. ¹H-NMR spektrumunda aromatik bölgede δ_H 8.62 (2H, *d*, *J* = 8.64) ve 7.65 (2H, *d*, *J* = 8.60)'te AAXX sistemi şeklinde görülen sinyaller yapıda *p*-sübstitüe aromatik halka varlığını işaret etmektedir. HMQC spektrumu yardımıyla δ_H 8.62'deki sinyallerin δ_C 132.83 (C-2, C-6) ile, δ_H 7.65'teki sinyallerin δ_C 116.40 (C-3, C-5) ile etkileştiği görülmüştür. Aromatik halkada C-4 konumunda serbest hidroksil grubu bulunması nedeniyle bu karbona ait sinyal halkadaki diğer karbon sinyallerine göre daha aşağı alanda gözlenmiştir. ¹³C-NMR spektrumunda δ_C 168.52 (C=O)'de gözlenen karbon rezonansı bileşiğin ester karbonili taşıdığına işaret etmektedir. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumlarında yukarıda verilen bulgulara göre tespit edilen *p*-OH-benzoil grubunun

esterleşeceği farklı bir gruba ait pikler bulunmadığı için, piklerin uzunluğu da dikkate alındığında bu grubun kendisiyle esterleştiği düşünülmüştür.

Elde edilen spektroskopik bulgular ve literatür eşliğinde PCE-5 kodlu bileşiğin yapısı *p*-hidroksibenzoik asit anhidrit olarak saptamıştır. PCE-6 ve PCE-7 kodlu bileşiklerin de 1D- ve 2D-NMR'dan elde edilen spektroskopik verileri incelendiğinde fenolik asit anhidrit yapısına sahip oldukları görülmüştür. Yapılan literatür taramalarında *Polygonum* ve *Paeonia* türlerinden gallik asit, vanilik asit ve *p*-hidroksi benzoik asitin izole edildiği tespit edilmiş olmasına rağmen,^{49-51, 54, 173} *p*-hidroksibenzoik asit anhidrit⁵¹⁹ ve vanilik asit anhidrit⁵¹⁹ molekülleri doğadan, gallik asit anhidrit ise *Polygonum* ve *Paeonia* türlerinden ilk kez saflaştırılmıştır.⁵⁰⁴

Tablo 5.3. Fenolik asit anhidrit iskeletine sahip olan bileşiklerin yapısı



		R ₁	R ₂	R ₁ '	R ₂ '
PCE-5	<i>p</i> -Hidroksibenzoik asit anhidrit	H	H	H	H
PCE-6	Vanilik asit anhidrit	OCH ₃	H	OCH ₃	H
PCE-7 ve PMB-3	Gallik asit anhidrit	OH	OH	OH	OH

Saflaştırılan bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldıktan sonra, ekstreler üzerinde yapılmış *in vitro* antidiyabetik aktivite testi bu bileşiklere de uygulanmıştır.

Flavonoitlerin α -glukozidaz enzimi üzerine inhibisyon etkileri için gerekli olan yapı-aktivite ilişkisini inceleyen bir çalışmada, A-halkasının C-5'indeki hidroksilasyonun, α -glukozidaz inhibisyonunu düşürdüğü; flavonollerin B halkası üzerindeki hidroksilasyonun α -glukozidaz inhibisyonunu artırdığı ve C-4', C-3'/4' ve C-3'/4'/5' konumlarından her bir hidroksilasyonda etkinin sırayla giderek arttığı; C halkasının C-3 konumundaki hidroksilasyonun α -glukozidaz inhibisyonunu artırdığı görülmüştür. A halkasının C-7 ve C halkasının C-3 konumundan glikozilasyonu ise α -glukozidaz inhibisyon etkiyi azaltmıştır.⁵¹³

P. cognatum türünden izole edilen tüm bileşiklerin akarboza kıyasla α -glukozidaz enzim inhibisyonları değerlendirildiğinde, 44.59 $\mu\text{g/mL}$ IC_{50} değeriyle PCB-1 kodlu bileşiğin 3651.19 $\mu\text{g/mL}$ IC_{50} değerine sahip olan akarbozdan çok daha etkili olduğu, PCE-2 kodlu karışımın (kersetin-3-O- β -D-glukopiranozit ve kersetin-3-O- β -D-galaktopiranozit) 47.92 $\mu\text{g/mL}$, PCE-1 kodlu bileşiğin 52.03 $\mu\text{g/mL}$ ve PCE-6 kodlu bileşiğin 164.78 $\mu\text{g/mL}$ IC_{50} değerlerine sahip oldukları tespit edilmiştir.

Saflaştırılan moleküller arasında α -glukozidaz enzimini flavonol ve fenolik asit anhidrit yapısına sahip olan bileşiklerin inhibe ettiği tespit edilmiştir. En yüksek etkinin ise fenolik asit anhidritlere nazaran flavonol iskeletine sahip olan bileşiklerde olduğu gözlenmiştir. Agus ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışma da bu sonuçları desteklemektedir.⁵¹⁴ Elde ettiğimiz saf maddelerden kersetin aglikonuna sahip olan; PCB-1, PCB-2, PCE-1 ve PCE-2 kodlu bileşikler arasından en yüksek aktiviteyi 44.59 $\mu\text{g/mL}$ IC_{50} değeriyle PCB-1 (kersetin) kodlu bileşiğin sergilediği gözlenmiştir. En yüksek aktivitenin kersetinde çıkması; C halkasının C-3 konumundan glikozilasyonunun α -glukozidaz inhibisyon etkisini azaltmasına atfedilmiştir.⁵¹³

İzole edilen bileşiklerden kemferol aglikonuna sahip olan PCE-4 kodlu bileşiğin etki göstermemesi flavonollerin B halkası üzerindeki C-4', C-3'/4' ve C-3'/4'/5'

konumlarından her bir hidroksilasyonda etkinin sırayla giderek arttığı ve C halkasının C-3 konumundan glikozilasyonun α -glukozidaz inhibisyon etkisini azaltmasına bağlanmıştır.⁵¹³

Yapılan araştırmalarda glukoz çekirdeği üzerinde galloil biriminin bulunmasının inhibitör etkiyi artırdığı görülmüştür. Galloil glukozların α -glukozidaza karşı inhibisyon mekanizması tanen-protein etkileşimi üzerinden olmaktadır. Bu bileşikler enzimin konfigürasyonunu değiştirerek enzim aktivitesini azaltmaktadır.^{515, 516} *P. mascula* türünden izole edilen PME 1-5, PMB 1-3 bileşiklerinin akarboza kıyasla α -glukozidaz enzim inhibisyonları değerlendirildiğinde, en yüksek aktiviteyi 1.47 $\mu\text{g/mL}$ IC_{50} değeriyle PME-1 kodlu bileşik göstermiştir. Bir veya daha fazla galloil grubu içeren glukoz çekirdeği, reseptör hedefiyle etkileşime girmek ve onu uyarmak için gereklidir. Buna ek olarak glukoz çekirdeğine bağlı olan galloil grubu arttıkça aktivite de artmaktadır. Bu durum, PME-2 ve PMB-1 kodlu metil gallat bileşiğinin inaktif, PMB-2 kodlu 1-galloil- β -D-glukoz bileşiğinin aktivitesinin ($\text{IC}_{50} = 49.92 \mu\text{g/mL}$) PME-1'e kıyasla daha düşük olmasını açıklamaktadır.^{517, 518}

Flavonol yapısına sahip olan PME-3 ($\text{IC}_{50} = 44.60 \mu\text{g/mL}$), PME-4 ($\text{IC}_{50} = 43.67 \mu\text{g/mL}$), PME-5 ($\text{IC}_{50} = 100.99 \mu\text{g/mL}$) kodlu bileşiklerin gallo tanenlere nispeten daha düşük aktivite sergilemesi, tanenlerin proteinlere bağlanma kabiliyetlerinin daha yüksek olması ve sindirim enzimlerini inhibe edebilmesiyle açıklanmaktadır.⁵¹⁹ Özbek ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışma da bu sonucu desteklemektedir.⁵⁰⁵

Mirsetin, kersetin ve kemferol bileşiklerinin α -glukozidaz inhibitör etkilerinin sırasıyla azalması, flavonollerin B halkası üzerindeki C-4', C-3'/4' ve C-3'/4'/5' konumlarından her bir hidroksilasyonda etkinin sırayla giderek artmasına atfedilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışması kapsamında halk arasında diyabet hastalığına karşı kullanılan *Polygonum cognatum* Meissn. ve *Paeonia mascula* L. türlerinin herbalarından hazırlanan farklı polariteye sahip 12 ekstrenin *in vitro/in vivo* antidiyabetik ve *in vivo* antioksidan özellikleri incelenmiştir. Araştırmamız, geleneksel tedavide kullanılan bitkilerin bilimsel olarak değerlendirilmesi, etkiden sorumlu bileşiklerin saflaştırılması ve etkili bileşiklerin *in vitro* olarak etki mekanizmasının belirlenmesi bakımından diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. Her iki bitkinin de etil asetat ve *n*-butanol ekstrelerinin akarboz ile karşılaştırıldığında, yüksek α -glukozidaz enzim inhibisyonu sergiledikleri ve kan glukoz seviyelerini *in vivo* olarak sağlıklı grubun değerlerine yaklaştırdıkları görülmüştür. Yine *in vivo* çalışmalarda her iki bitkinin etil asetat ve *n*-butanol ekstreleri STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda hem oksidatif hasarı önlemiş hem de karaciğerde oluşan hasarı sağlıklı grubun değerlerine çok yaklaştırmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda çeşitli kromatografik yöntemler kullanılarak etkili ekstrelerden saflaştırma çalışmaları yapılmış olup, *P. cognatum*'un etkili ekstrelerinden 11 bileşik, *P. mascula*'nın etkili ekstrelerinden 8 bileşik elde edilmiştir. İzole edilen ve yapısı aydınlatılan bileşikler üzerinde de *in vitro* α -glukozidaz enzim inhibisyonu testi yapılmış ve çoğu bileşik belirgin α -glukozidaz enzim inhibisyonu göstermiştir. Bu bileşiklerden *P. cognatum* türü için kersetin bileşiği, *P. mascula* türü için 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloil- β -D-glukoz bileşiği α -glukozidaz enzim inhibitörü olan akarbozdan çok daha yüksek etki göstermiştir.

Çalışmamızda elde edilen veriler; *Polygonum* ve *Paeonia* türlerinin kimyasal içerikleri, kemotaksonomileri ve biyolojik aktiviteleri bakımından yapılacak olan araştırmalara yol göstererek katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Farnsworth N, Akerev O, Bingel AS. Medicinal herbs. *The Bulletin of WHO*, 1985, 63: 9865-9871.
2. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020, 1. Baskı, 2014: 14-32.
3. King H, Aubert R, Herman W. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998, 21: 1413-1417.
4. Wild S, Roglic, G, Green, A, Sicree, R. Global prevalence of diabetes. *Diabetes care*, 2004, 27.
5. Sreedharan J, Muttappallymyalil J, Sharbatti S, Hassoun S, Safadi R, Abderahman I, Hameed WA, Ibrahim AM, Takana MT, Fouda AM. Incidence of type 2 diabetes mellitus among Emirati residents in Ajman, United Arab Emirates. *Korean J Fam Med*, 2015, 36: 253.
6. Dünya Sağlık Örgütü. Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Önlenmesi ve Kontrolüne İlişkin Eylem Planı 2013-2020, 1. Baskı, 2013: 13-70.
7. Ozbek H, Ceylan E, Kara M, Ozgokce F, Koyuncu M. Hypoglycemic effect of *Rheum ribes* roots in alloxan induced diabetic and normal mice. *Scand J Lab Anim Sci*, 2004, 31: 113-115.
8. Al Azzawie HF, Alhamdani MS. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci*, 2006, 78: 1371-1377.
9. Jakus V. The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease. *Bratisl Lek Listy*, 2000, 101: 541-551.
10. Maritim A, Sanders A, Watkins Lii J. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*, 2003, 17: 24-38.

11. Arıtuluk ZC, Ezer N. Halk arasında diyabete karşı kullanılan bitkiler Türkiye-II. *Hacettepe Univ Eczacı Fak Derg*, 2012: 179-208.
12. Baytop T. *Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi: Geçmişte ve Bugün*. 1 Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1999: 275-280.
13. Tuzlacı E, Doğan A. Turkish folk medicinal plants, IX: Ovac. *Marmara Pharm J*, 2010, 14: 136-143.
14. Yıldırım A, Mavi A, Kara AA. Antioxidant and antimicrobial activities of *Polygonum cognatum* Meissn. extracts. *J Sci Food Agric*, 2003, 83: 64-69.
15. Pekdemir S, Çiftci M, Karatepe M. Elazığ'da yetişen *Polygonum cognatum* Meissn. (madımak) bitki ekstraktlarının *in vitro* biyolojik aktiviteleri ve bazı fitokimyasal bileşenlerinin belirlenmesi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2020: 368-378.
16. Dereli FTG, İlhan M, Kozan E, Akkol EK. Effective eradication of pinworms (*Syphacia obvelata* and *Aspicularis tetraptera*) with *Polygonum cognatum* Meissn. *Exp Parasitol*, 2019, 196: 63-67.
17. Onay E. Diyabetik Ratlarda Madımak (*Polygonum cognatum* Meissn.) Etanol Ekstraktının Bazı Biyokimyasal Parametreler ve Histopatolojik Değişimler Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Biyokimyası Anabilimdalı. Yüksek Lisans Tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2019.
18. Güner A, Aslan S, Ekim T, Vural M, Babaç MT. *Paeonia*. İçinde: Güner A (ed). *Türkiye bitkileri listesi:(damarlı bitkiler)*, 1 Baskı. İstanbul, Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi Yayınları, 2012: 185-186.
19. Davis PH, Cullen J. Paeoniaceae L. In: Davis PH (editör). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, 1st ed. Edinburgh, Edinburgh University Press, 1965: 532-534.

20. Yaylı N, Yaşar A, Yaylı N, Albay M, Coşkunçelebi K. Essential oil analysis and antimicrobial activity of *Paeonia mascula* from Turkey. *Nat. Prod. Commun*, 2008, 3: 1958-1968.
21. Nouredine B. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of *Paeonia mascula* extract. *J Pharm Pharmacogn Res*, 2018, 6: 81-88.
22. Nouioua W. Ecologie, Chorologie et Phytochimie et Activité Biologique D'une Paeoniaceae Endémique Algérienne *Paeonia mascula* (L.) Mill. Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Bölümü. Doktora Tezi, Setif: Ferhat Abbas University, 2018.
23. Boka V, Chaita E, Stathopoulou K, Benaki D, Sani M, Schäfer H, Spraul M, Aligiannis N, Mikros E, Skaltsounis A. Combination of FCPC and NMR for the activity-guided isolation of skin whitening natural agents. *Planta Medica*, 2016, 82: P40.
24. Sevim D, Senol FS, Gulpinar AR, Orhan IE, Kaya E, Kartal M, Sener B. Discovery of potent *in vitro* neuroprotective effect of the seed extracts from seven *Paeonia* L. (peony) taxa and their fatty acid composition. *Ind Crops Prod*, 2013, 49: 240-246.
25. Freeman C, Reveal J. *Polygonaceae. Vol. 5. Flora of North America.* 2 Baskı. Oxford, Oxford University Press, 2005: 216-221.
26. Özer Z, Önen H, Tursun N, Uygur FN. *Tokat'ın Bazı Önemli Yabancı Otları (Tanımları ve Kimyasal Savaşimleri).* 4 Baskı. Tokat, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Ziraat Fakültesi Yayınları, 1999: 125-127
27. Coode MJE, Davis, PH. Polygonacea L. In: Davis PH (ed). *Flora of Turkey and the East Aegean Island*, Edinburgh, Edinburgh University Press, 1967: 266-281.
28. Özhatay N. *Polygonum* L. In: Davis PH (ed). *Flora of Turkey and the East Aegean Island, Supplement 2*, 1st ed. Edinburg, Edinburg press, 2000: 54-56

29. Tan K. *Polygonaceae*. In: Davis PH (ed). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Supplement 1*, 1st ed. Edinburg, Edinburg press, 1988: 84-86.
30. Türkiye Bitkileri Veri Servisi (TÜBİVES). *Polygonum cognatum* Meisnn. <http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=karsilastir>. 6 Nisan 2021.
31. Türkiye Bitkileri Veri Servisi (TÜBİVES). *Paeonia mascula* L. <http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa>. 6 Nisan 2021.
32. Ozhatay, N. *Paeoniaeceae*. In: Davis PH (ed). *Flora of Turkey and the East Aegean Island, Supplement 2*, 1st ed. Edinburg, Edinburg press, 2000: 355.
33. Davis PH, Cullen J. *Paeoniaceae* L. In: Davis PH (editör). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, 1st (ed). Edinburgh, Edinburgh University Press, 1965: 532-534.
34. Tan K. *Paeoniaceae*. In: Davis PH (ed). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, 1st ed.. Edinburgh, Edinburgh press, 1988: 22-23.
35. Leu YL, Hwang TL, Hu JW, Fang JY. Anthraquinones from *Polygonum cuspidatum* as tyrosinase inhibitors for dermal use. *Phytother Res*, 2008, 22: 552-556.
36. Shan B, Cai YZ, Brooks JD, Corke H. Antibacterial properties of *Polygonum cuspidatum* roots and their major bioactive constituents. *Food Chem*, 2008, 109: 530-537.
37. Chu X, Sun A, Liu R. Preparative isolation and purification of five compounds from the Chinese medicinal herb *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc by high speed counter current chromatography. *J Chromatogr A*, 2005, 1097: 33-39.
38. Xiang M, Su H, Hu J, Yan Y. Isolation, identification and determination of methyl caffeate, ethyl caffeate and other phenolic compounds from *Polygonum amplexicaule* var. *sinense*. *Med Plan Res*, 2011, 5: 1685.

39. Kim HK, Choi YH, Choi JS, Choi SU, Kim YS, Lee KR, Kim YK, Ryu SY. A new stilbene glucoside gallate from the roots of *Polygonum multiflorum*. *Arch Pharm Res*, 2008, 31: 1225.
40. Yao S, Li Y, Kong L. Preparative isolation and purification of chemical constituents from the root of *Polygonum multiflorum* by high speed counter current chromatography. *J Chromatogr A*, 2006, 1115: 64-71.
41. Wang W, He Y, Lin P, Li Y, Sun R, Gu W, Yu J, Zhao R. *In vitro* effects of active components of *Polygonum Multiflorum* Radix on enzymes involved in the lipid metabolism. *J Ethnopharmacology*, 2014, 153: 763-770.
42. Choi SG, Kim J, Sung ND, Son KH, Cheon HG, Kim KR, Kwon BM. Anthraquinones, Cdc25B phosphatase inhibitors, isolated from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb. *Nat Prod Res*, 2007, 21: 487-493.
43. Lin HW, Sun MX, Wang YH, Yang LM, Yang YR, Huang N, Xuan LJ, Xu YM, Bai DL, Zheng YT. Anti-HIV activities of the compounds isolated from *Polygonum cuspidatum* and *Polygonum multiflorum*. *Planta medica*, 2010, 76: 889-892.
44. Moradi F, Yassa N, Zimmermann S, Saeidnia S, Hadjiakhoondi A, Ebrahimi SN, Hamburger M. Cinnamoylphenethyl amides from *Polygonum hyrcanicum* possess anti-trypanosomal activity. *Nat Prod Comm*, 2012, 7: 19345-19356.
45. Takasaki M, Konoshima T, Kuroki S, Tokuda H, Nishino H. Cancer chemopreventive activity of phenylpropanoid esters of sucrose, vanicoside B and lapathoside A, from *Polygonum lapathifolium*. *Cancer Lett*, 2001, 173: 133-138.
46. Brown LL, Larson SR, Sneden AT. Vanicosides C-F, new phenylpropanoid glycosides from *Polygonum pensylvanicum*. *J Nat Prod*, 1998, 61: 762-766.

47. Kawai Y, Kumagai H, Kurihara H, Yamazaki K, Sawano R, Inoue N. β -Glucosidase inhibitory activities of phenylpropanoid glycosides, vanicoside A and B from *Polygonum sachalinense* rhizome. *Fitoterapia*, 2006, 77: 456-459.
48. Fukuyama Y, Sato T, Miura I, Asakawa Y, Takemoto T. Hydropiperoside, a novel coumaryl glycoside from the root of *Polygonum hydropiper*. *Phytochemistry*, 1983, 22: 549-552.
49. Ulubelen A, Tan N, Ucer M. Flavonoids from *Polygonum cognatum*. *Fitoterapia*, 1992, 63: 87.
50. Nugroho A, Kim EJ, Choi JS, Park HJ. Simultaneous quantification and peroxynitrite-scavenging activities of flavonoids in *Polygonum aviculare* L. herb. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 89: 93-98.
51. Intisar A, Zhang L, Luo H, Kiazolu JB, Zhang R, Zhang W. Anticancer constituents and cytotoxic activity of methanol-water extract of *Polygonum bistorta* L. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10: 53-59.
52. Li X, Yu M, Meng D, Li Z, Zhang L. A new chromone glycoside from *Polygonum capitatum*. *Fitoterapia*, 2007, 78: 506-509.
53. Wang KJ, Zhang YJ, Yang CR. Antioxidant phenolic compounds from rhizomes of *Polygonum paleaceum*. *J Ethnopharmacology*, 2005, 96: 483-487.
54. Huang J, Hou PY, Wu LJ, Gao HY. Isolation and identification of chemical constituents from whole plant of *Polygonum hydropiper* L. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2012, 1: 122-125.
55. Peng ZF, Strack D, Baumert A, Subramaniam R, Goh NK, Chia TF, Tan SN, Chia LS. Antioxidant flavonoids from leaves of *Polygonum hydropiper* L. *Phytochemistry*, 2003, 62: 219-228.

56. Dawidar A, Abdel M, Naggar M, Mostafa M. Isolation and characterization of *Polygonum equisetiforme* flavonoids and their acaricidal activity against *Tetranychus urticae* Koch. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 2014, 5: 140-148.
57. Kaur R, Dhari J, Sharma OP, Gupta G, Kharb V. Role of fungal enzymes in polymer degradation: A mini review. *Res J Pharm*, 2012, 5: 1694-1711.
58. Demirezer LÖ, KuruüzümUz A, Guvenalp Z, Süleyman H. Bioguided Fractionation of *Polygonum alpinum* and Isolation and Structure Elucidation of Active Compounds. *Pharm Biol*, 2006, 44: 462-466.
59. Midiwo JO, Omoto FM, Yenesew A, Akala HM, Wangui J, Liyala P, Wasunna C, Waters NC. The first 9-hydroxyhomoisoflavanone, and antiplasmodial chalcones, from the aerial exudates of *Polygonum senegalense*. *Arkivoc*, 2007, 9: 21-27.
60. Liu X, Hua H, Liu J, Chen F, Wu L. A new tannin related compound from the rhizome of *Polygonum bistorta* L. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8: 299-302.
61. Li Y, He X, Liu Z, Huang Y, Lan Y, Wang A, Wang Y. Chemical constituents of flowers from *Polygonum orientale*. *China journal of Chinese materia medica*, 2009, 34: 2613-2615.
62. Midiwo JO, Gikonyo N, Wanjau D, Matasi J, Waterman P. Flavonoids of *Polygonum senegalense* Meisn. Part II: More surface and internal tissue flavonoid aglycones. *Bull Chem Soc Ethiop*, 1992, 6.
63. Granica S, Czerwińska ME, Żyżyńska Granica B, Kiss AK. Antioxidant and anti-inflammatory flavonol glucuronides from *Polygonum aviculare* L. *Fitoterapia*, 2013, 91: 180-188.
64. Li Y, Li C, He X, Liao S, Lan Y, Wang A, Wang Y. Chemical constituents in herb of *Polygonum orientale* II. *China journal of Chinese materia medica*, 2011, 36: 458-461.

65. Smolarz H, Budzianowski J, Bogucka A, Kocki J, Mendyk E. Flavonoid glucuronides with anti-leukaemic activity from *Polygonum amphibium* L. *Phytochem Anal*, 2008, 19: 506-513.
66. Zhang RL SX, Li WX, Wu LJ, Huang J, Sun BH. Isolation and identification of chemical constituents of *Polygonum perfoliatum* L. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2008: 2.
67. Datta B, Datta S, Khan T, Kundu J, Rashid M, Nahar L, Sarker S. Anti cholinergic, cytotoxic and anti-HIV-1 activities of sesquiterpenes and a flavonoid glycoside from the aerial parts of *Polygonum viscosum*. *Pharm Biol*, 2004, 42: 18-23.
68. Datta BK, Datta SK, Rashid MA, Nash RJ, Sarker SD. A sesquiterpene acid and flavonoids from *Polygonum viscosum*. *Phytochemistry*, 2000, 54: 201-205.
69. Derita M, Zacchino S. Chemotaxonomic importance of sesquiterpenes and flavonoids in five argentinian species of *Polygonum* genus. *J Essent Oil Res*, 2011, 23: 11-14.
70. Kimura H, Tokuyama S, Ishihara T, Ogawa S, Yokota K. Identification of new flavonol O-glycosides from indigo (*Polygonum tinctorium* Lour.) leaves and their inhibitory activity against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 108: 102-112.
71. Wei Y, Chen X, Jiang X, Ma Z, Xiao J. Determination of taxifolin in *Polygonum orientale* and study on its antioxidant activity. *J Food Compost Anal*, 2009, 22: 154-157.
72. Datta B, Rashid M, Kundu J, Rouf A, Sarker S, Datta S. Isolation and structure elucidation of viscoazucine, a novel sesquiterpene from *Polygonum viscosum*. *Pharmazie*, 2001, 56: 578-579.

73. Dzoyem JP, Nkuete AH, Kuete V, Tala MF, Wabo HK, Guru SK, Rajput VS, Sharma A, Tane P, Khan IA. Cytotoxicity and antimicrobial activity of the methanol extract and compounds from *Polygonum limbatum*. *Planta medica*, 2012, 78: 787-792.
74. López SN, Sierra MG, Gattuso SJ, Furlán RL, Zacchino SA. An unusual homoisoflavanone and a structurally related dihydrochalcone from *Polygonum ferrugineum* (Polygonaceae). *Phytochemistry*, 2006, 67: 2152-2158.
75. Mazid MA, Datta BK, Nahar L, Bashar SK, Bachar SC, Sarker SD. Phytochemical Studies on *Polygonum barbatum* var. *barbata* (Polygonaceae). *Rec Nat Prod*, 2011, 5: 143.
76. Wang DG, Liu WY, Chen GT. A simple method for the isolation and purification of resveratrol from *Polygonum cuspidatum*. *J Pharm Anal*, 2013, 3: 241-247.
77. Chen CK, Pace Asciak CR. Vasorelaxing activity of resveratrol and quercetin in isolated rat aorta. *Gen Pharmacol: The Vascular System*, 1996, 27: 363-366.
78. Vastano BC, Chen Y, Zhu N, Ho CT, Zhou Z, Rosen RT. Isolation and Identification of Stilbenes in Two Varieties of *Polygonum cuspidatum*. *J Agric Food Chem*, 2000, 48: 253-256.
79. Xing WW, Wu JZ, Jia M, Du J, Zhang H, Qin LP. Effects of polydatin from *Polygonum cuspidatum* on lipid profile in hyperlipidemic rabbits. *Biomed Pharmacother*, 2009, 63: 457-462.
80. Jeong ET, Jin MH, Kim MS, Chang YH, Park SG. Inhibition of melanogenesis by piceid isolated from *Polygonum cuspidatum*. *Arch Pharm Res*, 2010, 33: 1331-1338.
81. Nonaka GI, Miwa N, Nishioka I. Stilbene glycoside gallates and proanthocyanidins from *Polygonum multiflorum*. *Phytochemistry*, 1982, 21: 429-432.

82. Zhang Y, Shen J, Xu J, Xiao J, Wang J. Inhibitory effects of 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside on experimental inflammation and cyclooxygenase 2 activity. *J Asian Nat Prod Res*, 2007, 9: 355-363.
83. Yaacob KB. Essential Oil of *Polygonum minus* Huds. *J Essent Oil Res*, 1990, 2: 167-172.
84. Baharum SN, Bunawan H, Ghani MaA, Mustapha WAW, Noor NM. Analysis of the chemical composition of the essential oil of *Polygonum minus* Huds. using two dimensional gas chromatography time of flight mass spectrometry (GC-TOF MS). *Molecules*, 2010, 15: 7006-7015.
85. Ullah H, Wilfred CD, Shaharun MS. Comparative assessment of various extraction approaches for the isolation of essential oil from *Polygonum minus* using ionic liquids. *J King Saud Univ Sci*, 2019, 31: 230-239.
86. Ahmad R, Baharum SN, Bunawan H, Lee M, Mohd N, Rohani ER, Ilias N, Zin NM. Volatile profiling of aromatic traditional medicinal plant, *Polygonum minus* in different tissues and its biological activities. *Molecules*, 2014, 19: 19220-19242.
87. Iskender NY, Güleç CA, Yücel M, Sinek K, Yayli N. Analysis of the essential oil from the flower of *Polygonum bistorta* L. subsp. *carneum* (Koch.). *Asian J Chem*, 2011, 23: 1940-1942.
88. Intisar A, Zhang L, Luo H, Zhang R, Wu Z, Zhang W. Difference in essential oil composition of rhizome of *Polygonum bistorta* L. from different Asian regions and evaluation of its antibacterial activity. *J Essent Oil-Bear Plants*, 2012, 15: 964-971.
89. Cecotti R, Carpana E, Falchero L, Paoletti R, Tava A. Determination of the volatile fraction of *Polygonum bistorta* L. at different growing stages and evaluation of its antimicrobial activity against two major honeybee (*Apis mellifera*) pathogens. *Chem Biodivers*, 2012, 9: 359-369.

90. Tian G, Liu C, Lai P. Study on volatile components and antimicrobial activity of the essential oil from the flower of *Polygonum amplexicaule*. *Lishizhen Med Materia Medica Res*, 2008, 7: 985-996.
91. Meixian X, Hanwen S. Preferred process of volatile oil extracting and including from the leaf of *Polygonum Amplexicaule*. *J Huazhong Univ Sci Technol*, 2013, 52: 576-584.
92. Kim YS, Hwang CS, Shin DH. Volatile constituents from the leaves of *Polygonum cuspidatum* and their antibacterial activities. *Food Microbiol*, 2005, 22: 139-144.
93. Maheswaran R, Ignacimuthu S. Effect of *Polygonum hydropiper* L. against dengue vector mosquito *Aedes albopictus* L. *Parasitol Res*, 2014, 113: 3143-3150.
94. Ayaz M, Junaid M, Ullah F, Sadiq A, Shahid M, Ahmad W, Ullah I, Ahmad A, Syed NH. GC-MS analysis and gastroprotective evaluations of crude extracts, isolated saponins, and essential oil from *Polygonum hydropiper* L. *Front Chem*, 2017, 5: 58.
95. Maheswaran R, Ignacimuthu S. Bioefficacy of essential oil from *Polygonum hydropiper* L. against mosquitoes, *Anopheles stephensi* and *Culex quinquefasciatus*. *Ecotoxico. Environ Saf*, 2013, 97: 26-31.
96. Hunter MV, Brophy JJ, Ralph BJ, Bienvenu FE. Composition of *Polygonum odoratum* Lour. from southern Australia. *J Essent Oil Res*, 1997, 9: 603-604.
97. Starkenmann C, Luca L, Niclass Y, Praz E, Roguet D. Comparison of volatile constituents of *Persicaria odorata* (Lour.) Sojak (*Polygonum odoratum* Lour.) and *Persicaria hydropiper* L. Spach (*Polygonum hydropiper* L.). *J Agric Food Chem*, 2006, 54: 3067-3071.
98. Chen F, Jia J, Zhang Q, Yang L, Gu H. Isolation of essential oil from the leaves of *Polygonum viscosum* Buch-ham. using microwave-assisted enzyme pretreatment

- followed by microwave hydrodistillation concatenated with liquid–liquid extraction. *Ind Crops Prod*, 2018, 112: 327-341.
99. Ai W, Yu L, Li X. Optimization of salting out-steam distillation technology for essential oil extraction from *Polygonum viscosum* Buch.-Ham. *China Condiment*, 2016, 41: 74-76.
 100. Tsai PL, Wang JP, Chang CW, Kuo SC, Chao PDL. Constituents and bioactive principles of *Polygonum chinensis*. *Phytochemistry*, 1998, 49: 1663-1666.
 101. Duwiejua M, Zeitlin IJ, Gray AI, Waterman PG. The antiinflammatory compounds of *Polygonum bistorta*: Isolation and characterisation. *Planta medica*, 1999, 65: 371-374.
 102. Mazid AM, Nahar L, Datta BK, Bashir KS, Sarker SD. Potential antitumor activity of two *Polygonum* species. *Arch Biol Sci*, 2011, 63: 465-468.
 103. Yılar M. *Polygonum cognatum* Meissn. (madımak)'in Allelopatik Potansiyelinin Belirlenmesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Bitki Koruma Ana Bilim Dalı. Tokat: Gaziosmanpaşa Üniversitesi, 2007.
 104. Baytop T. *Polygonum cognatum*, İçinde: Baytop T (editör). *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü*, 3. Baskı. Ankara, TDK yayınları, 1997:199
 105. Özçelik H, Balabanlı CJ In *Burdur ilinin tıbbi ve aromatik bitkileri.*, Burdur Sempozyumu, Burdur, Gökay Y, Şevkiye K, (editörler). Burdur, 2005; 1127-1136.
 106. Akçin ÖE, Akçin Y, Akbulut MK. *Polygonum cognatum* Meissn. Polygonaceae türünün etnobotanik ve anatomik özellikleri. *Biyolojik Çeşitlilik ve Koruma*, 2014, 7: 117-121.
 107. Özgen U, Kaya Y, Houghton P. Folk medicines in the villages of Ilıca District (Erzurum, Turkey). *Turk J Biol*, 2012, 36: 93-106.

108. Saha A, Chowdhury K, Bachar SC, Roy SC, Kundu JK. Antiinflammatory, analgesic and diuretic activity of *Polygonum lanatum* Roxb. *Pak J Pharm Sci*, 2005, 18: 13-18.
109. Mazid MA, Datta BK, Bachar SC, Bashar SK, Nahar L, Sarker SD. Analgesic and antiinflammatory activities of *Polygonum stagninum*. *Pharm Biol*, 2010, 48: 770-774.
110. Rahman E, Goni S, Rahman M, Ahmed M. Antinociceptive activity of *Polygonum hydropiper*. *Fitoterapia*, 2002, 73: 704-706.
111. Mazid MA, Datta BK, Nahar L, Bashar S, Bachar SC, Sarker SD. Antinociceptive, antiinflammatory and diuretic properties of *Polygonum barbatum* Hara var. *barbata*. *Rev Bras Farmacogn*, 2009, 19: 749-754.
112. Moradi F, Asghari B, Saeidnia S, Ajani Y, Mirjani M, Malmir M, Bazaz RD, Hadjiakhoondi A, Salehi P, Hamburger M. *In vitro* α -glucosidase inhibitory activity of phenolic constituents from aerial parts of *Polygonum hyrcanicum*. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, 20: 37.
113. Chen BQ, Li CQ, Chang X, Kang WY. Inhibitory activity of *Polygonum capitatum* to α -glucosidase. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2010, 8.
114. Nizar K, Mishra S, Singh P, Kumar V. Antidepressant activity and brain neurotransmitters study of *Polygonum glabrum* Willd. in rodents. *Journal of Herbal Medicine Toxicology*, 2007, 1: 73-79.
115. Bulbul L, Sushanta SM, Uddin MJ, Tanni S. Phytochemical and pharmacological evaluations of *Polygonum lapathifolium* stem extract for anthelmintic and antiemetic activity. *Int Curr Pharm J*, 2013, 2: 57-62.

116. Muddathir A, Balansard G, Timon P, Babadjamian A, Yagoub A, Julien M. Anthelmintic properties of *Polygonum glabrum*. *J Pharm Pharmacol*, 1987, 39: 296-300.
117. Park CS, Lee YC, Kim JD, Kim HM, Kim CH. Inhibitory effects of *Polygonum cuspidatum* water extract (PCWE) and its component resveratrol on acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase activity for cholesteryl ester synthesis in HepG2 cells. *Vasc Pharmacol*, 2004, 40: 279-284.
118. Chang JS, Liu HW, Wang KC, Chen MC, Chiang LC, Hua YC, Lin CC. Ethanol extract of *Polygonum cuspidatum* inhibits hepatitis B virus in a stable HBV-producing cell line. *Antiviral Res*, 2005, 66: 29-34.
119. Zhong Y, Yoshinaka Y, Takeda T, Shimizu N, Yoshizaki S, Inagaki Y, Matsuda S, Honda G, Fujii N, Yamamoto N. Highly potent anti-HIV-1 activity isolated from fermented *Polygonum tinctorium* Aiton. *Antiviral Res*, 2005, 66: 119-128.
120. Kott V, Barbini L, Cruanes M, de D Munoz J, Vivot E, Cruaños J, Martino V, Ferraro G, Cavallaro L, Campos R. Antiviral activity in Argentine medicinal plants. *J Ethnopharmacol*, 1998, 64: 79-84.
121. Brandão GC, Kroon EG, Duarte MGR, Braga FC, Souza Filho JD, Oliveira AB. Antimicrobial, antiviral and cytotoxic activity of extracts and constituents from *Polygonum spectabile* Mart. *Phytomedicine*, 2010, 17: 926-929.
122. Smolarz HD, Skwarek T. The investigation into the interferon-like activity of *Polygonum* L. genus. *Acta Pol Pharm*, 1999, 56: 459-462.
123. Bralley EE, Greenspan P, Hargrove JL, Wicker L, Hartle DK. Topical anti-inflammatory activity of *Polygonum cuspidatum* extract in the TPA model of mouse ear inflammation. *J Inflamm*, 2008, 5: 1.

124. Kim KW, Ha KT, Park CS, Jin UH, Chang HW, Lee IS, Kim CH. *Polygonum cuspidatum*, compared with baicalin and berberine, inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 gene expressions in RAW 264.7 macrophages. *Vasc Pharmacol*, 2007, 47: 99-107.
125. Dzoyem JP, Nkuete AH, Ngameni B, Eloff JN. Anti-inflammatory and anticholinesterase activity of six flavonoids isolated from *Polygonum* and *Dorstenia* species. *Arch Pharm Res*, 2017, 40: 1129-1134.
126. Duwiejua M, Zeitlin I, Waterman P, Gray A. Anti-inflammatory Activity of *Polygonum bistorta*, *Guaiacum officinale* and *Hamamelis virginiana* in Rats. *J Pharm Pharmacol*, 1994, 46: 286-290.
127. Ghanim H, Sia CL, Abuaysheh S, Korzeniewski K, Patnaik P, Marumganti A, Chaudhuri A, Dandona P. An antiinflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of *Polygonum cuspidatum* containing resveratrol. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: E1-E8.
128. Koochak H, Seyyednejad SM, Motamedi H. Preliminary study on the antibacterial activity of some medicinal plants of Khuzestan (Iran). *Asian Pac J Trop*, 2010, 3: 180-184.
129. Srividya A, Shalom A, Chandrasekhar R, Vijayan P, Vishnuvarthan V. Cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activity of *Polygonum chinensis* Linn. *Int J Pharm Sci Nanotech*, 2012, 4: 1569-1574.
130. Iwaki K, Koya S, Kohno K, Ushio S, Fukuda S. Antimicrobial activity of *Polygonum tinctorium* Lour. extract against oral pathogenic bacteria. *J Nat Med*, 2006, 60: 121-125.

131. Salama HM, Marraiki N. Antimicrobial activity and phytochemical analyses of *Polygonum aviculare* L. (Polygonaceae), naturally growing in Egypt. *Saudi J Biol Sci*, 2010, 17: 57-63.
132. Li L, Song X, Yin Z, Jia R, Li Z, Zhou X, Zou Y, Li L, Yin L, Yue G. The antibacterial activity and action mechanism of emodin from *Polygonum cuspidatum* against *Haemophilus parasuis* *in vitro*. *Microbiol Res*, 2016, 186: 139-145.
133. Sun H, He Y, Xiao Q, Ye R, Tian Y. Isolation, characterization, and antimicrobial activity of endophytic bacteria from *Polygonum cuspidatum*. *Afr J Microbiol Res*, 2013, 7: 1496-1504.
134. Ban SH, Kwon YR, Pandit S, Lee YS, Yi HK, Jeon JG. Effects of a bio-assay guided fraction from *Polygonum cuspidatum* root on the viability, acid production and glucosyltransferase of mutants *Streptococci*. *Fitoterapia Archives of Oral Biology*, 2010, 81: 30-34.
135. Song JH, Kim SK, Chang KW, Han SK, Yi HK, Jeon JG. *In vitro* inhibitory effects of *Polygonum cuspidatum* on bacterial viability and virulence factors of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*. *Arch Oral Biol*, 2006, 51: 1131-1140.
136. Hasan M, Das R, Khan A, Hossain M, Rahman M. The determination of antibacterial and antifungal activities of *Polygonum hydropiper* (L.) root extract. *Adv Biol Res*, 2009, 3: 53-56.
137. Haraguchi H, Matsuda R, Hashimoto K. High-performance liquid chromatographic determination of sesquiterpene dialdehydes and antifungal activity from *Polygonum hydropiper*. *J Agric Food Chem*, 1993, 41: 5-7.

138. Alves TMA, Ribeiro FL, Kloos H, Zani CL. Polygodial, the fungitoxic component from the Brazilian medicinal plant *Polygonum punctatum*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2001, 96: 831-833.
139. Liu Z, Zhuang C, Sheng S, Shao L, Zhao W, Zhao S. Overexpression of a resveratrol synthase gene (PcRS) from *Polygonum cuspidatum* in transgenic *Arabidopsis* causes the accumulation of trans-piceid with antifungal activity. *Plant Cell Rep*, 2011, 30: 2027.
140. Lin YW, Yang FJ, Chen CL, Lee WT, Chen RS. Free radical scavenging activity and antiproliferative potential of *Polygonum cuspidatum* root extracts. *J Nat Med*, 2010, 64: 146-152.
141. Pan YM, Zhang XP, Zhu JC, WANG HS, CHEN ZF. Separation and activity of antioxidant components from *Polygonum cuspidatum*. *Fine Chemicals Dalian*, 2005, 22: 835.
142. Van Kiem P, Nhiem NX, Cuong NX, Hoa TQ, Huong HT, Van Minh C, Kim YH. New phenylpropanoid esters of sucrose from *Polygonum hydropiper* and their antioxidant activity. *Arch Pharm Res*, 2008, 31: 1477-1482.
143. Luo A, Fan Y, Luo A. *In vitro* free radicals scavenging activities of polysaccharide from *Polygonum Multiflorum* Thunb. *J Med Plant Res*, 2011, 5: 966-972.
144. Chen Y, Wang M, Rosen RT, Ho CT. 2, 2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl radical-scavenging active components from *Polygonum multiflorum* Thunb. *J Agric Food Chem*, 1999, 47: 2226-2228.
145. Lv L, Cheng Y, Zheng T, Li X, Zhai R. Purification, antioxidant activity and antiglycation of polysaccharides from *Polygonum multiflorum* Thunb. *Carbohydr Polym*, 2014, 99: 765-773.

146. Sun YN, Li W, Kim JH, Yan XT, Kim JE, Yang SY, Kim YH. Chemical constituents from the root of *Polygonum multiflorum* and their soluble epoxide hydrolase inhibitory activity. *Arch Pharm Res*, 2015, 38: 998-1004.
147. Demiray S, Pintado M, Castro P. Evaluation of phenolic profiles and antioxidant activities of Turkish medicinal plants: *Tilia argentea*, *Crataegi folium* leaves and *Polygonum bistorta* roots. *World Acad Sci Eng Technol*, 2009, 54: 312-317.
148. Cui JJ, Yuan JF, Zhang ZQ. Anti-oxidation activity of the crude polysaccharides isolated from *Polygonum cillinerve* (Nakai) Ohwi. in immunosuppressed mice. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132: 512-517.
149. Kwon BM, Kim SH, Baek NI, Im Lee S, Kim EJ, Yang JH, Chae BS, Lee JH, Park HW, Park JS. Farnesyl protein transferase inhibitory components of *Polygonum multiflorum*. *Arch Pharm Res*, 2009, 32: 495-499.
150. Kuo YC, Sun CM, Ou JC, Tsai WJ. A tumor cell growth inhibitor from *Polygonum hypoleucum* Ohwi. *Life Sci*, 1997, 61: 2335-2344.
151. Zimmermann ML, Sneden AT. Vanicosides A and B, protein kinase C inhibitors from *Polygonum pensylvanicum*. *J Nat Prod*, 1994, 57: 236-242.
152. Wang KW, Zhu JR, Shen LQ. A new lignan with anti-tumour activity from *Polygonum perfoliatum* L. *Nat Prod Res*, 2013, 27: 568-573.
153. Zhu W, Xue X, Zhang Z. Ultrasonic-assisted extraction, structure and antitumor activity of polysaccharide from *Polygonum multiflorum*. *Int J Biol Macromol*, 2016, 91: 132-142.
154. Shin JA, Shim JH, Jeon JG, Choi KH, Choi ES, Cho NP, Cho SD. Apoptotic effect of *Polygonum cuspidatum* in oral cancer cells through the regulation of specificity protein 1. *Oral Dis*, 2011, 17: 162-170.

155. Munira S, Sultana F, Mollika S, Nesa L, Ria J, Islam MM. Anti-neoplastic activities of *Polygonum hydropiper* Linn. against ehrlich ascites carcinoma in Swiss Albino mice. *Adv Biol Res*, 2013, 7: 09-14.
156. Alam M, Sajid I, Rashid Z, Islam MM, Karmaker BK. Evaluation of antitumor effects of the aerial parts of *Polygonum viscosum* Linn. *Glob J Pharmacol*, 2014, 8: 47-52.
157. Koya S, Kimoto T, Micallef MJ, Hino K, Taniguchi M, Ushio S, Iwaki K, Ikeda M, Kurimoto M. Prevention of azoxymethane-induced intestinal tumors by a crude ethyl acetate-extract and tryptanthrin extracted from *Polygonum tinctorium* Lour. *Anticancer Res*, 2001, 21: 3295-3300.
158. Li X, Matsumoto K, Murakami Y, Tezuka Y, Wu Y, Kadota S. Neuroprotective effects of *Polygonum multiflorum* on nigrostriatal dopaminergic degeneration induced by paraquat and maneb in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 82: 345-352.
159. Um MY, Choi WH, Aan JY, Kim SR, Ha TY. Protective effect of *Polygonum multiflorum* Thunb. on amyloid β -peptide 25-35 induced cognitive deficits in mice. *J Ethnopharmacology*, 2006, 104: 144-148.
160. Chan YC, Wang MF, Chang HC. *Polygonum multiflorum* extracts improve cognitive performance in senescence accelerated mice. *Am J Chin Med*, 2003, 31: 171-179.
161. Ayaz M, Junaid M, Ahmed J, Ullah F, Sadiq A, Ahmad S, Imran M. Phenolic contents, antioxidant and anticholinesterase potentials of crude extract, subsequent fractions and crude saponins from *Polygonum hydropiper* L. *BMC Compl Alternative Med*, 2014, 14: 145.

162. Lee BH, Huang YY, Wu SC. Hepatoprotective activity of fresh *Polygonum multiflorum* against HepG2 hepatocarcinoma cell proliferation. *J Food Drug Anal*, 2011, 19.
163. Lee BH, Huang YY, Duh PD, Wu SC. Hepatoprotection of emodin and *Polygonum multiflorum* against CCl₄-induced liver injury. *Pharm Biol*, 2012, 50: 351-359.
164. Chueh FS, Lin JJ, Lin JH, Weng SW, Huang YP, Chung JG. Crude extract of *Polygonum cuspidatum* stimulates immune responses in normal mice by increasing the percentage of Mac-3-positive cells and enhancing macrophage phagocytic activity and natural killer cell cytotoxicity. *Mol Med Rep*, 2015, 11: 127-132.
165. George A, Chinnappan S, Choudhary Y, Bommu P, Sridhar M. Immunomodulatory activity of an aqueous extract of *Polygonum minus* Huds. on Swiss albino mice using carbon clearance assay. *Asian Pac J Trop*, 2014, 4: 398-400.
166. Kapoor M, Garg S, Mathur VJR. Anthiovolatory activity of five indigenous plants in rabbits. *Indian J Med Res*, 1974, 62: 1225.
167. Garg S, Mathur V. Effect of chromatographic fractions of *Polygonum hydropiper* Linn. (roots) on fertility in female albino rats. *Reprod*, 1972, 29: 421-423.
168. Li YL. A Study on The Insecticidal Activity of Extracts From *Polygonum orientale* L. against *Myzus persicae*. *Journal of Shanxi Agricultural University*, 2004, 3:193-195.
169. Kim YS, Lee YM, Kim JH, Kim JS. *Polygonum cuspidatum* inhibits pancreatic lipase activity and adipogenesis via attenuation of lipid accumulation. *BMC Compl Alternative Med*, 2013, 13: 282.
170. Chang YX, Ge AH, Jiang Y, Teye J, Li J, Gao Xm. A bioactivity-based method for screening, identification of lipase inhibitors, and clarifying the effects of processing

- time on lipase inhibitory activity of *Polygonum multiflorum*. *Evid Based Compl Alt*, 2016, 2016.
171. Yim T, Wu W, Mak D, Ko K. Myocardial protective effect of an anthraquinone-containing extract of *Polygonum multiflorum ex vivo*. *Planta medica*, 1998, 64: 607-611.
172. Matsuda H, Shimoda H, Morikawa T, Yoshikawa M. Phytoestrogens from the roots of *Polygonum cuspidatum* (Polygonaceae): structure-requirement of hydroxyanthraquinones for estrogenic activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 2001, 11: 1839-1842.
173. Zhang C, Wang X, Zhang X, Zhang Y, Xiao H, Liang X. Bioassay-guided separation of citreorosein and other oestrogenic compounds from *Polygonum cuspidatum*. *Phytother Res*, 2009, 23: 740-741.
174. Zhang C, Zhang X, Zhang Y, Xu Q, Xiao H, Liang X. Analysis of estrogenic compounds in *Polygonum cuspidatum* by bioassay and high performance liquid chromatography. *J Ethnopharmacology*, 2006, 105: 223-228.
175. Sharif S, Ahmed T, Haque MA, Bhuiyan M, Shahriar M. Phytochemical screenings, thrombolytic activity, membrane stabilizing activity and cytotoxic properties of *Polygonum hydropiper*. *J Med Plants Res*, 2014, 8: 92-98.
176. Wu XB, Luo XQ, Gu SY, Xu JH. The effects of *Polygonum cuspidatum* extract on wound healing in rats. *J Ethnopharmacology*, 2012, 141: 934-937.
177. Wasman S, Mahmood A, Salehuddin H, Zahra A, Salmah I. Cytoprotective activities of *Polygonum minus* aqueous leaf extract on ethanol-induced gastric ulcer in rats. *J Med Plants Res*, 2010, 4: 2658-2665.

178. Qader SW, Abdulla MA, Chua LS, Sirat HM, Hamdan S. Pharmacological mechanisms underlying gastroprotective activities of the fractions obtained from *Polygonum minus* in Sprague Dawley rats. *Int J Mol Med*, 2012, 13: 1481-1496.
179. Ismail IF, Golbabapour S, Hassandarvish P, Hajrezaie M, Abdul Majid N, Kadir FA, Al Bayaty F, Awang K, Hazni H, Abdulla MA. Gastroprotective activity of *Polygonum chinense* aqueous leaf extract on ethanol-induced hemorrhagic mucosal lesions in rats. *Evid Based Compl Alt*, 2012, 2012: 985-994.
180. Xiao K, Song Q, Zhang S, Xuan L. A pyrrole derivative from *Paeonia suffruticosa*. *Nat Prod Res*, 2008, 22: 1614-1619.
181. Duan WJ, Jin X, Chen LX, Zhang X, Yao XS, Qiu F. Four new compounds from *Paeonia albiflora*. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11: 299-305.
182. He C, Zhang Y, Peng Y, Yang J, Xiao P. Monoterpene glycosides from the seeds of *Paeonia suffruticosa* protect HEK 293 cells from irradiation-induced DNA damage. *Phytochem Lett*, 2012, 5: 128-133.
183. Zhang Y, Liu P, Gao JY, Wang XS, Yan M, Xue NC, Qu CX, Deng RX. *Paeonia veitchii* seeds as a promising high potential by-product: Proximate composition, phytochemical components, bioactivity evaluation and potential applications. *Ind Crops Prod*, 2018, 125: 248-260.
184. Zapesochnaya G, Kurkin V, Avdeeva E, Popov D, Kolpakova M. A chemical study of the roots of *Paeonia anomala*. *Chem Nat Compd*, 1992, 28: 45-47.
185. Oidovsambuu S, Kim CY, Kang K, Dulamjav B, Jigjidsuren T, Nho CW. Protective effect of *Paeonia anomala* extracts and constituents against tert-butylhydroperoxide-induced oxidative stress in HepG2 cells. *Planta medica*, 2013, 29: 116-122.

186. Ulubelen A. *Paeonia decora* Anders. Yapraklarının Fitokimyasal Tetkiki. *J Fac Pharm İst Univ*, 1969, 5: 93-97.
187. Riaz N, Malik A, Rehman A, Ahmed Z, Muhammad P, Nawaz SA, Siddiqui J, Choudhary MI. Lipoxygenase inhibiting and antioxidant oligostilbene and monoterpene galactoside from *Paeonia emodi*. *Phytochemistry*, 2004, 65: 1129-1135.
188. Choung MG, Kang KH, An YN. Isolation and determination of phenolic compounds in Peony (*Paeonia lactiflora* Pall.) root. *Korean J Med Crop Sci*, 2000, 45: 83-87.
189. He XY, Han L, Huang XS. A new phenolic glucoside from *Paeonia lactiflora*. *Chin Herbal Med*, 2011, 3: 84-86.
190. Shi YH, Zhu S, Tamura T, Kadowaki M, Wang Z, Yoshimatsu K, Komatsu K. Chemical constituents with anti-allergic activity from the root of *Edulis Superba*, a horticultural cultivar of *Paeonia lactiflora*. *J Nat Med*, 2016, 70: 234-240.
191. Tan J, Zhao Q, Yang L, Shang Z, Du Z, Yan M. Chemical constituents in roots of *Paeonia lactiflora*. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2010, 41: 1245-1248.
192. Ogawa K, Nakamura S, Sugimoto S, Tsukioka J, Hinomaru F, Nakashima S, Matsumoto T, Ohta T, Fujimoto K, Yoshikawa M. Constituents of flowers of Paeoniaceae plants, *Paeonia suffruticosa* and *Paeonia lactiflora*. *Phytochem Lett*, 2015, 12: 98-104.
193. Boka VI, Stathopoulou K, Benaki D, Gikas E, Aligiannis N, Mikros E, Skaltsounis AL. Could multivariate statistics exploit HPTLC and NMR data to reveal bioactive compounds the case of *Paeonia mascula*. *Phytochem Lett*, 2017, 20: 379-385.
194. Kostova IN, Simeonov MF, Todorova DI. A monoterpene glucoside from *Paeonia peregrina* roots. *Phytochemistry*, 1998, 47: 1303-1307.

195. Picerno P, Mencherini T, Sansone F, Del Gaudio P, Granata I, Porta A, Aquino RP. Screening of a polar extract of *Paeonia rockii*: composition and antioxidant and antifungal activities. *J Ethnopharmacology*, 2011, 138: 705-712.
196. Li J, Kuang G, Chen X, Zeng R. Identification of chemical composition of leaves and flowers from *Paeonia rockii* by UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS. *Molecules*, 2016, 21: 947.
197. Ding HY, Wu YC, Lin HC, Chan YY, Wu PL, Wu TS. Glycosides from *Paeonia suffruticosa*. *Chem Pharm Bull*, 1999, 47: 652-655.
198. Li SS, Wu Q, Yin DD, Feng CY, Liu ZA, Wang LS. Phytochemical variation among the traditional Chinese medicine Mu Dan Pi from *Paeonia suffruticosa* (tree peony). *Phytochemistry*, 2018, 146: 16-24.
199. Im Lee S, Yang JH, Baek NI, Kim SH, Cho CH, Park BH, Chae BS, Kim DK. Free radical scavengers from the fruits of *Paeonia suffruticosa*. *Nat Prod Sci*, 2008, 14: 202-205.
200. Shoyama Y, Yamada Y, Nishioka I, Matsunaka H. Depigmentation and inhibition of cell growth of B-16 melanoma cells by compounds isolated from *Paeonia suffruticosa* callus. *Plant cell reports*, 1990, 8: 711-713.
201. Jung J, Bae KH, Jeong CS. Anti-*Helicobacter pylori* and antiulcerogenic activities of the root cortex of *Paeonia suffruticosa*. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36: 1535-1539.
202. Sheng XF, Luo Q. Chemical Compounds from the Root Bark of *Paeonia Suffruticosa*. *Journal of Hunan Normal University*, 2006, 3: 175-185.
203. Jung J, Bae KH, Jeong C-S. Anti-*Helicobacter pylori* and antiulcerogenic activities of the root cortex of *Paeonia suffruticosa*. *Bio Pharm Bull*, 2013, 36: 1535-1539.

204. Jeong Y, Lee JS, Oh H, Jung UH, Park HR, Jo SK. Inhibitory effect of hot-water extract of *Paeonia japonica* on oxidative stress and identification of its active components. *J Korean Soc Food Sci Nutr*, 2003, 32: 739-744.
205. Duan WJ, Jiang Y, Jin X, Qin GY, Qiu F. Chemical constituents of *Paeonia albiflora*. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 2: 254-259
206. Wang R, Chou G, Zhu E, Wang Z, Bi K. A new phenolic glycoside from the roots of *Paeonia veitchii*. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8: 277-280.
207. Huang HL, Wang GM, Xu B. Study on antioxidant activity and constituents of Radix *Paeonia veitchii*. *Food Sci*, 2007, 7: 117-119.
208. Sadati Lamardi SN, Taleb Kashefi N. Phytochemical evaluation, antioxidant activity and toxicity of *Paeonia daurica* ssp. *macrophylla* root. *Research Journal of Pharmacognosy*, 2018, 5: 9-15.
209. Yesilada E, Mutlugil A, Sener B. The Anti-inflammatory principle of the roots of *Paeonia daurica*. *Int J Pharmacogn*, 1992, 30: 66-70.
210. Kim HK, Tak JH, Ahn YJ. Acaricidal activity of *Paeonia suffruticosa* root bark-derived compounds against *Dermatophagoides farinae* and *Dermatophagoides pteronyssinus* (Acari: Pyroglyphidae). *J Agric Food Chem*, 2004, 52: 7857-7861.
211. Ngan LTM, Moon JK, Shibamoto T, Ahn YJ. Growth-inhibiting, bactericidal, and urease inhibitory effects of *Paeonia lactiflora* root constituents and related compounds on antibiotic susceptible and resistant strains of *Helicobacter pylori*. *J Agric Food Chem*, 2012, 60: 9062-9073.
212. Wang YZ, Shi RB, Liu B. Isolation and structure identification of chemical principles from *Paeonia lactiflora* Pall. *J Tradit Chin Med*, 2006, 29: 267.
213. Ngan LTM, Moon JK, Shibamoto T, Ahn YJ. Growth-inhibiting, bactericidal, and urease inhibitory effects of *Paeonia lactiflora* root constituents and related

- compounds on antibiotic susceptible and resistant strains of *Helicobacter pylori*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2012, 60: 9062-9073.
214. Rozalia M, Konstantina S, Panagiotis P, Dimitra B, Emmanuel M, Nektarios A. Efficient identification of Acetylcholinesterase and Hyaluronidase inhibitors from *Paeonia parnassica* extracts through a Hetero Covariance Approach. *J Ethnopharmacology*, 2018, 257: 111547-111556.
 215. He C, Xiao W, Li M, Peng Y, Xu L, Gu J, Xiao P. Chemical constituents from seeds of *Paeonia suffruticosa*. *China journal of Chinese materia medica*, 2010, 35: 1428-1431.
 216. Lin HC, Ding HY, Wu YC. Two novel compounds from *Paeonia suffruticosa*. *J Nat Prod*, 1998, 61: 343-346.
 217. Riaz N, Anis I, Azizur R, Malik A, Ahmed Z, Muhammad P, Shujaat S, Attaur R. Emodinol, β -glucuronidase inhibiting triterpene from *Paeonia emodi*. *Nat Prod Res*, 2003, 17: 247-251.
 218. Wu SH, Luo XD, Ma Y, Hao XJ, Wu DG. A new 24,30-dinortriterpenoid from *Paeonia delavayi*. *Chin Chem Lett*, 2001.
 219. Tian X, Guo S, Zhang S, Li P, Wang T, Ho CT, Pan MH, Bai N. Chemical characterization of main bioactive constituents in *Paeonia ostii* seed meal and GC-MS analysis of seed oil. *J Food Biochem*, 2020, 44: e13088.
 220. Gendaram O, Lai D, Erdenetsogt P, Proksch P. Pancreatic lipase inhibitory and antioxidative constituents from the aerial parts of *Paeonia lactiflora* Pall. (Ranunculaceae). *Phytochem Lett*, 2017, 21: 240-246.
 221. Xu X, Li F, Zhang X, Li P, Zhang X, Wu Z, Li D. *In vitro* synergistic antioxidant activity and identification of antioxidant components from *Astragalus membranaceus* and *Paeonia lactiflora*. *Plos One*, 2014, 9.

222. Li C, Du H, Wang L, Shu Q, Zheng Y, Xu Y, Zhang J, Zhang J, Yang R, Ge Y. Flavonoid composition and antioxidant activity of tree peony (*Paeonia moutan*) yellow flowers. *J Agric Food Chem*, 2009, 57: 8496-8503.
223. Kim M, Lim SJ, Oidovsambuu S, Nho CW. Gnetin H isolated from *Paeonia anomala* inhibits FcεRI-mediated mast cell signaling and degranulation. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154: 798-806.
224. Shu X, Duan W, Liu F, Shi X, Geng Y, Wang X, Yang B. Preparative separation of polyphenols from the flowers of *Paeonia lactiflora* Pall. by high-speed counter-current chromatography. *J Chromatogr B*, 2014, 947: 62-67.
225. Kim SJ, Park JH, Choi SY, Son KH, Kim KU. Isolation and identification of biological activity compounds from leaves and stem of *Paeonia lactiflora* Pallas. *Korean J Med Crop Sci*, 2007, 15: 6-11.
226. Ding HY, Lin HC, Teng CM, Wu YC. Phytochemical and pharmacological studies on Chinese *Paeonia* species. *J Chin Chem Soc*, 2000, 47: 381-388.
227. Junpeng Y, Wenxue Z, Haile M, Yifen W. Studies on Chemical Constituents from Seeds of *Paeonia suffruticosa* Andr. *Natural Product Research & Development*, 2009, 21.
228. Egger K, Keil M. Flavoneglycosides in the flowers of *Paeonia arborea* and *P. suffruticosa*. *Planta*, 1969, 88: 154-156.
229. Kamiya K, Yoshioka K, Saiki Y, Ikuta A, Satake T. Triterpenoids and flavonoids from *Paeonia lactiflora*. *Phytochem*, 1997, 44: 141-144.
230. Magid AA, Schmitt M, Prin P, Pasquier L, Voutquenne L. *In vitro* tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of extracts and constituents of *Paeonia lactiflora* Pall. flowers. *J Nat Prod*, 2017, 7: 237-245.

231. Zhang H, Li X, Wu K, Wang M, Liu P, Wang X, Deng R. Antioxidant activities and chemical constituents of flavonoids from the flower of *Paeonia ostii*. *Molecules*, 2017, 22: 5.
232. Wang X, Cheng C, Sun Q, Li F, Liu J, Zheng C. Isolation and purification of four flavonoid constituents from the flowers of *Paeonia suffruticosa* by high-speed counter-current chromatography. *J Chromatogr A*, 2005, 1075: 127-131.
233. Kim HJ, Chung SK, Park SW. Lipoxygenase inhibitors from *Paeonia lactiflora* seeds. *Prev Nutr Food Sci*, 1999, 4: 163-166.
234. Choi CW, Choi YH, Cha MR, Park JH, Kim YS, Kim YK, Choi SU, Hwan Yon G, Hong KS, Kim YH. α -Glucosidase inhibitors from seed extract of *Paeonia lactiflora*. *J Korean Soc Appl Bi*, 2009, 52: 638-642.
235. Kim HJ, Chung SK, Park SW. Lipoxygenase inhibition and antioxidative activity of flavonoids from *Paeonia moutan* seeds. *Prev Nutr Food Sci*, 1998, 3: 315-319.
236. Tanaka T, Fukumori M, Ochi T, Kouno I. Paeonianins A-E, new dimeric and monomeric ellagitannins from the fruits of *Paeonia lactiflora*. *J Nat Med*, 2003, 66: 759-763.
237. Wu SH, Chen YW, Yang LY, Li SL, Li ZY. A new ellagic acid glycoside from *Paeonia delavayi*. *Fitoterapia*, 2008, 79: 474-475.
238. Bang M, Song JC, Lee SY, Park NK, Baek NI. Isolation and structure determination of antioxidants from the root of *Paeonia lactiflora*. *Appl Biol Chem*, 1999, 42: 170-175.
239. Lee SJ, Lee IS, Mar W. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 activity by 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- β -D-glucose in murine macrophage cells. *Arch Pharm Res*, 2003, 26: 832-839.

240. Satoh K, Nagai F, Ushiyama K, Yasuda I, Seto T, Kano I. Inhibition of Na⁺, K⁺ ATPase by 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl- β -D-glucose, a major constituent of both moutan cortex and *Paeoniae radix*. *Biochem Pharmacol*, 1997, 53: 611-614.
241. Wang R, Lechtenberg M, Sendker J, Petereit F, Deters A, Hensel A. Wound-healing plants from TCM: *in vitro* investigations on selected TCM plants and their influence on human dermal fibroblasts and keratinocytes. *Fitoterapia*, 2013, 84: 308-317.
242. Enkhtuya E, Shimamura T, Kashiwagi T, Ukeda H. Antioxidative constituents in the leaves of *Paeonia anomala* grown in Mongolia. *Food Sci Technol Res*, 2017, 23: 63-70.
243. Enkhtuya E, Shimamura T, Kashiwagi T, Ukeda H. Antioxidative constituents in the leaves of *Paeonia anomala* grown in Mongolia. *Food Science and Technology Research*, 2017, 23: 63-70.
244. Chen SD, Wang DM, Lu CJ, Zhao RZ. Two new γ -pyrone glucosides from *Paeonia albiflora*. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 18: 153-158.
245. Li J, Yang X, Huang L. Anti-Influenza virus activity and constituents characterization of *Paeonia delavayi* extracts. *Molecules*, 2016, 21: 1133.
246. Ngan LTM, Jang MJ, Kwon MJ, Ahn YJ. Antiviral activity and possible mechanism of action of constituents identified in *Paeonia lactiflora* root toward human rhinoviruses. *Plos One*, 2015, 10.
247. Lee SJ, Lee HK, Jung MK, Mar W. *In vitro* antiviral activity of 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl- β -D-glucose against hepatitis B virus. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29: 2131-2134.
248. Baumgartner RR, Steinmann D, Heiss EH, Atanasov AG, Ganzera M, Stuppner H, Dirsch VM. Bioactivity-guided isolation of 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl- β -D-

- glucopyranose from *Paeonia lactiflora* roots as a PTP1B inhibitor. *J Nat Prod*, 2010, 73: 1578-1581.
249. Nishizawa M, Yamagishi T, Nonaka G, Nishioka I, Nagasawa T, Oura H. Tannins and related compounds. XII. Isolation and characterization of galloylglucoses from *Paeoniae radix* and their effect on urea-nitrogen concentration in rat serum. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31: 2593-2600.
 250. Wang Q, Guo HZ, Huo CH, Shi Q, Ye M, Bi K, Guo D. Chemical constituents in root of *Paeonia lactiflora*. *Chinese Traditional Herbal Drugs*, 2007, 38: 972.
 251. Washida K, Itoh Y, Iwashita T, Nomoto K. Androgen modulators from the roots of *Paeonia lactiflora* (*Paeoniae radix*) grown and processed in Nara Prefecture, Japan. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57: 971-974.
 252. Nishizawa M, Yamagishi T, Nonaka G, Nishioka I, Nagasawa T, Oura H. Tannins and related compounds. XII. Isolation and characterization of galloylglucoses from *Paeoniae radix* and their effect on urea-nitrogen concentration in rat serum. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31: 2593-2600.
 253. Magid AA, Schmitt M, Prin PC, Pasquier L, Voutquenne L. *In vitro* tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of extracts and constituents of *Paeonia lactiflora* Pall. flowers. *The Natural Products Journal*, 2017, 7: 237-245.
 254. Zhao Y, Wang BE, Zhang SW, Yang SM, Wang H, Ren AM, Yi ET. Isolation of antifungal compound from *Paeonia suffruticosa* and its antifungal mechanism. *Chin J Integr Med*, 2015, 21: 211-216.
 255. Oh G, Pae H, Choi B, Jeong S, Oh H, Oh C, Rho Y, Kim D, Shin M, Chung HT. Inhibitory effects of the root cortex of *Paeonia suffruticosa* on interleukin-8 and macrophage chemoattractant protein-1 secretions in U937 cells. *J Ethnopharmacol*, 2003, 84: 85-89.

256. Fujiwara H, Tabuchi M, Yamaguchi T, Iwasaki K, Furukawa K, Sekiguchi K, Ikarashi Y, Kudo Y, Higuchi M, Saido TC. A traditional medicinal herb *Paeonia suffruticosa* and its active constituent 1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl- β -D-glucopyranose have potent anti-aggregation effects on Alzheimer's amyloid β proteins *in vitro* and *in vivo*. *J Neurochem*, 2009, 109: 1648-1657.
257. Takechi M, Tanaka Y. Antiviral substances from the root of *Paeonia* species. *Planta medica*, 1982, 45: 252-253.
258. Ding HY, Chou TH, Lin RJ, Chan LP, Wang GH, Liang CH. Antioxidant and antimelanogenic behaviors of *Paeonia suffruticosa*. *Plant Foods Hum Nutr*, 2011, 66: 275-284.
259. Genfa L, Jiang Z, Hong Z, Yimin Z, Liangxi W, Guo W, Ming H, Donglen J, Lizhao W. The screening and isolation of an effective anti-endotoxin monomer from *Radix Paeoniae rubra* using affinity biosensor technology. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5: 1007-1017.
260. Lee SH, Park JS, Kim SY, Kim JJ, Chung SR. Isolation of inhibitory components on tyrosinase activity from the bark of *Paeonia moutan*. *Yakhak Hoeji*, 1998, 42: 353-358.
261. Yoo MY, Lee BH, Choi YH, Lee JW, Seo JH, Oh KS, Koo HN, Seo HW, Yon GH, Kwon DY. Vasorelaxant effect of the rootbark extract of *Paeonia moutan* on isolated rat thoracic aorta. *Planta medica*, 2006, 72: 1338-1341.
262. Liu X, Yang MH, Wang XB, Xie SS, Li ZR, Kim DH, Park JS, Kong LY. Lignans from the root of *Paeonia lactiflora* and their anti- β -amyloid aggregation activities. *Fitoterapia*, 2015, 103: 136-142.

263. Papandreou V, Magiatis P, Kalpoutzakis E, Skaltsounis AL, Harvala C. Paeonocluside, a new salicylic glycoside from the Greek endemic species *Paeonia clusii*. *Z Naturforsch C J Biosci*, 2002, 57: 235-238.
264. Kim SH, Lee MK, Lee KY, Sung SH, Kim J, Kim YC. Chemical constituents isolated from *Paeonia lactiflora* roots and their neuroprotective activity against oxidative stress in vitro. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2009, 24: 1138-1140.
265. Shi YH, Zhu S, Ge YW, He YM, Kazuma K, Wang Z, Yoshimatsu K, Komatsu K. Monoterpene derivatives with anti-allergic activity from red peony root, the root of *Paeonia lactiflora*. *Fitoterapia*, 2016, 108: 55-61.
266. Li P, Zhang ZM, Li T, Zhang YB, Sze SCW, Wang GC, Li YL, Ye WC. Monoterpene derivatives from the roots of *Paeonia lactiflora* and their anti-proliferative activity. *Fitoterapia*, 2014, 98: 124-129.
267. Ding L, Zhao F, Chen L, Jiang Z, Liu Y, Li Z, Qiu F, Yao X. New monoterpene glycosides from *Paeonia suffruticosa* Andrews. and their inhibition on NO production in LPS-induced RAW 264.7 cells. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 7243-7247.
268. Ha DT, Ngoc TM, Lee I, Lee YM, Kim JS, Jung H, Lee S, Na M, Bae K. Inhibitors of aldose reductase and formation of advanced glycation end-products in Moutan Cortex (*Paeonia suffruticosa*). *J Nat Prod*, 2009, 72: 1465-1470.
269. Koo YK, Kim JM, Koo JY, Kang SS, Bae KH, Kim YS, Chung JH, Yun-Choi HS. Platelet anti-aggregatory and blood anti-coagulant effects of compounds isolated from *Paeonia lactiflora* and *Paeonia suffruticosa*. *Pharmazie*, 2010, 65: 624-628.
270. Yoshikawa M, Ohta T, Kawaguchi A, Matsuda H. Bioactive constituents of Chinese natural medicines. V. Radical scavenging effect of Moutan Cortex.(1):

- Absolute stereostructures of two monoterpenes, paeonisuffrone and paeonisuffral. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48: 1327-1331.
271. Yoshikawa M, Harada E, Minematsu T, Muraoka O, Yamahara J, Murakami N, Kitagawa I. Absolute stereostructures of paeonisoethujone, a novel skeletal monoterpene ketone, and deoxypaeonisuffrone, and isopaeonisuffral, two new monoterpenes, from moutan cortex. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42: 736-738.
 272. Okasaka M, Kashiwada Y, Kodzhimatov OK, Ashurmetov O, Takaishi Y. Monoterpene glycosides from *Paeonia hybrida*. *Phytochemistry*, 2008, 69: 1767-1772.
 273. Wang R, Yu G, Zhu E, Wang Z, Bi K. Studies on chemical constituents of *Paeonia veitchii* L. *Life Sciences*, 2007, 2: 661-663.
 274. Nizamutdinova IT, Jin YC, Kim JS, Yean MH, Kang SS, Kim YS, Lee JH, Seo HG, Kim HJ, Chang KC. Paeonol and paeoniflorin, the main active principles of *Paeonia albiflora*, protect the heart from myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Planta medica*, 2008, 74: 14-18.
 275. Zhou N, Xie J, Hu TZ, Guo Q. Research of different extraction process of paeoniflorin from root bark of *Paeonia delavayi* var. *lutea*. *Science Technology of Food Industry*, 2012, 2012: 60.
 276. Chang KH, Chen WL, Lee LC, Lin CH, Kung PJ, Lin TH, Wu YC, Wu YR, Chen YC, Lee GJ. Aqueous extract of *Paeonia lactiflora* and paeoniflorin as aggregation reducers targeting chaperones in cell models of spinocerebellar ataxia 3. *Evid Based Compl Alt*, 2013, 2013.
 277. Yang HO, Ko WK, Kim JY, Ro HS. Paeoniflorin: an antihyperlipidemic agent from *Paeonia lactiflora*. *Fitoterapia*, 2004, 75: 45-49.

278. Liu P, Xu YF, Gao XD, Zhu XY, Du MZ, Wang YX, Deng RX, Gao JY. Optimization of ultrasonic-assisted extraction of oil from the seed kernels and isolation of monoterpene glycosides from the oil residue of *Paeonia lactiflora* Pall. *Ind Crops Prod*, 2017, 107: 260-270.
279. Zeng J, Dou Y, Guo J, Wu X, Dai Y. Paeoniflorin of *Paeonia lactiflora* prevents renal interstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction in mice. *Phytomedicine*, 2013, 20: 753-759.
280. Zhang Y, Liu C, Li J, Qi Y, Li Y, Li S. Development of “ultrasound-assisted dynamic extraction” and its combination with CCC and CPC for simultaneous extraction and isolation of phytochemicals. *Ultrason Sonochem*, 2015, 26: 111-118.
281. Wang J, Shi D, Zheng M, Ma B, Cui J, Liu C, Liu C. Screening, separation, and evaluation of xanthine oxidase inhibitors from *Paeonia lactiflora* using chromatography combined with a multi-mode microplate reader. *J Sep Sci*, 2017, 40: 4160-4167.
282. Choi EM, Lee YS. Paeoniflorin isolated from *Paeonia lactiflora* attenuates osteoblast cytotoxicity induced by antimycin A. *Food Funct*, 2013, 4: 1332-1338.
283. Dong H, Liu Z, Song F, Yu Z, Li H, Liu S. Structural analysis of monoterpene glycosides extracted from *Paeonia lactiflora* Pall. using electrospray ionization Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry and high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21: 3193-3199.
284. Braca A, Van Kiem P, Yen PH, Nhiem NX, Quang TH, Cuong NX, Van Minh C. New monoterpene glycosides from *Paeonia lactiflora*. *Fitoterapia*, 2008, 79: 117-120.

285. Lee B, Shin YW, Bae EA, Han SJ, Kim JS, Kang SS, Kim DH. Antiallergic effect of the root of *Paeonia lactiflora* and its constituents paeoniflorin and paeonol. *Arch Pharm Res*, 2008, 31: 445-450.
286. Choi EM, Lee YS. Paeoniflorin isolated from *Paeonia lactiflora* attenuates osteoblast cytotoxicity induced by antimycin A. *Food & function*, 2013, 4: 1332-1338.
287. Choung MG, Kang KH. Isolation and Determination of Paeoniflorin and Albiflorin in Korean Peony (*Paeonia lactiflora* Pall.) Root. *Korean J Med Crop Sci*, 1997, 5: 249-254.
288. Liu AL, Zhang S, Wang KB, He W, Liu HY, He YC. Purification technology of paeoniflorin and albiflorin from *Paeonia lactiflora* Pall. *J Tradit Chin Med*, 2008, 3: 523-531.
289. Hsu FL, Lai CW, Cheng JT. Antihyperglycemic effects of paeoniflorin and 8-debenzoylpaeoniflorin, glucosides from the root of *Paeonia lactiflora*. *Planta medica*, 1997, 63: 323-325.
290. Kostova IN, Simeonov MF, Todorova DI, Petkova PL. Two acylated monoterpene glucosides from *Paeonia peregrina*. *Phytochemistry*, 1998, 48: 511-514.
291. Liu P, Zhang Y, Xu YF, Zhu XY, Xu XF, Chang S, Deng RX. Three new monoterpene glycosides from oil peony seed cake. *Ind Crops Prod*, 2018, 111: 371-378.
292. Sarker SD, Whiting P, Dinan L, Šik V, Rees HH. Identification and ecdysteroid antagonist activity of three resveratrol trimers (suffruticosols A, B and C) from *Paeonia suffruticosa*. *Tetrahedron*, 1999, 55: 513-524.

293. Zhu X, Fang ZH. New monoterpene glycosides from the root cortex of *Paeonia suffruticosa* and their potential anti-inflammatory activity. *Nat Prod Res*, 2014, 28: 301-305.
294. Lin HC, Ding HY, Wu TS, Wu PL. Monoterpene glycosides from *Paeonia suffruticosa*. *Phytochemistry*, 1996, 41: 237-242.
295. Ryu G, Park EK, Joo JH, Lee BH, Choi BW, Jung DS, Lee NH. A New antioxidant monoterpene glycoside, α -benzoyloxypaeoniflorin from *Paeonia suffruticosa*. *Arch Pharm Res*, 2001, 24: 105-108.
296. Yang Y, Hu HY, Yu NJ, Zhang Y, Zhao YM. Three New Paeonidanin-Type Monoterpene Glycosides from *Paeonia suffruticosa* Andr. *Helvetica Chimica Acta*, 2010, 93: 1622-1627.
297. Chen L, Duan H, Zhang S, Liu Y, Liu Y. Separation, purification and identification of Paeoniflorin from *Paeonia veitchii* Lynch. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2011, 7.
298. Yang S, Jiang J. Chemical constituents from rhizomes of *Paeonia sinjiangensis*. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2014, 45: 760-764.
299. Song Z, Wang B, Ba H, Tong X, Zhu D, Jiang F. Studies on chemical constituents in root of *Paeonia sinjiangensis*. *China journal of Chinese materia medica*, 2004, 29: 748-751.
300. Yaqoob U, Nazir S, Nawchoo IA, Lone FA, Rather AA, Hassan A, Ashraf A. *Paeonia emodi*: An Ethnopharmacological and Phytochemical Review. *J Herb Med*, 2018, 6: 11-20.
301. Washida K, Yamagaki T, Iwashita T, Nomoto K. Two new galloylated monoterpene glycosides, 4-O-galloylbiflorin and 4'-O-galloylpaeoniflorin, from

- the roots of *Paeonia lactiflora* (Paeoniae radix) grown and processed in Nara Prefecture, Japan. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57: 1150-1152.
302. Washida K, Itoh Y, Iwashita T, Nomoto K. Androgen modulators from the roots of *Paeonia lactiflora* (paeoniae radix) grown and processed in Nara Prefecture, Japan. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, 2009, 57: 971-974.
 303. Yoshikawa M, Uchida E, Kawaguchi A, Kitagawa I, Yamahara J. Galloyl-oxypaeoniflorin, suffruticosides A, B, C, and D, five new antioxidative glycosides, and suffruticoside E, A paeonol glycoside, from Chinese moutan cortex. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40: 2248-2250.
 304. Matsuda H, Ohta T, Kawaguchi A, Yoshikawa M. Bioactive constituents of chinese natural medicines. VI. Moutan cortex.(2): structures and radical scavenging effects of suffruticosides A, B, C, D, and E and galloyl-oxypaeoniflorin. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49: 69-72.
 305. Fu Q, Wang SB, Zhao SH, Chen XJ, Tu PF. Three new monoterpene glycosides from the roots of *Paeonia lactiflora*. *J Asian Nat Prod Res*, 2013, 15: 697-702.
 306. Kritsanida M, Magiatis P, Skaltsounis AL, Stables JP. Phytochemical investigation and anticonvulsant activity of *Paeonia parnassica* radix. *Nat Prod Commun*, 2007, 2: 351-356.
 307. Yun CS, Choi YG, Jeong MY, Lee JH, Lim S. Moutan Cortex Radicis inhibits inflammatory changes of gene expression in lipopolysaccharide-stimulated gingival fibroblasts. *J Nat Med*, 2013, 67: 576-589.
 308. Jiang S, Nakano Y, Yatsuzuka R, Ono R, Kamei C. Inhibitory effects of Moutan cortex on immediate allergic reactions. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30: 1707-1710.
 309. Wu SH, Chen YW, Yang LY, LI SL, LI ZY. Chemical constituents of *Paeonia veitchii*. *Chinese Traditional Herbal Drugs*, 2008, 39: 13.

310. Ding L, Zuo Q, Li D, Feng X, Gao X, Zhao F, Qiu F. A new phenone from the roots of *Paeonia suffruticosa* Andrews. *Natural product research Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, 31: 253-260.
311. Wang Z, He C, Peng Y, Chen F, Xiao P. Origins, phytochemistry, pharmacology, analytical methods and safety of Cortex Moutan (*Paeonia suffruticosa* Andrew): A systematic review. *Molecules*, 2017, 22: 946.
312. Wu SH, Luo XD, Ma YB, Hao XJ, Wu DG. Monoterpenoid derivatives from *Paeonia delavayi*. *J Asian Nat Prod Res*, 2002, 4: 135-140.
313. Bae JY, Kim CY, Kim HJ, Park JH, Ahn MJ. Differences in the chemical profiles and biological activities of *Paeonia lactiflora* and *Paeonia obovata*. *J Med Food*, 2015, 18: 224-232.
314. Xianxiang X, Yangzheng W. Studies on the Separation of Monoterpene Glycosides from *Paeonia Veitchii* Lynch. Herbs. *Pharm Chem J*, 2016, 50: 568-572.
315. Duan WJ, Yang JY, Chen LX, Zhang LJ, Jiang ZH, Cai XD, Zhang X, Qiu F. Monoterpenes from *Paeonia albiflora* and their inhibitory activity on nitric oxide production by lipopolysaccharide-activated microglia. *J Nat Prod*, 2009, 72: 1579-1584.
316. Shi YH, Zhu S, Ge YW, Toume K, Wang Z, Batkhuu J, Komatsu K. Characterization and quantification of monoterpenoids in different types of peony root and the related *Paeonia* species by liquid chromatography coupled with ion trap and time-of-flight mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 129: 581-592.
317. Riaz N, Anis I, Malik A, Ahmed Z, Muhammad P, Nawaz SA, Choudhary MI. Paeonins A and B, lipoxygenase inhibiting monoterpene galactosides from *Paeonia emodi*. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51: 252-254.

318. Yaqoob U, Nazir S, Nawchoo IA, Lone FA, Rather AA, Hassan A, Ashraf A. *Paeonia emodi*: An Ethnopharmacological and Phytochemical Review. *Research & Reviews: Journal of Herbal Science*, 2018, 6: 11-20.
319. Zou L, Hu LF, Guo YD, Song Y, Fu Q. Lipoxygenase-inhibiting phenolic glycosides and monoterpene glycosides from *Paeonia lactiflora*. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17: 808-812.
320. Riaz N, Malik A, Rehman A, Ahmed Z, Muhammad P, Nawaz SA, Siddiqui J, Choudhary MI. Lipoxygenase inhibiting and antioxidant oligostilbene and monoterpene galactoside from *Paeonia emodi*. *Phytochemistry*, 2004, 65: 1129-1135.
321. Yen PH, Van Kiem P, Nhiem NX, Tung NH, Quang TH, Van Minh C, Kim JW, Choi EM, Kim YH. A new monoterpene glycoside from the roots of *Paeonia lactiflora* increases the differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Arch Pharm Res*, 2007, 30: 1179-1185.
322. Huang H, Chang E, Lee Y, Kim J, Kang S, Kim H. A genome-wide microarray analysis reveals anti-inflammatory target genes of paeonol in macrophages. *Inflamm Res*, 2008, 57: 189-198.
323. Wang D, Tan QR, Zhang ZJ. Neuroprotective effects of paeoniflorin, but not the isomer albiflorin, are associated with the suppression of intracellular calcium and calcium/calmodulin protein kinase II in PC12 cells. *J Mol Neurosci*, 2013, 51: 581-590.
324. Ren ML, Zhang X, Ding R, Dai Y, Tu FJ, Cheng YY, Yao XS. Two new monoterpene glucosides from *Paeonia lactiflora* Pall. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11: 670-674.

325. Kim JS, Yean MH, Lee JY, Kim YJ, Lee EJ, Lee SY, Kang SS. A new monoterpene glucoside from the roots of *Paeonia lactiflora*. *Helv Chim Acta*, 2008, 91: 85-89.
326. Fu Q, Tan ML, Yuan HM, Chen J, Fu J. Monoterpene glycosides from *Paeonia veitchii*. *J Asian Nat Prod Res*, 2017, 19: 22-27.
327. Ding L, Zuo Q, Li D, Feng X, Gao X, Zhao F, Qiu F. A new phenone from the roots of *Paeonia suffruticosa* Andrews. *Natural product research*, 2017, 31: 253-260.
328. Ji Kai L, Yun Bao M, Da Gang W, Yang L, Zhi Qiang S, Qi Tai Z, Zhi He C. Paeonilide, a novel anti-PAF-active monoterpenoid-derived metabolite from *Paeonia delavayi*. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2000, 64: 1511-1514.
329. Muhammad P, Ahmad S, Rubnawaz H, Ullah N, Malik A. New monoterpene glycosides from *Paeonia emodi*. *Z Naturforsch B*, 1999, 54: 544-548.
330. Yu J, Elix JA, Iskander MN. Lactiflorin, a monoterpene glycoside from paeony root. *Phytochemistry*, 1990, 29: 3859-3863.
331. Kim SH, Lee MK, Lee KY, Sung SH, Kim J, Kim YC. Chemical constituents isolated from *Paeonia lactiflora* roots and their neuroprotective activity against oxidative stress *in vitro*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2009, 24: 1138-1140.
332. Qin JJ, Mao YY, Li JL, Guan Y, Zhao WM. Aromatic monoterpenoid glycosides from the seeds of *Paeonia ostii*. *J Asian Nat Prod Res*, 2017, 19: 1149-1154.
333. Liang WJ, Ma YB, Geng CA, Huang XY, Xu HB, Zhang XM, Chen JJ. Paeoveitols A-E from *Paeonia veitchii*. *Fitoterapia*, 2015, 106: 36-40.
334. Liang WJ, Geng CA, Zhang XM, Chen H, Yang CY, Rong GQ, Zhao Y, Xu HB, Wang H, Zhou NJ. Paeoveitol, a pair of new norditerpene enantiomers from *Paeonia veitchii*. *Org Lett*, 2014, 16: 424-427.

335. Lin HC, Ding HY, Ko FN, Teng CM, Wu YC. Aggregation inhibitory activity of minor acetophenones from *Paeonia* species. *Planta Medica*, 1999, 65: 595-599.
336. Tak JH, Kim HK, Lee SH, Ahn YJ. Acaricidal activities of paeonol and benzoic acid from *Paeonia suffruticosa* root bark and monoterpenoids against *Tyrophagus putrescentiae* (Acari: Acaridae). *J Pest Manag Sci*, 2006, 62: 551-557.
337. Zhong SZ, Ge QH, Qu R, Li Q, Ma SP. Paeonol attenuates neurotoxicity and ameliorates cognitive impairment induced by D-galactose in ICR mice. *J Neurol Sci*, 2009, 277: 58-64.
338. Pan L, Dai M. Paeonol from *Paeonia suffruticosa* prevents TNF- α -induced monocytic cell adhesion to rat aortic endothelial cells by suppression of VCAM-1 expression. *Phytomedicine* 2009, 16: 1027-1032.
339. Kitagawa I, Yoshikawa M, Tsunaga K, Tani T. Studies on Moutan cortex on the chemical constituents. *Shoyakugaku Zasshi*, 1979, 33: 171-177.
340. Arichi S. Studies on Moutan cortex (III). on anti-inflammatory activities (part I). *Shoyakugaku Zasshi*, 1979, 33: 178-184.
341. Xu X, Gao J, Chen J, Li S, Yang X, Song H. Preparation and crystal structure of paeonol. *Chinese J Struc Chem*, 2005, 24: 436-438.
342. Ishida H, Takamatsu M, Tsuji K, Kosuge T. Studies on active substances in herbs used for oketsu ("stagnant blood") in Chinese medicine. On the anticoagulative principle in *Paeoniae radix*. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35: 849-852.
343. Miyazawa M, Maruyama H, Kameoka H. Essential Oil Constituents of "Mountan Radios Cortex" *Paeonia moutan* Sims. (*P. suffruticosa* Andrews.). *Agric Biol Chem*, 1983, 47: 2925-2927.

344. Papandreou V, Magiatis P, Chinou I, Kalpoutzakis E, Skaltsounis A-L, Tsarbopoulos A. Volatiles with antimicrobial activity from the roots of Greek *Paeonia* taxa. *J Ethnopharmacology*, 2002, 81: 101-104.
345. Sun L, Hu HP, Chen XX, Xu GY, Liu JS, Hu JM, Wu DL, Xu FQ. Two new acetoisovanillone glycosides from the water-soluble fraction of *Paeonia ostii*. *Nat Prod Res*, 2019, 2: 1-5.
346. Kadota S, Basnet P, Terashima S, Li JX, Namba T, Kageyu A. Palbinone, a novel terpenoid from *Paeonia albiflora*: A potent inhibitory activity on human monocyte interleukin-1 β . *Phytother Res*, 1995, 9: 379-381.
347. Kadota S, Terashima S, Kikuchi T, Namba T. Palbinone, a potent inhibitor of 3 α -hydroxy dehydrogenase from *Paeonia albiflora*. *Tetrahedron Lett*, 1992, 33: 255-256.
348. Kadota S, Terashima S, Basnet P, Kikuchi T, Namba T. Palbinone, a novel terpenoid from *Paeonia albiflora*; potent inhibitory activity on 3 α -Hydroxysteroid dehydrogenase. *Chem Pharm Bull*, 1993, 41: 487-490.
349. Tuan DT, Thu NB, Nhiem NX, Ngoc TM, Yim N, Bae K. Palbinone and triterpenes from Moutan Cortex (*Paeonia suffruticosa*, Paeoniaceae) stimulate glucose uptake and glycogen synthesis via activation of AMPK in insulin-resistant human HepG2 Cells. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19: 5556-5559.
350. Asif M, Ahmad MS, Mannan A, Itohc T, Matsumoto T. Analysis of *Paeonia emodi* root oil. *J Am Oil Chem Soc*, 1983, 60: 581-583.
351. Ikuta A, Kamiya K, Satake T, Saiki Y. Triterpenoids from callus tissue cultures of *Paeonia* species. *Phytochemistry*, 1995, 38: 1203-1207.
352. Ikuta A, Itokawa H. Triterpenoids of *Paeonia japonica* callus tissue. *Phytochemistry*, 1988, 27: 2813-2815.

353. He CN, Peng Y, Zhang YC, Xu LJ, Gu J, Xiao PG. Phytochemical and biological studies of Paeoniaceae. *Chem Biodivers*, 2010, 7: 805-838.
354. Fu Q, Qiu L, Yuan HM, Yu T, Zou L. Paeonenoides D and E: two new nortriterpenoids from *Paeonia lactiflora* and their inhibitory activities on NO production. *Helv Chim Acta*, 2016, 99: 46-49.
355. Yoshikawa M, Uchida E, Kawaguchi A, Kitagawa I, Yamahara J. Galloyl-oxypaeoniflorin, suffruticosides A, B, C, and D, five new antioxidative glycosides, and suffruticoside E, A paeonol glycoside, from Chinese moutan cortex. *Chem Pharm Bull* 1992, 40: 2248-50.
356. Mencherini T, Picerno P, Festa M, Russo P, Capasso A, Aquino R. Triterpenoid constituents from the roots of *Paeonia rockii* ssp. *rockii*. *J Nat Prod*, 2011, 74: 2116-2121.
357. Nawaz HR, Malik A, Khan PM, Shujaat S, RAHMAN A. A novel β -glucuronidase inhibiting triterpenoid from *Paeonia emodi*. *Chem Pharm Bull* 2000, 48: 1771-1773.
358. Nazir S, Yaqoob U, Nawchoo IA, Lone FA, Rather AA, Hassan A, Ashraf A. *Paeonia emodi*: An Ethnopharmacological and Phytochemical Review. *J Herb Med*, 2017.
359. Wu SH, Chen YW, Li ZY, Yang LY, Li SL. Chemical constituents from the root bark of *Paeonia delavayi*. *Chem Nat Compd*, 2009, 45: 597.
360. Zhou C, Zhang Y, Sheng Y, Zhao D, Lv S, Hu Y, Tao J. Herbaceous peony (*Paeonia lactiflora* Pall.) as an alternative source of oleanolic and ursolic acids. *Int J Mol Med*, 2011, 12: 655-667.
361. Tomczyk H. Badania fitochemiczne *Paeonia anomala* L. *Pascal and Francis Bibliographic Databases*, 1979, 25: 175-181.

362. Tantry MA, Dar JA, Khuroo MA, Shawl AS. Nortriterpenoids from the roots of *Paeonia emodi*. *Phytochem Lett*, 2012, 5: 253-257.
363. Depascualterasa J, Galinanes B, Diaz F, Grande M In *Phenol Fraction of Roots of Paeonia broteroi-3'-Hydroxypaeonol*, *Anales de Quimica*, Madrid, Lindsay RH (ed). Real Soc Espan Quimica Facultad De Física Quimica Ciudad Univ: Madrid, 1979; 1000-1001.
364. Ulubelen A, Çetin ET, Isildatici S, Öztürk S. Phytochemical investigation of *Paeonia decora*. *Lloydia*, 1968, 31: 249.
365. Xu HY. Studies on the isolation, identification and bioactivities of daucosterol in the roots at *Paeonia lactiflora*. *J Integr Plant Biol*, 1986, 28: 23-27.
366. Kim HJ, Chang EJ, Bae SJ, Shim SM, Park HD, Rhee CH, Park JH, Choi SW. Cytotoxic and antimutagenic stilbenes from seeds of *Paeonia lactiflora*. *Arch Pharm Res*, 2002, 25: 293-299.
367. Kim HJ, Chang EJ, Cho SH, Chung SK, Park HD, Choi SW. Antioxidative activity of resveratrol and its derivatives isolated from seeds of *Paeonia lactiflora*. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2002, 66: 1990-1993.
368. Yuk HJ, Ryu HW, Jeong SH, Curtis-Long MJ, Kim HJ, Wang Y, Song YH, Park KH. Profiling of neuraminidase inhibitory polyphenols from the seeds of *Paeonia lactiflora*. *Food Chem Toxicol*, 2013, 55: 144-149.
369. Ryu HW, Song HH, Shin IS, Cho BO, Jeong SH, Kim DY, Ahn KS, Oh SR. Suffruticosol A isolated from *Paeonia lactiflora* seedcases attenuates airway inflammation in mice induced by cigarette smoke and LPS exposure. *J Funct Foods*, 2015, 17: 774-784.

370. Choi CW, Choi YH, Cha MR, Kim YS, Yon GH, Hong KS, Park WK, Ryu SY. In vitro BACE-1 inhibitory activity of resveratrol oligomers from the seed extract of *Paeonia lactiflora*. *Planta medica*, 2011, 77: 374-376.
371. Kim HJ, Ha SC, Choi SW. Inhibition of tyrosinase and lipoxygenase activities by resveratrol and its derivatives from seeds of *Paeonia lactiflora*. *Food Sci Nutr*, 2002, 7: 447-450.
372. Kim HJ, Lee WJ, Park YH, Cho SH, Park SW. Differential effects of resveratrol and its oligomers isolated from seeds of *Paeonia lactiflora* (peony) on proliferation of MCF-7 and ROS 17/2.8 cells. *Prev Nutr Food Sci*, 2003, 8: 356-364.
373. Liu P, Wang Y, Gao J, Lu Z, Yin W, Deng R. Resveratrol trimers from seed cake of *Paeonia rockii*. *Molecules*, 2014, 19: 19549-19556.
374. He YK, Cen XT, Liu SS, Lu HD, He CN. Protective effects of ten oligostilbenes from *Paeonia suffruticosa* seeds on interleukin-1 β -induced rabbit osteoarthritis chondrocytes. *BMC chemistry*, 2019, 13: 72.
375. Gao Y, He C, Ran R, Zhang D, Li D, Xiao P-G, Altman E. The resveratrol oligomers, cis-and trans-gnetin H, from *Paeonia suffruticosa* seeds inhibit the growth of several human cancer cell lines. *J Ethnopharmacol*, 2015, 169: 24-33.
376. He CN, Peng Y, Xu LJ, Liu ZA, Gu J, Zhong AG, Xiao PG. Three new oligostilbenes from the seeds of *Paeonia suffruticosa*. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58: 843-847.
377. Almosnid NM, Gao Y, He C, Park HS, Altman E. In vitro antitumor effects of two novel oligostilbenes, cis-and trans-suffruticosol D, isolated from *Paeonia suffruticosa* seeds. *Int J Oncol*, 2016, 48: 646-656.
378. Cai T, Cai Y. cis-Ampelopsin E, a stilbene isolated from the seeds of *Paeonia suffruticosa*, inhibits lipopolysaccharide-stimulated nitric oxide production in

- RAW 264.7 macrophages via blockade of nuclear factor-kappa B signaling pathway. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34: 1501-1507.
379. Liu P, Li XF, Gao JY, Liu YQ, Hou XW, Yin WP, Deng RX. Two new resveratrol trimers with antibacterial activities from seed cake of *Paeonia rockii*. *Chem Nat Compd*, 2017, 53: 51-55.
 380. Peng LP, Men SQ, Liu ZA, Tong NN, Imran M, Shu QY. Fatty acid composition, phytochemistry, antioxidant activity on seed coat and kernel of *Paeonia ostii* from main geographic production areas. *Foods*, 2020, 9: 30.
 381. Li SS, Wang LS, Shu QY, Wu J, Chen LG, Shao S, Yin DD. Fatty acid composition of developing tree peony (*Paeonia moutan* DC.) seeds and transcriptome analysis during seed development. *BMC genomics*, 2015, 16: 208.
 382. Li J, Wang Z. Nutrients, fatty acid composition and antioxidant activity of the flowers and seed oils in wild populations of *Paeonia ludlowii*. *Emir J Food Agric*, 2019, 31: 206-213.
 383. Orhan I, Demirci B, Omar I, Siddiqui H, Kaya E, Choudhary MI, Ecevit Genç G, Özhatay N, Şener B, Başer KHC. Essential oil compositions and antioxidant properties of the roots of twelve Anatolian *Paeonia* taxa with special reference to chromosome counts. *Pharm Biol*, 2010, 48: 10-16.
 384. Verma RS, Padalia RC, Chauhan A, Yadav A, Chanotiya CS. Essential oil composition of Himalayan Peony (*Paeonia emodi* Royle). *J Essent Oil Res*, 2015, 27: 477-480.
 385. Ngan LTM, Moon JK, Kim JH, Shibamoto T, Ahn YJ. Growth inhibiting effects of *Paeonia lactiflora* root steam distillate constituents and structurally related compounds on human intestinal bacteria. *World J Microbiol Biotechnol*, 2012, 28: 1575-1583.

386. Ivanova A, Delcheva I, Tsvetkova I, Kujumgiev A, Kostova I. GC-MS analysis and anti-microbial activity of acidic fractions obtained from *Paeonia peregrina* and *Paeonia tenuifolia* roots. *Z Naturforsch C J Biosci*, 2002, 57: 624-628.
387. Lu J, Wang X, Bo Y. Chemical composition and antimicrobial activity of the volatile and semi-volatile components of *Paeonia veitchii* roots. *Scientia Silvae Sinicae*, 2009, 45: 161-166.
388. Tosun G, Kahriman N, Albay C, Karaoğlu ŞA, Yayli N. Antimicrobial activity and volatile constituents of the flower, leaf, and stem of *Paeonia daurica* grown in Turkey. *Turk J Chem*, 2011, 35: 145-153.
389. Lei G, Song C, Shi H, Xing Y, Song X, Liang G. Parameter effects and kinetics of ultrasound assisted ionic liquid mediated hydro-distillation and essential oil composition of flowers of *Paeonia suffruticosa* Andr. 'Jitsugetsu Nishiki' from Central China. *J Essent Oil Bear Plants*, 2019, 22: 762-773.
390. Han CV, Bhat R. In vitro control of food-borne pathogenic bacteria by essential oils and solvent extracts of underutilized flower buds of *Paeonia suffruticosa* (Andr.). *Ind Crops Prod*, 2014, 54: 203-208.
391. Tak JH, Kim HK, Lee SH, Ahn YJ. Acaricidal activities of paeonol and benzoic acid from *Paeonia suffruticosa* root bark and monoterpenoids against *Tyrophagus putrescentiae* (Acari: Acaridae). *Pest Manag*, 2006, 62: 551-557.
392. Wang JT, Ma ZH, Wang GK, Xu FQ, Chen L, Yu Y, Wang G, Liu JS. Four meroterpenoids from *Alternaria alternata* isolated from *Paeonia lactiflora*. *Phytochem Lett*, 2019, 31: 1-4.
393. Choi YH, Gu L, Kim YS, Kang SS, Kim JS, Yean MH, Kim HP. Effects of the constituents of *Paeonia lactiflora* root on arachidonate and NO metabolism. *Biomol Ther*, 2006, 14: 216-219.

394. Lee SC, Kwon YS, Son KH, Kim HP, Heo MY. Antioxidative constituents from *Paeonia lactiflora*. *Archives of pharmacal research*, 2005, 28: 775-783.
395. Kim SJ, Jin M, Lee E, Moon TC, Quan Z, Yang JH, Son KH, Kim KU, Son JK, Chang HW. Effects of methyl gallate on arachidonic acid metabolizing enzymes: Cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase in mouse bone marrow-derived mast cells. *Archives of pharmacal research*, 2006, 29: 874-878.
396. Nagy G. *Greek mythology and poetics*. 2nd ed. New York, Cornell University Press, 1992: 6-7.
397. Meyci BE. *The Myths & Legends of Ancient Greece and Rome*. 1st ed. Amsterdam, MetaLibri, 2009: 167-168.
398. Döner DB, Özdemir A. Tıp tarihinde fitoterapi ve *Paeonia* (bocur, şakayık, itecik lalesi) bitkisine genel bir bakış. *Uşak Üniversitesi Fen ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 2017, 1: 57-64.
399. Popović Z, Smiljanić M, Kostić M, Nikić P, Janković S. Wild flora and its usage in traditional phytotherapy (Deliblato Sands, Serbia, South East Europe). *Indian J Tradit Knowl*, 2014, 13: 9-35.
400. Ali H, Sannai J, Sher H, Rashid A. Ethnobotanical profile of some plant resources in Malam Jabba valley of Swat, Pakistan. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2011, 5: 4676-4687.
401. Ugulu I, Baslar S, Yorek N, Dogan Y. The investigation and quantitative ethnobotanical evaluation of medicinal plants used around Izmir province, Turkey. *Journal of Medicinal plants research*, 2009, 3: 345-367.
402. Firdaus A. Evaluation of Anticonvulsant and Antiepileptogenic Activity of *Paeonia emodi* and Its Effects on PTZ-Induced Kindling Model of Mice. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı. Bahawalpur: The Islamia University, 2017.

403. Zaidi SA, Pathan SA, Singh S, Ahmad F, Jamil S, Khar R. Effect of repeated administration of *Paeonia emodi* Wall. root extract in experimental models of epilepsy and behaviour. *J Pharmacol Toxicol*, 2012, 7: 64-77.
404. Khalılı M, Roghanı M, Kiasaları Z, Rahmatı B, Afshın MS, Ghaedi G, Ansari F. Anticonvulsant effect of alcoholic extract of *Paeonia officinalis* rhizomes on pentylenetetrazole model of kindling in male mice. *Daneshvar Medicine*, 2016, 23: 11-18.
405. Kim HG, Park G, Piao Y, Kang MS, Pak YK, Hong SP, Oh MS. Effects of the root bark of *Paeonia suffruticosa* on mitochondria-mediated neuroprotection in an MPTP-induced model of Parkinson's disease. *Food Chem Toxicol*, 2014, 65: 293-300.
406. Hong MH, Kim JH, Na SH, Bae H, Shin YC, Kim SH, Ko SG. Inhibitory effects of *Paeonia suffruticosa* on allergic reactions by inhibiting the NF-kappaB/IkappaB- α signaling pathway and phosphorylation of ERK in an animal model and human mast cells. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2010, 74: 906761-906765.
407. Gonchig E, Erdenebat S, Togtoo O, Bataa S, Gendaram O, Kim YS, Ryu SY. Antimicrobial activity of Mongolian medicinal plants. *Nat Prod Sci*, 2008, 14: 32.
408. Uddin G, Sadat A, Siddiqui BS. Phytochemical screening, in vitro antioxidant and antimicrobial activities of the crude fractions of *Paeonia emodi* Wall. Ex Royle. *Middle-East J Sci Res*, 2013, 17: 367-73.
409. Ullah S, Abbasi M, Raza M, Khan S, Azizur Rehman BM, Mughal M. Antibacterial activity of some selected plants of Swat valley. *Biosci Res*, 2011, 8: 15-18.
410. Khan T, Ahmad M, Khan H, Khan MA. Biological activities of aerial parts of *Paeonia emodi* Wall. *Afr J Biotechnol*, 2005, 4.

411. Mufti FUD, Ullah H, Bangash A, Khan N, Hussain S, Ullah F, Jamil M, Jabeen M. Antimicrobial activities of *Aerva javanica* and *Paeonia emodi* plants. *Pak J Pharm Sci*, 2012, 25: 565-9.
412. Lee KY, Cha JD, Choi SM, Jang EJ, Ko ES. Antibacterial activity of the ethanol extract of *Paeonia lactiflora* on growth of oral bacteria. *J Oral Health Dent*, 2018, 2: 0.031-16.
413. Park HS, Min KJ, Cha CG, Song JW, Son JC. Antimicrobial activities against oral microbes and growth-inhibitory effect on oral tumor cell by extract of *Paeonia lactiflora*. *J Environ Health*, 2007, 33: 21-29.
414. Ozdemir A. Antioxidant capacity and antimicrobial activity of *Paeonia peregrina* L. [Uşak-İtecik Tulip] extracts and its phenolic and flavonoid compounds. *Ulutas Med J*, 2020, 6: 30-37.
415. Zhou Y, Zhang Y, Zong H, Lu X, Shen W, Zhuge B. Chemical constituents, antibacterial activity and mechanism of *Paeonia suffruticosa* Andr. buds extract against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Nat Prod Res*, 2019: 1-5.
416. Bae JH. Effect of extracts from *Paeonia japonica* on the growth of food-borne pathogens. *J East Asian Soc Diet Life*, 2011, 21: 272-276.
417. Shin SH, Seong IW. Antimicrobial activity or the extracts from *Paeonia japonica* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Korean J Fam Microbio*, 2006, 42: 54-58.
418. Sharma A, Singh S, Tewari R, Bhatt V, Sharma J, Maurya I. Phytochemical analysis and mode of action against *Candida glabrata* of *Paeonia emodi* extracts. *J Mycol Med*, 2018, 28: 443-451.

419. Lee HS, Kim Y. *Paeonia lactiflora* inhibits cell wall synthesis and triggers membrane depolarization in *Candida albicans*. *J Microbiol Biotechnol*, 2017, 27: 395-404.
420. Lee HS, Kim Y. Development of *Candida albicans* biofilms is diminished by *Paeonia lactiflora* via obstruction of cell adhesion and cell lysis. *J Microbiol Biotechnol*, 2018, 28: 482-490.
421. Sansone F, Picerno P, Mencherini T, Porta A, Lauro MR, Russo P, Aquino RP. Technological properties and enhancement of antifungal activity of a *Paeonia rockii* extract encapsulated in a chitosan-based matrix. *J Food Eng*, 2014, 120: 260-267.
422. Seong I. Antifungal activity of the extract from *Paeonia japonica* against *Candida albicans*. *Korean J Med Mycol*, 2006, 11: 19.
423. Ho JY, Chang HW, Lin CF, Liu CJ, Hsieh CF, Horng JT. Characterization of the anti-influenza activity of the Chinese herbal plant *Paeonia lactiflora*. *Viruses*, 2014, 6: 1861-1875.
424. Lin TJ, Wang KC, Lin CC, Chiang LC, Chang JS. Anti-viral activity of water extract of *Paeonia lactiflora* Pallas. against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *Am J Chin Med*, 2013, 41: 585-599.
425. Lam IF, Huang M, Chang MDT, Yao PW, Chou YT, Ng SK, Tsai YL, Lin YC, Zhang YF, Yang XY. Identification of anti-HBV activities in *Paeonia suffruticosa* Andr. using GRP78 as a drug target on Herbochip. *Chin Med*, 2017, 12: 11.
426. Mao Q, Huang Z, Ip S, Che C. Antidepressant-like effect of ethanol extract from *Paeonia lactiflora* in mice. *Phytother Res*, 2008, 22: 1496-1499.

427. Yu XH, Song T, Hou XL, Sui Y, Li YL, Hu D, Wang XH, Xiao ZZ, Wang RR, Wang J. Anti-depressant effect of *Paeonia lactiflora* Pall. extract in rats. *Trop J Pharm Res*, 2017, 16: 577-580.
428. Mao QQ, Ip SP, Ko KM, Tsai SH, Xian YF, Che CT. Effects of peony glycosides on mice exposed to chronic unpredictable stress: further evidence for antidepressant-like activity. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124: 316-320.
429. Zaidi S, Pathan S, Ahmad F, Surender S, Jamil S, Khar R. Neuropharmacological evaluation of *Paeonia emodi* root extract phospholipid complex in mice. *Planta Medica*, 2011, 77: 123.
430. Pei L, Yuan X, Hui Y, Jing C, Shang EX, Da Q, Jiang S, Jin D. Characterization of molecular signature of the roots of *Paeonia lactiflora* during growth. *Chin J Nat Med*, 2017, 15: 785-793.
431. Jung CH, Zhou S, Ding GX, Kim JH, Hong MH, Shin YC, Kim GJ, Ko SG. Antihyperglycemic activity of herb extracts on streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2006, 70: 2556-2559.
432. Kishore L, Kaur N, Singh R. Nephroprotective effect of *Paeonia emodi* via inhibition of advanced glycation end products and oxidative stress in streptozotocin–nicotinamide induced diabetic nephropathy. *J Food Drug Anal*, 2017, 25: 576-588.
433. Kim J, Park CS, Lim Y, Kim HS. *Paeonia japonica*, *Houttuynia cordata*, and *Aster scaber* water extracts induce nitric oxide and cytokine production by lipopolysaccharide-activated macrophages. *J Med Food*, 2009, 12: 365-373.
434. Jo SK, Lee HJ, Kim SR, Kim JC, Bae CS, Jung U, Park HR, Jang JS, Kim SH. Antiinflammatory activity of an herbal preparation (HemoHIM) in rats. *Phytother Res*, 2007, 21: 625-628.

435. Jiang DX, Chen YS, Hou XT, Xu JF, Mu X, Chen W. Influence of *Paeonia lactiflora* roots extract on cAMP-phosphodiesterase activity and related anti-inflammatory action. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137: 914-920.
436. Nikolova P, Ivanovska N. Estimation of immunological properties of flower and root extracts from *Paeonia peregrina*. *J Herbs Spices Med Plants*, 2000, 6: 1-9.
437. Leem K, Kim H, Boo Y, Lee H, Kim J, Yoo Y, Ahn H, Park H, Seo J, Kim H. Effects of *Paeonia lactiflora* root extracts on the secretions of monocyte chemotactic protein-1 and-3 in human nasal fibroblasts. *Phytother Res*, 2004, 18: 241-243.
438. Tserendejid T, Sun Z, Borjihan G, Jigmed S. Antihyperlipidemic Activities of Common Garden Peony (*Paeonia lactiflora* Pall.). *Mong J Biol Sci*, 2013, 11: 63-66.
439. Zhang Y. The effects of nifedipine, diltiazem, and *Paeonia lactiflora* Pall. on atherogenesis in rabbits. *Chinese journal of cardiovascular diseases*, 1991, 19: 100-103.
440. Zargar BA, Masoodi MH, Ahmed B, Ganie SA. Antihyperlipidemic and antioxidant potential of *Paeonia emodi* Royle. against high-fat diet induced oxidative stress. *ISRN Pharmacol*, 2014, 2014: 78-82.
441. Bae J, Park W, Park J, Ahn M. Phytochemical and Biological Investigations on *Paeonia lactiflora* and *P. obovata*. *Planta Medica*, 2013, 79: PH16.
442. Wu JJ, Sun WY, Hu SS, Zhang S, Wei W. A standardized extract from *Paeonia lactiflora* and *Astragalus membranaceus* induces apoptosis and inhibits the proliferation, migration and invasion of human hepatoma cell lines. *Int J Oncol*, 2013, 43: 1643-1651.

443. Deng H, Yan C, Xiao T, Yuan D, Xu J. Total glucosides of *Paeonia lactiflora* Pall. inhibit vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127: 781-785.
444. Zhou JX, Braun MS, Wetterauer P, Wetterauer B, Wink M. Antioxidant, cytotoxic, and antimicrobial activities of *Glycyrrhiza glabra* L., *Paeonia lactiflora* Pall., and *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. extracts. *Medicines*, 2019, 6: 43.
445. Yang J, Tan X, Tan S, Taiyuan L. In Vitro Antineoplastic Activity of the Effective Portion of the Ultrafiltration Membrane-separated Ethanol Extract of *Paeonia lactiflora*. *Chin Pharm*, 2007.
446. Li C, Yazawa K, Kondo S, Mukudai Y, Sato D, Kurihara Y, Kamatani T, Shintani S. The root bark of *Paeonia moutan* is a potential anticancer agent in human oral squamous cell carcinoma cells. *Anticancer Res*, 2012, 32: 2625-2630.
447. Kim JH, Kim EJ. Evaluation of anti-oxidative, anti-thrombin, anti-invasive and pro-apoptotic activities of *Paeonia japonica*. *Korean J Plant Res*, 2018, 31: 16-23.
448. Wang SC, Tang SW, Lam SH, Wang CC, Liu YH, Lin HY, Lee SS, Lin JY. Aqueous extract of *Paeonia suffruticosa* inhibits migration and metastasis of renal cell carcinoma cells via suppressing VEGFR-3 pathway. *Evid Based Compl Alt*, 2012, 2012.
449. Choi HS, Seo HS, Kim JH, Um JY, Shin YC, Ko SG. Ethanol extract of *Paeonia suffruticosa* Andrews. (PSE) induced AGS human gastric cancer cell apoptosis via fas-dependent apoptosis and MDM2-p53 pathways. *J Biomed Sci*, 2012, 19: 82.
450. Kim D, Radin D, Leonardi D. Probing the molecular mechanisms governing the oncolytic activity of *Paeonia suffruticosa* on triple-negative breast cancer cells *in vitro*. *Anticancer Res*, 2017, 37: 4813-4819.

451. Ou TT, Wu CH, Hsu JD, Chyau CC, Lee HJ, Wang CJ. *Paeonia lactiflora* Pall. inhibits bladder cancer growth involving phosphorylation of Chk2 in vitro and in vivo. *J Ethnopharmacology*, 2011, 135: 162-172.
452. Yabalak E, Emire Z In *Investigation of Antioxidant Activity of Aqueous Extracts of Paeonia Arietina Leaves Extracted by Subcritical Water Extraction Method*, 4th International Conference on Advances in Natural & Applied Sciences, Ağrı, Rıdvan Durak MG, Burak Alaylar, (eds). Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi: Ağrı, 2019; 78.
453. Vazirian M, Vosughian E, Pirali Hamedani M, Khodaei M, Lamardi SNS. Essential oil composition and radical scavenging activity of *Paeonia daurica* subsp. *macrophylla* root. *Traditional and Integrative Medicine*, 2018: 11-17.
454. Ilahi I, Khan J, Ghaffar R, Hussain A, Rahman K, Wahab S, Ali D, Zeb L. In vitro antioxidant and hepatoprotective activities of *Paeonia emodi* Wall. rhizome methanol extract and its phenolic compounds rich fractions. *Pak. J. Pharm. Sci*, 2016, 29: 1787-1794.
455. Khan T, Ahmad M, Nisar M, Ahmad M, Arif Lodhi M, Choudhary MI. Enzyme inhibition and radical scavenging activities of aerial parts of *Paeonia emodi* Wall. (Paeoniaceae). *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2005, 20: 245-249.
456. Ohsugi M, Fan W, Hase K, Xiong Q, Tezuka Y, Komatsu K, Namba T, Saitoh T, Tazawa K, Kadota S. Active-oxygen scavenging activity of traditional nourishing-tonic herbal medicines and active constituents of *Rhodiola sacra*. *J Ethnopharmacol*, 1999, 67: 111-119.
457. Huang H, Fu Q, Chen X, Chang S, Zhang X, Liu M, Zhang T. Study on antioxidant capacities of *Paeonia lactiflora* extracts. *Acta Agriculturae Boreali Occidentalis Sinica*, 2009, 4: 256-257.

458. Lee SM, Yoon MY, Park HR. Protective effects of *Paeonia lactiflora* Pall. on hydrogen peroxide-induced apoptosis in PC12 cells. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2008: 0804020841-0804020841.
459. Li C, Du H, Wang L, Shu Q, Zheng Y, Xu Y, Zhang J, Zhang J, Yang R, Ge Y. Flavonoid composition and antioxidant activity of tree peony (*Paeonia moutan*) yellow flowers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009, 57: 8496-8503.
460. Oancea S, Perju M, Olosutean H. Influence of enzyme-aided extraction and ultrasonication on phenolics content and antioxidant activity of *Paeonia officinalis* L. petals. *J Serb Chem Soc*, 2020, 85: 845-856.
461. Wang M, Li C, Li H, Wu Z, Chen B, Lei Y, Shen Y. In Vitro and *In silico* Antioxidant Activity of Novel Peptides Prepared from *Paeonia ostii* ‘Feng Dan’Hydrolysate. *Antioxidants*, 2019, 8: 433.
462. Zhang XX, Zhang G, Jin M, Niu LX, Zhang YL. Variation in Phenolic Content, Profile, and Antioxidant Activity of Seeds among Different *Paeonia ostii* Cultivated Populations in China. *Chem Biodivers*, 2018, 15: e1800093.
463. Mancas V, AmarieiI S. Total phenolic content and antioxidant activity of syrups from peony (*Paeonia peregrina* Mill. var. *romanica*) and rose (*Rosa centifolia*) petals. *J Food Saf*, 2017, 15: 1952-1956.
464. Wang BL, Zhang LX, Shi XF, Yun L, Qiu GY, Shen W, LI ZJ. Study on antioxidant activity of different concentrations of alcohol extracts from *Paeonia rockii* Pollen. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*, 2018, 25: 65-68.
465. Zhang XX, Shi QQ, Ji D, Niu LX, Zhang YL. Determination of the phenolic content, profile, and antioxidant activity of seeds from nine tree peony (*Paeonia moutan* DC.) species native to China. *Food Res Int*, 2017, 97: 141-148.

466. Li J, Wang ZH. Nutrients, fatty acid composition and antioxidant activity of the flowers and seed oils in wild populations of *Paeonia ludlowii*. *Emirates Journal of Food and Agriculture*, 2019, 15: 206-213.
467. Goto H, Shimada Y, Tanaka N, Tanigawa K, Itoh T, Terasawa K. Effect of extract prepared from the roots of *Paeonia lactiflora* on endothelium-dependent relaxation and antioxidant enzyme activity in rats administered high-fat diet. *Phytother Res*, 1999, 13: 526-528.
468. Ko HL, Jung EH, Jung DH, Kim JK, Ku SK, Kim YW, Kim SC, Zhao R, Lee CW, Cho IJ. *Paeonia japonica* root extract protects hepatocytes against oxidative stress through inhibition of AMPK-mediated GSK3 β . *J Funct Foods*, 2016, 20: 303-316.
469. Sun WY, Wei W, Wu L, Gui SY, Wang H. Effects and mechanisms of extract from *Paeonia lactiflora* and *Astragalus membranaceus* on liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *J Ethnopharmacology*, 2007, 112: 514-523.
470. Qi X. Protective mechanism of *Salvia miltiorrhiza* and *Paeonia lactiflora* for experimental liver damage. *Chinese journal of modern developments in traditional medicine*, 1991, 11: 102-4, 69.
471. Sun WY, Wei W, Gui SY, Wu L, Wang H. Protective effect of extract from *Paeonia lactiflora* and *Astragalus membranaceus* against liver injury induced by *Bacillus Calmette-Guérin* and lipopolysaccharide in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, 103: 143-149.
472. Sun WY, Wang L, Liu H, Li X, Wei W. A standardized extract from *Paeonia lactiflora* and *Astragalus membranaceus* attenuates liver fibrosis induced by porcine serum in rats. *Int J Mol Med*, 2012, 29: 491-498.
473. Ahmad F, Tabassum N. Effect of 70% ethanolic extract of roots of *Paeonia officinalis* Linn. on hepatotoxicity. *Journal of Acute Medicine*, 2013, 3: 45-49.

474. Ahmad F, Tabassum N. Preliminary phytochemical, acute oral toxicity and antihepatotoxic study of roots of *Paeonia officinalis* Linn. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2013, 3: 64-68.
475. Yang D. Comparison of pre-and post-treatmental hepatohistology with heavy dosage of *Paeonia rubra* on chronic active hepatitis caused liver fibrosis. *Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*, 1994, 14: 207-9, 195.
476. Tabanca N, Ali A, Bernier U, Ozek G, Ozek T, Shatar S, Altansetseg A, Batar D, Baser K, Khan I. Chemical composition of *Paeonia anomala* essential oil and its insecticidal activity against *Aedes aegypti*. *Planta Medica*, 2015, 81: 21-25.
477. Ibrar M, Khan MA, Nisar M, Khan M. Evaluation of *Paeonia emodi* for its cardioprotective potentials: An investigative study towards possible mechanism. *J Ethnopharmacol*, 2019, 231: 57-65.
478. Jia Y, Tang T. *Paeonia lactiflora* injection in treating chronic cor pulmonale with pulmonary hypertension. *Chinese journal of modern developments in traditional medicine*, 1991, 11: 199-202, 195.
479. Nagasawa H, Iwabuchi T, Inatomi H. Protection by tree-peony (*Paeonia suffruticosa* Andr.) of obesity in (SLN x C3H/He) F1 obese mice. *In vivo (Athens, Greece)*, 1991, 5: 115-118.
480. Khan T, Ahmad M. Spasmolytic and spasmogenic activities of crude extract and subsequent fractions of *Paeonia emodi*. *Pharmazie*, 2007, 62: 476-477.
481. Bachhawat J, Shihabudeen M, Thirumurugan K. Screening of fifteen Indian ayurvedic plants for *alpha*-glucosidase inhibitory activity and enzyme kinetics. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2011, 3: 267-74.
482. İrer SV, Alper G. Deneysel diyabet modelleri. *Turkish J Biochem*, 2004, 2: 127-136.

483. Joy K, Kuttan R. Anti-diabetic activity of *Picrorrhiza kurroa* extract. *J Ethnopharmacol*, 1999, 67: 143-148.
484. Singab ANB, El Beshbishy HA, Yonekawa M, Nomura T, Fukai T. Hypoglycemic effect of Egyptian *Morus alba* root bark extract: effect on diabetes and lipid peroxidation of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacology*, 2005, 100: 333-338.
485. Yagihashi S, Inaba W, Mizukami H. Dynamic pathology of islet endocrine cells in type 2 diabetes: β -Cell growth, death, regeneration and their clinical implications. *J Diabetes Investig*, 2016, 7: 155-165.
486. Nurdiana S, Goh YM, Ahmad H, Dom SM, Azmi NSa, Zin NSNM, Ebrahimi M. Changes in pancreatic histology, insulin secretion and oxidative status in diabetic rats following treatment with *Ficus deltoidea* and vitexin. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17: 290.
487. Barone F, Nayar S, Campos J, Cloake T, Withers DR, Toellner KM, Zhang Y, Fouser L, Fisher B, Bowman S. IL-22 regulates lymphoid chemokine production and assembly of tertiary lymphoid organs. *PNAS*, 2015, 112: 11024-11029.
488. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Férard G, Ferrero CA, Franck PF, Gella FJ, Hoelzel W, Jørgensen PJ, Kanno T. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 C. Part 5. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate aminotransferase. *Clin Chem Lab Med*, 2002, 40: 725-733.
489. Matsuura H, Amano M, Kawabata J, Mizutani J. Isolation and measurement of quercetin glucosides in flower buds of Japanese butterbur (*Petasites japonicus* subsp. *gigantea* Kitam.). *Biosci Biotechnol Biochem*, 2002, 66: 1571-5.

490. Panda S, Kar A. Antidiabetic and antioxidative effects of *Annona squamosa* leaves are possibly mediated through quercetin-3-*O*-glucoside. *Biofactors*, 2007, 31: 201-210.
491. Wei Y, Ito Y. Isolation of hyperoside and luteolin-glucoside from *Agrimonia pilosa* Ledeb. using stepwise elution by High-Speed Countercurrent Chromatography. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 2007, 30: 1465-1473.
492. Markham KR. Techniques of flavonoid identification. In: Markham KR (ed). *Flavon and Flavan*, 2nd ed. London, Academic press 1982: 295-362.
493. Aderogba M, Ogundaini A, Eloff J. Isolation of two flavonoids from *Bauhinia monandra* (Kurz) leaves and their antioxidative effects. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2006, 3: 59-65.
494. Wu H, Dushenkov S, Ho CT, Sang S. Novel acetylated flavonoid glycosides from the leaves of *Allium ursinum*. *Food Chemistry*, 2009, 115: 592–595.
495. Lee DY, Lyu HN, Kwak HY, Jung LK, Lee YH, Kim DK, Chung IS, Kim SH, Baek NI. Isolation of flavonoids from the fruits of *Cornus kousa* Burg. *Appl Biol Chem*, 2007, 50: 144-147.
496. Müller AH, Vieira PC, Fernandes JB. Dihydrochalcones, coumarins and alkaloids from *Metrodorea nigra*. *Phytochemistry*, 1995, 40: 1797-1800.
497. Özbek H, Güvenalp Z, KuruüzümUz A, Kazaz C, Demirezer LÖ. β -Hydroxydihydrochalcone and flavonoid glycosides along with triterpene saponin and sesquiterpene from the herbs of *Pimpinella rhodantha* Boiss. *Nat Prod Res*, 2016, 30: 750-754.
498. Guvenalp Z, Ozbek H, Karadayi M, Gulluce M, KuruuzumUz A, Salih B, Demirezer LÖ. Two antigenotoxic chalcone glycosides from *Mentha longifolia* subsp. *longifolia*. *Pharm Biol*, 2015, 53: 888-896.

499. Liu C, Zhang P, Liu L, Xu T, Tan T, Wang F, Deng L. Isolation of α -arbutin from *Xanthomonas* CGMCC 1243 fermentation broth by macroporous resin adsorption chromatography. *J Chromatogr B*, 2013, 925: 104-109.
500. Cho JY, Moon JH, Seong KY, Park KH. Antimicrobial activity of 4-hydroxybenzoic acid and *trans* 4-hydroxycinnamic acid isolated and identified from rice hull. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1998, 62: 2273-2276.
501. Ahmadzadeh Z, Mokhtari J, Rouhani M. Cu-MOF: an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of symmetric anhydrides via the C-H bond activation of aldehydes. *RSC Adv*, 2018, 8: 24203-24208.
502. Sakushima A, Coşkun M, Maoka T. Hydroxybenzoic acids from *Boreava orientalis*. *Phytochemistry*, 1995, 40: 257-261.
503. Chanwitheesuk A, Teerawutgulrag A, Kilburn JD, Rakariyatham N. Antimicrobial gallic acid from *Caesalpinia mimosoides* Lamk. *Food Chem*, 2007, 100: 1044-1048.
504. Li B, Gao J, Liu Q, Gong L, Li S, Liu P. Chemical Constituents from Fruit Dregs of *Rhus chinensis*. *Journal of Chinese medicinal materials*, 2016, 39: 786-788.
505. Özbek H, Yuca H, Gözcü S, Dursunoğlu B, Özenver N, Güvenalp Z, Kazaz C, Önal M, Demirezer LÖ. Phenolic compounds from *Cotinus coggygria* Scop. with *alpha* glucosidase inhibition. *FABAD J Pharm Sci*, 2019, 44: 127-132.
506. Tanaka T, Nonaka G, Nishioka I. Tannins and related compounds. XVI. Isolation and characterization of six methyl glucoside gallates and a gallic acid glucoside gallate from *Sanguisorba officinalis* L. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32: 117-121.
507. Gürbüz P. *Cistus salviafolius* L. Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Sağlık Bilimler Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2011.

508. Lee DY, Lyu HN, Kwak HY, Jung LK, Lee YH, Kim DK, Chung IS, Kim SH, Baek NI. Isolation of flavonoids from the fruits of *Cornus kousa* Burg. *Appl Biol Chem*, 2007, 50: 144-147.
509. Yang Y, Li B, Feng C, Wu Q, Wang Q, Li S, Yu X, Wang L. Chemical Mechanism of Flower Color Microvariation in *Paeonia* with Yellow Flowers. *Horticultural Plant Journal*, 2020, 6: 179-190.
510. Guo L, Wang Y, da Silva JAT, Fan Y, Yu X. Transcriptome and chemical analysis reveal putative genes involved in flower color change in *Paeonia* 'Coral Sunset'. *Plant Physiol*, 2019, 138: 130-139.
511. Huang GH, Gao Y, Wu ZJ, Yang Y, Huang DD, Chen WS, Sun LN. Chemical constituents from *Polygonum capitatum* Buch-Ham. ex D. Don. *Biochem Syst Ecol*, 2015, 59: 8-11.
512. Yang Y, Yang YB, Lu WQ, Wu ZJ, Chen WS. A New Hydroxyjasmonic Acid Derivative from *Polygonum capitatum*. *Chem Nat Compd*, 2017, 53: 417-421.
513. Cao H, Chen X. Structures required of flavonoids for inhibiting digestive enzymes. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2012, 12: 929-939.
514. Limanto A, Simamora A, Santoso AW, Timotius KH. Antioxidant, α -glucosidase inhibitory activity and molecular docking study of gallic acid, quercetin and rutin: a comparative study. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*, 2019, 3: 67-74.
515. Özbek H, Yuca H, Gözcü S, Dursunoğlu B, Özenver N, Güvenalp Z, Kazaz C, Önal M, Demirezer LÖ. Phenolic compounds from *Cotinus coggygria* Scop. with alpha glucosidase inhibition. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 44: 127-132.

516. Toda M, Kawabata J, Kasai T. Inhibitory effects of ellagi and gallotannins on rat intestinal α -glucosidase complexes. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 2001, 65: 542-547.
517. Ren Y, Himmeldirk K, Chen X. Synthesis and structure activity relationship study of antidiabetic penta-O-galloyl-D-glucopyranose and its analogues. *Journal of medicinal chemistry*, 2006, 49: 2829-2837.
518. Cannell R, Farmer P, Walker J. Purification and characterization of pentagalloylglucose, and α -glucosidase inhibitor/antibiotic from the freshwater green alga *Spirogyra varians*. *Biochemical journal*, 1988, 255: 937.
519. Yusuf S, Jangabe LM, Lawal BS, Adamu AA. α -Glucosidase inhibitory potential of selected anti-diabetic plants used in North-Western Nigeria. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2013, 7: 2010-2018.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Sefa GÖZCÜ Doğum tarihi: Doğum Yeri: Medeni Hali: Uyruğu: Adres: Tel: Faks: E-mail:
Eğitim
Lise: Lisans: Doktora:
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: Almanca: Rusça:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar

EK-2. ETİK KURUL BİLDİRİM VE İNTİHAL FORMU

	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ Graduate School of Health Sciences	
ETİK BİLDİRİM VE İNTİHAL BEYAN FORMU¹		
Öğrencinin Adı ve Soyadı	Sefa GÖZCÜ	
Öğrencinin Numarası	14021001005	
Ana Bilim Dalı	Farmakognozi	
Öğrencinin Kayıtlı Olduğu Program Türü	Doktora	
Yukarıda bilgileri verilen tezin intihal tespit yazılımıyla (Turnitin) yapılan tarama sonucunda elde edilen benzerlik oranları aşağıdaki gibidir. Beyan edilen bilgilerin doğru olduğunu, aksi hâlde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.		
Bölümler	Benzerlik Oranı	Maksimum Benzerlik Oranları
I. Giriş	% 11	% 15
II. Genel Bilgiler	% 8	% 35
III. Materyal ve Metod	% 10	% 35
IV. Bulgular	% 15	% 15
V. Tartışma	% 15	% 20
<i>Not: Yedi kelimeye kadar benzerlikler ile Başlık, Kaynakça, İçindekiler, Teşekkür, Dizin ve Ekler kısımları tarama dışı bırakılabilir. Yukarıdaki azami benzerlik oranları yanında tek bir kaynaktan olan benzerlik oranlarının %5'den büyük olmaması gerekir.</i>		
Tez Yazarı (Öğrenci)	Tez Danışmanı	
Sefa GÖZCÜ	Prof. Dr. Zühal GÜVENALP	
4.6.2021	4.6.2021	
¹ Bu form bilgisayar ortamında doldurulmalı, çıktıyı imzalanıp Tez Savunması Jüri Öneri Formu'yla birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığı aracılığıyla ÜBYS üzerinden Enstitüye iletilmelidir.		

EK-3. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 75296309-050.01.04-E.1900093317
Konu : HADYEK Kararı.

19.03.2019

ECZACILIK FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İlgi : 12.03.2019 tarihli ve 93722986-000-E.1900086208 sayılı belge.

İlgide kayıtlı yazınız; Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulumuzun 12.03.2019 tarih ve 3 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 47 no'lu kararı ile sözkonusu araştırma çalışmasının isminin değiştirilmeden, çalışma ekibinden Prof.Dr.Elif ÇADIRCI'nın çıkarılarak yerine Arş.Gör.Hafize YUCA'nın ilave edilmesi ve yöntem kısmında da değişiklik yapılarak yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğuna, mevcut oy birliği ile karar verilmiş olup, çalışmanın Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülmesine ve taahhütname hükümlerine göre çalışmada kullanılan hayvanlara ait bilgilerin, T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı, Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğünün, Hayvanları Koruma Bilgi Sistemi (HAYBİS)'ne girilebilmesi için ekte sunulan "HADYEK Sonuç Raporu"nun Başkanlığınıza gönderilmesi hususunda;

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof.Dr. Fikret ÇELEBİ
Kurul Başkanı

Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi 25240 Erzurum
Tel: +90 442 2317222
Elektronik Ad: <http://www.atauni.edu.tr/veteriner-fakultesi>
Kep Adresi: atauni@hs01.ksp.tr

Bilgi: Mehmet KOCA
Faks: +90 442 2317244
E-Posta: vofak@atauni.edu.tr



1 / 2

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
<https://ubys.atauni.edu.tr/ERMS/Record/Confirmation/Confirmation?code=838D664>

TOPLANTI TARİHİ : 12.03.2019

TOPLANTI SAYISI : 3

KARAR N0 47: Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığı, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü, Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Zühal GÜVENALP'ın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneyisel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yürütülen “**Deneyisel Diyabet Oluşturulmuş Sıçanlarda *Paeonia mascula* L. ve *Polygonum cognatum* Meissn Bitki Ekstrelerinin Hipoglisemik ve Antioksidan Etkilerinin Değerlendirilmesi, Etikden Sorumlu Maddelerin İzolasyonu ve Yapı Tayini**” isimli araştırma çalışmasının isminin değiştirilmeden ekip ve yöntem kısmında değişiklik yapılması ile ilgili Eczacılık Fakültesi Dekanlığının 12.03.2019 tarih ve 93722986-000-E.1900086208 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının isminin değiştirilmeden, çalışma ekibinden Prof.Dr.Elif ÇADIRCI'nın çıkarılarak yerine Arş.Gör.Hafize YUCA'nın ilave edilmesi ve yöntem kısmında da değişiklik yapılarak yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğuna, çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine, mevcut oy birliği ile kabulüne; (Yönetmeliğin 8.maddesinin 8/h bendi gereğince, Prof.Dr.Elif ÇADIRCI, görüşmeye katılmadı ve oy kullanmadı), karar verildi.

Ek : Sonuç Raporu. 1 Adet.

