



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**TÜRKİYE'DE YETİŞEN BAZI *HERACLEUM*
TÜRLERİNİN ANTIENFLAMATUVAR ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANTIENFLAMATUVAR
ETKİLİ BİLEŞİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ekin KURTUL

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Özlem BAHADIR ACIKARA**

**ANKARA
2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TÜRKİYE’DE YETİŞEN BAZI *HERACLEUM*
TÜRLERİNİN ANTIENFLAMATUVAR ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANTIENFLAMATUVAR
ETKİLİ BİLEŞİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ekin KURTUL

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Özlem BAHADIR ACIKARA**

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü’nün
20B0237002 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ANKARA
2021**

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Türkiye’de Yetişen Bazı *Heracleum* Türlerinin Antienflamatuvar Etkilerinin Değerlendirilmesi ve Antienflamatuvar Etkili Bileşiklerinin Araştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Ekin Kurtul
16.7.2021

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakognozi Anabilim Dalında
Ekin KURTUL tarafından hazırlanan
“Türkiye’de Yetişen Bazı *Heracleum* Türlerinin Antienflamatuvar Etkilerinin
Değerlendirilmesi ve Antienflamatuvar Etkili Bileşiklerinin Araştırılması” adlı tez
çalışması aşağıdaki jüri üyeleri tarafından DOKTORA TEZİ olarak
OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul / ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:16.07.2021

Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Esra KÜPELİ AKKOL
Gazi Üniversitesi
Raportör

Prof. Dr. Özlem BAHADIR ACIKARA
Ankara Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Gökalp İŞCAN
Anadolu Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. M. Levent ALTUN
Ankara Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza
Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	xi
Çizelgeler	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1. Enflamasyon	4
1.2. <i>Heracleum</i> L. Türlerinin Botanik Özellikleri	8
1.2.1. Bitkinin Sistematikteki Yeri	8
1.2.2. Apiaceae Familyasının Botanik Özellikleri	9
1.2.3. <i>Heracleum</i> L. Cinsinin Botanik Özellikleri	9
1.2.4. <i>Heracleum</i> Taksonlarının Tayin Anahtarı	10
1.3. <i>Heracleum</i> L. Türleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar	11
1.3.1. Fitokimyasal Çalışmalar	11
1.3.1.1. Flavonoidler	11
1.3.1.2. Kumarinler	12
1.3.1.3. Lignanlar	39
1.3.1.4. Steroller	39
1.3.1.5. Uçucu Bileşikler	41
1.3.1.6. Yağ Asitleri	49
1.3.1.7. Diğer Bileşikler	51
1.3.2. Biyoaktivite Çalışmaları	55
1.3.2.1. Analjezik Etki	55
1.3.2.2. Anjiyoprotektif Aktivite	56
1.3.2.3. Antidiyabetik Etki	57
1.3.2.4. Antienflamatuvar Aktivite	58
1.3.2.5. Antiepileptik Etki	60
1.3.2.6. Antimikrobiyal Aktivite	61
1.3.2.7. Antioksidan Aktivite	67
1.3.2.8. Bağışıklık Sistemi Üzerine Etki	70
1.3.2.9. İnsektisit Aktivite	70
1.3.2.10. Karaciğer Üzerine Etki	71
1.3.2.11. Sitotoksik Aktivite	72
1.3.2.12. Diğer Aktiviteler	74
2. GEREÇ ve YÖNTEM	
2.1. Gereç	77
2.1.1. Bitkisel Materyal	77
2.1.2. Deney Hayvanları	85
2.2. Yöntem	86
2.2.1. Fitokimyasal Çalışmalar	86

2.2.1.1. Ekstraksiyon	86
2.2.1.1.1. Diklorometanlı Ekstrelerin Hazırlanması	86
2.2.1.1.2. Metanollü Ekstrelerin Hazırlanması	86
2.2.1.2. Kromatografi Çalışmaları	87
2.2.1.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi Uygulamaları	87
2.2.1.2.2. Kolon Kromatografisi Uygulamaları	88
2.2.1.2.2.1. Diklorometanlı Ekstrede Silikajel Kolon Uygulamaları	88
2.2.1.2.2.2. Metanollü Ekstrede Silikajel Kolon Uygulamaları	89
2.2.1.2.3. Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi Uygulamaları	89
2.2.1.2.3.1. Analitik Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi Uygulamaları	89
2.2.1.2.3.2. Semi-Preparatif Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi Uygulamaları	91
2.2.1.3. İzole Edilen Bileşiklerin Yapı Tayini	92
2.2.1.3.1. Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi	92
2.2.1.3.2. Kütle Spektroskopisi	93
2.2.2. Antienflamatuvar Aktivite Çalışmaları	93
2.2.2.1. Test Numunelerinin Hazırlanması	94
2.2.2.2. Karagenin Nedenli Arka Peççe Ödemi	94
2.2.2.3. Prostaglandin Nedenli Arka Peççe Ödemi	94
2.2.2.4. Serotonin Nedenli Arka Peççe Ödemi	95
2.2.2.5. Deney Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirilmesi	95
3. BULGULAR	96
3.1. Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular	96
3.1.1. Ekstraksiyon Çalışmalarına Ait Bulgular	96
3.1.2. Kromatografi Çalışmalarına Ait Bulgular	97
3.1.2.1. İnce Tabaka Kromatografisine Ait Bulgular	97
3.1.2.2. Kolon Kromatografisi Uygulamalarına Ait Bulgular	112
3.1.2.2.1. Diklorometanlı Ekstrenin Silikajel Kolon Uygulamalarına Ait Bulgular	112
3.1.2.2.2. Metanollü Ekstrenin Silikajel Kolon Uygulamalarına Ait Bulgular	112
3.1.2.3. Yüksek Performans Sıvı Kromatografisine Ait Bulgular	114
3.1.2.3.1. Analitik Yüksek Performans Sıvı Kromatografisine Ait Bulgular	114
3.1.2.3.2. Semi-Preparatif Yüksek Performans Sıvı Kromatografisine Ait Bulgular	127
3.1.3. Yapı Tayini Çalışmalarına Ait Bulgular	129
3.1.3.1. C-1 Bileşiğinin Yapı Tayini	129
3.1.3.2. C-2 Bileşiğinin Yapı Tayini	138
3.1.3.3. C-3 Bileşiğinin Yapı Tayini	147
3.1.3.4. C-4 Bileşiğinin Yapı Tayini	156
3.1.3.5. C-5 Bileşiğinin Yapı Tayini	165
3.2. Antienflamatuvar Aktivite Çalışmalarına Ait Bulgular	174
3.2.1. Karagenin Nedenli Arka Peççe Ödemi Çalışmalarına Ait Bulgular	174
3.2.2. Prostaglandin E2 Nedenli Arka Peççe Ödemi Çalışmalarına Ait Bulgular	178
3.2.3. Serotonin Nedenli Arka Peççe Ödemi Çalışmalarına Ait Bulgular	183
4.TARTIŞMA	185
5.SONUÇ ve ÖNERİLER	191

ÖZET	193
SUMMARY	194
KAYNAKLAR	195
ÖZGEÇMİŞ	216

193
194
195
216



ÖNSÖZ

Heracleum L. cinsi Dünyada ve ülkemizde etnobotanik kullanımıyla dikkat çeken türleri içermektedir. Bu cinsin özellikle enflamatuvar hastalıklardaki yaygın geleneksel kullanımları ve ayrıca zengin kumarin içerikleri yapılan çok sayıda bilimsel çalışma ile bildirilmiştir. Bu tez çalışmasında ülkemizde yetişen ve üzerinde daha önce antienflamatuvar aktivite tayini ile detaylı fitokimyasal çalışma yapılmamış olan *H. paphlagonicum*, *H. sphondylium* subsp. *ternatum*, *H. sphondylium* subsp. *montanum*, *H. sphondylium* subsp. *cylocarpum*, taksonlarının kök ve toprak üstü kısımlarının antienflamatuvar etkileri değerlendirilerek, biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama (BAYF) yöntemi ile etkiden sorumlu olabilecek bileşikler izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır. Ayrıca ekstrelerin kumarin, flavonoit ve fenolik asit içerikleri analiz edilerek bu ekstrelerde tespit edilen maddelerin miktar tayinleri yapılmıştır.

Bu çalışmanın yürütülmesinde olduğu kadar yüksek lisans ve doktora eğitimim boyunca da beni yönlendiren, bilgisini, emeğini, desteğini, tecrübesini, sabır ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, akademik hayatımdaki en büyük şansım olan sayın danışman hocam Prof. Dr. Özlem BAHADIR ACIKARA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında gerekli tüm olanakları sağlayan ve çalışmalarına destek olan Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Gülçin SALTAN İŞCAN'a ayrıca teşekkür ederim.

Bilgi ve birikimlerini her zaman benimle paylaşan Farmakognozi Anabilim Dalı Öğretim üyesi hocalarıma, yardımlarını ve dostluklarını her zaman hissettiğim araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Merkez Laboratuvar olanaklarından faydalanmamı sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı sayın Prof. Dr. Asuman BOZKIR'a teşekkür ederim.

Aktivite çalışmalarını birlikte yürüttüğümüz, çalışmalarım sırasında beni motive eden ve destek olan değerli hocam Prof. Dr. Esra KÜPELİ AKKOL ile aktivite çalışmalarında yardımcı olan araştırma görevlisi arkadaşım Büşra KARPUZ'a teşekkürlerimi sunarım.

Arazi planlamalarım da bana yardımcı olan ve bitkilerimi teşhis eden değerli hocalarım Prof. Dr. Hayri DUMAN ve Prof. Dr. Ahmet DURAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvar olanaklarından faydalanmamı sağlayan, kütle spektroskopisi ve NMR analizlerimdeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Hakan GÖKER'e teşekkürü borç bilirim.

Bitkilerin toplanmasında yardımlarını gördüğüm Güven AKSU, Resul DURAN, Ezgi-Ahmet-Defne ŞEYHOĞLU, Emre ACIKARA, Büşra YAYLACI ve Yenice Belediye'sine teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen Semra KILIÇ'a teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her noktasında sevgi ve destekleriyle arkamda duran, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem ve babam başta olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora çalışmam sırasında bağımsız proje ile maddi destek sağlayan Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABTS	[2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6 sülfonik asit)]
AChE	asetilkolinesteraz
AEF	Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbariumu
ALP	alkalen fosfataz
ALT	alanin transaminaz
AST	aspartat aminotransferaz
BAYF	biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama
BChE	butirilkolinesteraz
BHA	butilhidroksianisol
BHT	butilhidroksitoluen
CDCl ₃	dötorokloroform
CMC	karboksimetil selüloz
COSY	correlation spectroscopy
COX	siklooksijenaz
DCM	diklorometan
DPPH	2,2,-difenil-1-pikrilhidrazil
FRAP	demir indirgeyici güç
GK	gaz kromatografisi
GST	glutatyon-S-transferaz
HMBC	heteronuclear multiple-bond correlation
HPK	<i>Heracleum paphlagonicum</i> kök
HSCK	<i>Heracleum sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> kök
HSMK	<i>Heracleum sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> kök
HSMT	<i>Heracleum sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> toprak üstü
HSTK	<i>Heracleum sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i> kök
YPİTK	yüksek performans ince tabaka kromatografisi
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
IC ₅₀	%50 inhibisyon oluşturan konsantrasyon
iNOS	indüklenebilir nitrik oksit sentaz
İTK	ince tabaka kromatografisi

K	kök
KS	kütle spektroskopisi
LC ₅₀	populasyonun %50'sini öldüren konsantrasyon
LDL	düşük yoğunluklu lipoprotein
LOX	lipooksijenaz
MeOD	dötorometanol
MeOH	metanol
MES	maksimum elektroşok
MFK	minimum fungusidal konsantrasyon
MIK	minimum inhibitör konsantrasyonu
NMR	nükleer manyetik rezonans
NO	nitrik oksit
NSAİ	non-steroidal antienflamatuvar (ilaç)
OBSK	orta basınç sıvı kromatografisi
PGE2	prostaglandin E2
PTZ	pentilentetrol
SF	sülfoksamit
SK	sıvı kromatografisi
T	toprak üstü
TBARS	tiyobarbutirik asit
TGF	dönüştürücü büyüme faktörü
TNF	tümör nekroz faktörü
TOCSY	total correlation spectroscopy
TPA	12-O-tetradekanoilphorbol-13-asetat
YPSK	yüksek performans sıvı kromatografisi
α	alfa
β	beta

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Enflamatuvar yolağın şematik gösterimi	5
Şekil 1.2. <i>Heracleum</i> türlerinden izole edilen flavonoidler	12
Şekil 1.3. <i>Heracleum</i> türlerinde tespit edilen bazı kumarinler	22
Şekil 1.4. <i>Heracleum</i> türlerinde tespit edilen bazı lignanlar	40
Şekil 1.5. <i>Heracleum</i> türlerinde tespit edilen bazı uçucu bileşikler	48
Şekil 1.6. <i>Heracleum</i> türlerinde tespit edilen bazı yağ asitleri	50
Şekil 1.7. <i>Heracleum</i> türlerinde bulunan diğer bileşikler	53
Şekil 2.1. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> 'un doğadaki görünüşü	79
Şekil 2.2. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> 'un doğadaki görünüşü	80
Şekil 2.3. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i> 'un doğadaki görünüşü	81
Şekil 2.4. <i>H. paphlagonicum</i> 'un doğadaki görünüşü	82
Şekil 2.5. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> herbaryum örneği	82
Şekil 2.6. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> herbaryum örneği	83
Şekil 2.7. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i> herbaryum örneği	84
Şekil 2.8. <i>H. paphlagonicum</i> herbaryum örneği	85
Şekil 3.1. <i>Heracleum</i> türlerinin diklorometanlı ekstrelerinin İTK uygulamaları	97
Şekil 3.2. <i>Heracleum</i> türlerinin metanollü ekstrelerinin İTK uygulamaları	99
Şekil 3.3. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 1-20)	101
Şekil 3.4. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 20-39)	102

- Şekil 3.5.** *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 39-58) 103
- Şekil 3.6.** *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 58-77) 104
- Şekil 3.7.** *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 77-96) 105
- Şekil 3.8.** *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 96-115) 106
- Şekil 3.9.** *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 115-134) 107
- Şekil 3.10.** *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 124-140) 108
- Şekil 3.11.** *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin metanollü ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 1-20) 109
- Şekil 3.12.** *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin metanollü ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 20-39) 110
- Şekil 3.13.** *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin metanollü ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 39-57) 111
- Şekil 3.14.** İzole edilen bileşikler ile bunları içeren fraksiyonlara ait İTK kromatogramları 112

Şekil 3.15. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> diklorometanlı kök ekstresinin silikajel kolon uygulamaları sonucu elde edilen fraksiyonlar	113
Şekil 3.16. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> metanollü kök ekstresinin silikajel kolon uygulamaları sonucu elde edilen fraksiyonlar	113
Şekil 3.17. <i>H. paphlagonicum</i> diklorometanlı kök ekstresine ait YPSK kromatogramı	114
Şekil 3.18. <i>H. paphlagonicum</i> diklorometanlı toprak üstü ekstresine ait YPSK kromatogramı	114
Şekil 3.19. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i> diklorometanlı kök ekstresine ait YPSK kromatogramı	115
Şekil 3.20. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i> diklorometanlı toprak üstü ekstresine ait YPSK kromatogramı	115
Şekil 3.21. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> diklorometanlı kök ekstresine ait YPSK kromatogramı	116
Şekil 3.22. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> diklorometanlı toprak üstü ekstresine ait YPSK kromatogramı	116
Şekil 3.23. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> diklorometanlı kök ekstresine ait YPSK kromatogramı	117
Şekil 3.24. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> diklorometanlı toprak üstü ekstresine ait YPSK kromatogramı	117
Şekil 3.25. <i>Heracleum</i> ekstrelerinde tespit edilen kumarinlerin YPSK kromatogramları	118
Şekil 3.26. Ksantotoksin kalibrasyon grafiği ve denklemi	118
Şekil 3.27. Angelisin kalibrasyon grafiği ve denklemi	119
Şekil 3.28. Begapten kalibrasyon grafiği ve denklemi	119
Şekil 3.29. İmperatorin kalibrasyon grafiği ve denklemi	119

Şekil 3.30. Ostol kalibrasyon grafiği ve denklemi	120
Şekil 3.31. <i>H. paphlagonicum</i> metanollü kök ekstresine ait YPSK kromatogramı	121
Şekil 3.32. <i>H. paphlagonicum</i> metanollü toprak üstü ekstresine ait YPSK kromatogramı	121
Şekil 3.33. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i> metanollü kök ekstresine ait YPSK kromatogramı	121
Şekil 3.34. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i> metanollü toprak üstü ekstresine ait YPSK kromatogramı	122
Şekil 3.35. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> metanollü kök ekstresine ait YPSK kromatogramı	122
Şekil 3.36. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i> metanollü toprak üstü ekstresine ait YPSK kromatogramı	122
Şekil 3.37. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> metanollü kök ekstresine ait YPSK kromatogramı	123
Şekil 3.38. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> metanollü toprak üstü ekstresine ait YPSK kromatogramı	123
Şekil 3.39. Diklorometanlı ekstrenin 127-140 numaralı fraksiyonuna ait YPSK kromatogramı	124
Şekil 3.40. Metanollü ekstrenin 1-10 numaralı fraksiyonuna ait YPSK kromatogramı	124
Şekil 3.41. C-1 bileşiğine ait YPSK kromatogramı ve UV spektrumu	125
Şekil 3.42. C-2 bileşiğine ait YPSK kromatogramı ve UV spektrumu	125
Şekil 3.43. C-3 bileşiğine ait YPSK kromatogramı ve UV spektrumu	126
Şekil 3.44. C-4 bileşiğine ait YPSK kromatogramı ve UV spektrumu	126
Şekil 3.45. C-5 bileşiğine ait YPSK kromatogramı ve UV spektrumu	127
Şekil 3.46. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> kök ekstrallerinden izole edilen C-1, C-2, C-3, C-4 ve C-5 bileşiklerine ait izolasyon şeması	128
Şekil 3.47. C-1 bileşiğine ait kütle spektrumu	130
Şekil 3.48. C-1 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	131

Şekil 3.49. C-1 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	132
Şekil 3.50. C-1 bileşiğine ait HSQC spektrumu	133
Şekil 3.51. C-1 bileşiğine ait HMBC spektrumu	134
Şekil 3.52. C-1 bileşiğine ait COSY spektrumu	135
Şekil 3.53. C-1 bileşiğine ait TOCSY spektrumu	136
Şekil 3.54. C-1 bileşiğinin yapı tayini bulguları	138
Şekil 3.55. C-2 bileşiğine ait kütle spektrumu	139
Şekil 3.56. C-2 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	140
Şekil 3.57. C-2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	141
Şekil 3.58. C-2 bileşiğine ait HSQC spektrumu	142
Şekil 3.59. C-2 bileşiğine ait HMBC spektrumu	143
Şekil 3.60. C-2 bileşiğine ait COSY spektrumu	144
Şekil 3.61. C-2 bileşiğine ait TOCSY spektrumu	145
Şekil 3.62. C-2 bileşiğinin yapı tayini bulguları	147
Şekil 3.63. C-3 bileşiğine ait kütle spektrumu	148
Şekil 3.64. C-3 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	149
Şekil 3.65. C-3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	150
Şekil 3.66. C-3 bileşiğine ait HSQC spektrumu	151
Şekil 3.67. C-3 bileşiğine ait HMBC spektrumu	152
Şekil 3.68. C-3 bileşiğine ait COSY spektrumu	153
Şekil 3.69. C-3 bileşiğine ait TOCSY spektrumu	154
Şekil 3.70. C-3 bileşiğinin yapı tayini bulguları	156
Şekil 3.71. C-4 bileşiğine ait kütle spektrumu	157

Şekil 3.72. C-4 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	158
Şekil 3.73. C-4 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	159
Şekil 3.74. C-4 bileşiğine ait HSQC spektrumu	160
Şekil 3.75. C-4 bileşiğine ait HMBC spektrumu	161
Şekil 3.76. C-4 bileşiğine ait COSY spektrumu	162
Şekil 3.77. C-4 bileşiğine ait TOCSY spektrumu	163
Şekil 3.78. C-4 bileşiğinin yapı tayini bulguları	165
Şekil 3.79. C-5 bileşiğine ait kütle spektrumu	166
Şekil 3.80. C-5 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	167
Şekil 3.81. C-5 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	168
Şekil 3.82. C-5 bileşiğine ait HSQC spektrumu	169
Şekil 3.83. C-5 bileşiğine ait HMBC spektrumu	170
Şekil 3.84. C-5 bileşiğine ait COSY spektrumu	171
Şekil 3.85. C-5 bileşiğine ait TOCSY spektrumu	172
Şekil 3.86. C-5 bileşiğinin yapı tayini bulguları	174

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. <i>Heracleum</i> türlerinin halk arasındaki kullanımları	2
Çizelge 1.2. Geleneksel Çin Tıbbı'nda kullanılan <i>Heracleum</i> türleri	3
Çizelge 1.3. <i>Heracleum</i> türlerinde bulunan flavonoidler	11
Çizelge 1.4. <i>Heracleum</i> türlerinde bulunan kumarinler	20
Çizelge 1.5. <i>Heracleum</i> türlerinde tespit edilen bazı uçucu bileşikler	46
Çizelge 1.6. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i> uçucu yağı ile majör bileşiklerinin farklı kanser hücre dizileri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri	73
Çizelge 1.7. <i>H. verticillatum</i> ve <i>H. ternatum</i> uçucu yağlarının farklı kanser hücre dizileri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri	74
Çizelge 2.1. <i>Heracleum</i> türlerinin toplandığı lokaliteler	78
Çizelge 2.2. <i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> köklerinden hazırlanan diklorometan ve metanollü ekstrelerinin incelenmesinde kullanılan çözücü sistemleri	87
Çizelge 2.3. Diklorometanlı ekstrelerin YPSK analizlerinde kullanılan gradient elüsyon sistemi	90
Çizelge 2.4. Metanollü ekstrelerin YPSK analizlerinde kullanılan gradient elüsyon sistemi	90
Çizelge 2.5. Diklorometanlı ekstreye ait fraksiyonların YPSK analizlerinde kullanılan gradient elüsyon sistemi	91
Çizelge 2.6. Metanollü ekstreye ait fraksiyonların ve izole edilen bileşiklerin YPSK analizlerinde kullanılan gradient elüsyon sistemi	91
Çizelge 2.7. Diklorometanlı ekstrenin aktif fraksiyonu (127-140) için semi-preparatif YPSK çalışmalarında kullanılan gradient elüsyon sistemi	92
Çizelge 2.8. Metanollü ekstrenin aktif fraksiyonu (1-10) için semi-preparatif YPSK çalışmalarında kullanılan gradient elüsyon sistemi	92
Çizelge 3.1. <i>Heracleum</i> türlerinden elde edilen diklorometan ve metanollü ekstrelerin yüzde verimleri	96
Çizelge 3.2. <i>Heracleum</i> türlerinde YPSK ile tespit edilen kumarin miktarları	120
Çizelge 3.3. C-1 bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR bulguları	137

Çizelge 3.4. C-2 bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR bulguları	146
Çizelge 3.5. C-3 bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR bulguları	155
Çizelge 3.6. C-4 bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR bulguları	164
Çizelge 3.7. C-5 bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C NMR bulguları	173
Çizelge 3.8. <i>Heracleum</i> ekstrelerinin farelerde karagenin nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri	176
Çizelge 3.9 <i>Heracleum sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> kök ekstrelerinden elde edilen fraksiyonların farelerde karagenin nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri	177
Çizelge 3.10. <i>Heracleum sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> köklerinden izole edilen maddelerin farelerde karagenin nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri	178
Çizelge 3.11. <i>Heracleum</i> ekstrelerinin farelerde PGE2 nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri	180
Çizelge 3.12. <i>Heracleum sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> kök ekstrelerinden elde edilen fraksiyonların farelerde PGE2 nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri	181
Çizelge 3.13. <i>Heracleum sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> köklerinden izole edilen maddelerin farelerde PGE2 nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri	182
Çizelge 3.14. <i>Heracleum</i> ekstrelerinin farelerde serotonin nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri	184

1. GİRİŞ

Heracleum L. cinsi Asya kıtasında yayılış göstermekte olup Dünyada 125, Türkiye’de ise 18 tür ve 23 taksonla temsil edilen Apiaceae familyasının en geniş cinslerinden biridir (Davis, 1972; Güzel ve Kayıkçı, 2017; Güneş Özkan ve ark., 2020; Pimenov ve Leonov, 2004 ve Tübives, 2021). Bu cins, Türkiye’de “Hogweed”, “tavşancilotu” isimleriyle bilinmekte ve gıda ve baharat olarak kullanımının yanı sıra uzun yıllardır tıbbi amaçlarla da kullanılmaktadır. *Heracleum* cinsi *H. sphondylium* L., *H. persicum* Desf. ex Fisch. ve *H. candicans* Wall. ex DC. başta olmak üzere geniş bir etnobotanik kullanım yelpazesine sahiptir (Çizelge 1.1) (Bahadori ve ark., 2016).

Heracleum türleri halk arasında özellikle enflamatuvar hastalıklarda kullanımıyla dikkat çekmektedir. İran Halk Tıbbı’nda *H. persicum*’un meyve ve çiçeklerinin infüzyon ve dekoksasyonu migren ve sinüzit ağrılarında kullanılmaktadır (Amiri ve Joharchi, 2015). Güneydoğu Sırbistan’da *H. sphondylium* kökleri ve yaprakları romatoid artrit karşı yakı olarak uygulanmakta kökleri ise diş ağrısını geçirmek için çiğnenmektedir (Jaric ve ark., 2015 ve Vitalini ve ark., 2015). *H. humile* Sm. köklerinden hazırlanan patlar, Lübnan’da yılan sokmaları, ateş ve nematodlardan kaynaklanan karın ağrıları için uygulanmaktadır (Arnold ve ark., 2015). Hindistan’da *H. rigens* Wall deri hastalıkları ve ağrıda, *H. candicans* kökleri ise egzema ve kaşıntıya karşı kullanılmaktadır (Hosseinzadeh ve ark., 2019 ve Rastogi ve ark., 2007). *H. moellendorffii* Hance köklerinin Kore, Çin ve Japon tıbbında artrit, sırt ağrısı ve ateş için kullanımları bildirilmiştir (Bae ve ark., 2012 ve Kim ve ark., 2019). Afganistan yerlileri *H. afghanicum* Kitam. yapraklarından ateş ve ağrı durumlarında yararlanmaktadırlar (Karimi ve Ito, 2012). *H. moellendorffii* antiinflamatuvar etkisi nedeniyle geleneksel Çin ve Japon tıbbında artrit, sırt ağrısı ve ateşe karşı kullanılmaktadır. *H. candolleianum* Gamble kökleri Hindistan’da Kani kabileleri tarafından kaynatılarak sinirsel ve iltihabi hastalıklarda, antiartritik ve sinir toniği olarak tüketilmekte, köklerinin uçucu yağı antiinflamatuvar, meyvelerinin uçucu yağı ise afrodisyak olarak kullanılmaktadır (John ve ark., 2007).

Çizelge 1.1. *Heracleum* türlerinin halk arasındaki kullanımları (Bahadori ve ark., 2016; Bose ve ark., 2011; Dash ve ark., 2007; Ergene ve ark., 2006; İşcan ve ark., 2003; Kousha ve Bayat, 2012; Park ve ark., 2017 ve Zhang ve ark., 2017a).

Bitki adı	Halk arasındaki kullanımı
<i>H. persicum</i>	Baharat, tatlandırıcı, karminatif, antiseptik, sindirime yardımcı, ağrı kesici, antikonvülzan, gaz giderici, anti epileptik, anoreksiya, ödem, tonsilit, hıçkırık, hiperhidroz, süt artırıcı
<i>H. dissectum</i>	Gıda, antihipertansif, antidiyabetik, romatizma, ağrı
<i>H. candicans</i>	Baharat, tatlandırıcı, afrodisyak, tonik, kolik, sindirime yardımcı, ateş düşürücü, terletici, kaşıntı giderici, deri hastalıkları, lökoderma, egzema, sedef, menstrual hastalıklar
<i>H. nepalense</i>	Solunum uyararı, kan basıncı uyararı, antidiyareik, tonik, afrodisyak, karminatif
<i>H. sphondylium</i>	Gıda, baharat, antihipertansif, antidiyareik, dizanteri, sedatif, yara iyi edici, stomaşık, sindirime yardımcı, afrodisyak, hazmı kolaylaştırıcı, menstrual hastalıklar, dizanteri
<i>H. moellendorffii</i>	Gıda, antiartritik, sedef hastalığı, aritmi, soğuk algınlığı, baş ağrısı
<i>H. maximum</i>	Gıda, enfeksiyon, solunum rahatsızlıkları
<i>H. platytenium</i>	Gıda, gastrit, enterit, epilepsi
<i>H. afghanicum</i>	Baharat, ağrı kesici, ateş düşürücü
<i>H. siamicum</i>	Baharat, tatlandırıcı, karminatif
<i>H. sprengelianum</i>	Güneş yanıkları, deri hastalıkları, dış tümörler
<i>H. rapula</i>	Öksürük kesici, ağrı kesici, romatizma, trakeit, soğuk algınlığı, kan dolaşımı ve kas fonksiyonları
<i>H. candolleianum</i>	Sinir hastalıkları, antiinflamatuvar, afrodisyak
<i>H. wallichii</i>	Antidiyareik, tonik, afrodisyak
<i>H. yunnaningense</i>	Ateş düşürücü, ağrı kesici, terletici
<i>H. laciniatum</i>	Sedatif, hipnotik, ağrı kesici, antiinflamatuvar
<i>H. mantegazzianum</i>	Gıda, süs
<i>H. rawianum</i>	Tatlandırıcı

Çizelge 1.1. Devam. *Heracleum* türlerinin halk arasındaki kullanımları

<i>H. rigens</i>	Üriner hastalıklar, öksürük, hiperasidite, yara, abdominal hastalıklar, kalp hastalıkları, kusma, kabızlık, stomaşik, antidiyareik, baş ağrısı, balgam, gastrik hastalıklar ve hazımsızlık
<i>H. artvinense</i>	Gıda, baharat, menstrüal hastalıklar, hazımsızlık, diyare

H. candidans ve *H. yungningense* Hand.-Mazz. kökleri ateşe, *H. rapula* Franch. ise ağrıya karşı Geleneksel Çin Tıbbı'nda kayıtlıdır (Hosseinzadeh ve ark., 2019). Ayrıca Geleneksel Çin Tıbbı'nda farklı *Heracleum* türleri enflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıklarda kullanılan preparatların bileşimine girmektedir (Çizelge 1.2).

Çizelge 1.2. Geleneksel Çin Tıbbı'nda kullanılan *Heracleum* türleri

Bitki Adı	Kullanım Amacı	Kaynak
<i>H. hemsleyanum</i>	Ağrı kesici (Artrit, bel ve bacak ağrısı, servikal vertebra ağrısı, skapulohumeral periartrit ağrısı, karın ağrısı, baş ağrısı, travmatik yaralanma ağrıları, enflamatuvar ağrı), kan dolaşımını artırıcı; romatizma ve romatoid; sinüzit, ankilozan spondilit; romatizmal servikal spondiloz, bronşektazi, alkole bağlı karaciğer yağlanması, kronik nefrit, exfoliyatif dermatit, kaşıntı, egzema, kronik bronşit, yara izi geçirme, ortadoğu solunum sendromu, topikal antienflamatuvar	Che, 2014; Chen, 2014; Deng, 2015; Huang ve ark., 2010; Li, 2014; Li, 2015; Lian, 2014; Lin, 2015; Liu, 2015; Peng, 2014; Yu, 2014; Zhang, 2014; Zhao, 2013
<i>H. vicinum</i>	Alerjik vaskülit	Gu, 2014
<i>H. apaense</i>	Mide neoplazmı	Zhang, 2012
<i>H. rapula</i>	Gut, pediatrik fitik, kronik obstruktif akciğer anfizemi, romatizma	Chen, 2016; Gao, 2016; Xia, 2016; Zhang, 2015

PDR monograflarında (2004) *H. sphondylium*'un, kök, çiçekli toprak üstü kısım ve meyvelerinin kramplarda, gastrointestinal hastalıklarda, sindirim problemlerinde, diyarede kullanımı bildirilmiştir.

Dünyadaki yaygın kullanımlarının yanı sıra *Heracleum* cinsi ülkemizde de enflamatuvar hastalıklar başta olmak üzere tıbbi amaçlarla kullanılmaktadır. *H. platytaenium* Boiss. (hava otu, hava çalığı otu, ayı kulağı, ayıgöbeği, tavşan otu, su pıtırağı otu) yaprakları güneş çarpmalarında aromatik banyolara eklenmekte, yaprak ve meyvelerinden hazırlanan çaylar gastrit ve enteritte, yaprak ve gövdeleri de hemoroitte kullanılmaktadır (Cansaran ve Kaya, 2010; Dincel ve ark., 2013 ve Sargın ve ark., 2015). *H. trachyloma* Fisch. & C. A. Mey. (Keküre, baldırgan) gövdelerinden hazırlanan dekoksasyonlar karın ağrısı için tüketilmektedir (Altundağ

and Öztürk, 2011). *H. pastinacifolium* C. Koch (Kabalak, devetabanı) ve *H. trachyloma* yaprakları astım, bronşit, romatizma, mide rahatsızlıklarında, ayrıca süt artırıcı olarak kullanılmaktadır (Altundağ ve Öztürk, 2011; Güneş ve Özhatay, 2011; Polat ve ark., 2012 ve Polat ve Çakılcıoğlu, 2019). *H. pastinacifolium* C. Koch subsp. *transcaucasicum* (Manden.) PH Davis yaprakları romatizmada ağrılı bölgeye sarılmaktadır (Güneş ve Özhatay, 2011). *H. antasiaticum* Manden. yaprakları yara iyi edici etkisinden dolayı kompres şeklinde uygulanmakta (Tetik ve ark., 2013), *H. humile* (Kaya öğrek otu) çiçekleri baş ağrısında (Fakir ve ark., 2016), *H. sphondylium* (tavşancilotu) kökleri ishal ve dizanteriye karşı (Baytop, 1999), *H. persicum* toprak üstü kısımları antidiyabetik olarak (Mükemre ve ark., 2015), *H. ternatum* Velen. (devesil, devesilotu) kökleri böcek ve sinekleri uzak tutmak ve keçilerde süt sekresyonunu artırmak için (Kültür, 2008) kullanılmaktadır.

1.1. Enflamasyon

Enflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı gibi zararlı uyaranlar ve koşullar tarafından tetiklenen; kızarıklık, şişlik, ısı artışı, ağrı ve kas güçsüzlüğü ile kendini belli eden, organizmanın devamlılığı için geliştirilmiş bir savunma mekanizmasıdır (Kara ve Müdüroğlu, 2008; Medzhitov, 2008; Şentürk, 2013). Olağan hücrel metabolizmayı sekteye uğratan herhangi bir madde zararlı uyaran olarak kabul edilebilir. Bu uyaran fiziksel, kimyasal bir madde veya mikroorganizmalar gibi canlı da olabilir. İrritanın lokalizasyonu ve atılmasına yol açan mekanizmaların bütünü enflamasyonu oluşturur (Menkin, 1956).

Enflamasyonun diğer nedenleri arasında iskemik-reperfüzyon, insülin direnci, toksinler, cerrahi müdahaleler, yanıklar, zehirlenme, malignite ve stres sayılabilir (Dandona ve ark., 2004 ve Kara ve Müdüroğlu, 2008).

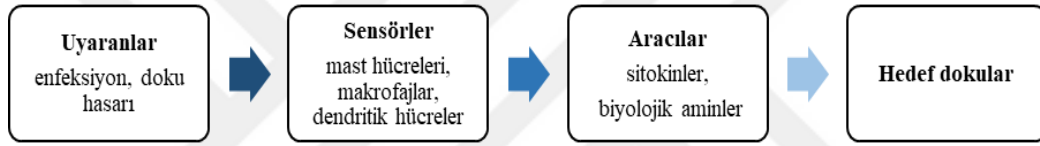
Uyaranın özelliğine, uyaranın ortadan kaldırılmasındaki yanıtın kabiliyetine ve doku hasarına bağlı olarak, enflamasyon akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Akut

enflamasyon hızlı başlar ve birkaç saat ila birkaç gün içerisinde sona erer (Şentürk, 2013).

Tipik bir enflamatuvar sürecin dört bileşeni vardır:

- Uyaranlar (enfeksiyon, yara, doku hasarı veya herhangi bir hastalık durumu)
- Sensörler (mast hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler)
- Araçlar (sitokinler, biyolojik aminler)
- Hedef dokular (Bansal ve ark., 2013). (Şekil 1.1).

Şekil 1.1. Enflamatuvar yolağın şematik gösterimi



Enfeksiyon veya doku hasarıyla tetiklenen akut enflamatuvar yanıt; plazma ve lökositler gibi kan bileşenlerinin enfeksiyon veya yaralanma bölgesine düzenli olarak taşınmasına yol açar. Bu yanıt doğuştan gelen bağışıklık sisteminin elemanları tarafından tetiklenir. Başarılı bir akut enflamatuvar yanıt enfeksiyon ajanlarının atılmasıyla sonuçlanır. Bunu, iyileşme ve tamir evreleri takip eder (Medzhitov, 2008). Akut enflamasyonda kan akımında artışla sonuçlanan vasküler çap artışı, plazma proteinleri ile lökositlerin dolaşımdan çıkmasına neden olan mikrovasküler değişiklikler ve lökositlerin mikrodolaşımı terk ederek hasar bölgesinde toplanarak aktivasyonu söz konusudur (Şentürk, 2013). Aktive olan lökositler hasarlı bölgede sitokin salınımına neden olurlar. Sitokinler aktive olan bağışıklık sistemi hücreleri tarafından üretilen hücre içi sinyal polipeptitleridir. Sitokinlerin çoğunun birden fazla kaynağı, hedefi ve fonksiyonu vardır. Enflamasyonla ilgili sitokinler interlökin-6, interlökin-1 β , tümör nekroz faktörü (TNF) α , dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) α , TGF- β , interferon- γ , interlökin-8 ve kemokinlerdir. Farklı hücreler tarafından üretilirler, hücreler arası iletişimde rol oynarlar, enflamasyona karşı oluşan immün yanıtı düzenlerler, enflamasyonu düzenlerler. Ayrıca enflamasyon bölgesindeki

makrofaj ve monositlerin en önemli kaynaklarıdır (Chen ve ark., 2018; Gabay ve Kushner, 1999 ve Zhang ve An, 2007).

Enflamatuvar yanıt uyarının eliminasyonu, sensörlerin bloke edilmesi, araçların inhibisyonu ve direkt olarak hedef dokunun etkilenmesiyle kontrol altına alınabilir (Medzhitov, 2008). Özellikle hastalığa bağlı uyarının ortadan kaldırılması uzun süreli ilaç tedavisi gerektirebilir, bu durumda antienflamatuvar ilaçlarla enflamasyonu kontrol etmek doku tamiri açısından önem taşır. En fazla araştırılan antienflamatuvar hedefler plazma proteaz, araşidonik asit metabolitleri (PGE₂, lökotrienler) gibi enflamatuvar araçlar, histamin, serotonin, nitrik oksit ve sitokinlerdir. Bu araçlar siklooksijenazlar (COX), kaspazlar ve kinazlar tarafından üretilirler (Bansal ve ark., 2013).

Kronik enflamasyon, enfeksiyon ve yaralanma gibi klasik enflamatuvar tetikleyicilerden kaynaklanmamaktadır. Bunun yerine dokulardaki işlev bozukluğu yani konakçının savunmasıyla veya doku hasarıyla doğrudan ilgili olmayan fizyolojik sistemlerdeki hemostatik dengesizlikle ilişkili gözükmektedir. Bununla beraber akut enflamasyon kontrol edilemediğinde kronik enflamasyona çevirebilmektedir (Medzhitov, 2008 ve Şentürk, 2013). Kontrollü bir enflamatuvar yanıtın zararlı uyarılarla baş etme açısından faydalı olduğu düşünülse de kronikleşen enflamasyon nörodejeneratif hastalıklar (Kara ve Müdüroğlu, 2008), pulmonerarteriyel hipertansiyon (Kayıkcıoğlu, 2010), artrit (Ambriz-Perez ve ark., 2016), osteoartrit, astım, diş eti iltihabı (Marques-Rocha ve ark., 2015) Alzheimer (Akiyama ve ark., 2000), kanser (Grivennikov ve ark., 2010), kardiyovasküler hastalıklar (Hansson, 2005), depresyon (Dantzer ve ark., 2008), diyabet, sarkopeni, obezite ve metabolik sendroma yol açabilmektedir (Licastro ve ark., 2005). Kronik enflamasyonun yol açtığı yaşam kalitesini etkileyen bu hastalıklar sebebiyle enflamasyon sürecinin yavaşlatılması oldukça önem taşımaktadır ve genellikle non-steroidal antienflamatuvar (NSAİ) ilaçlar enflamasyonun idamesinde kullanılmaktadır. NSAİ ilaçlar antienflamatuvar aktivite sergilerken COX'ları hedef alırlar, ancak COX-2'leri inhibe ederek fayda sağlarken COX-1 inhibisyonuyla da gastrointestinal rahatsızlıklar, su tutulması, böbrek yetmezliği, bronkospazm,

hipersensivite, kanama gibi önemli yan etkiler ortaya çıkarırlar (Ambriz-Perez ve ark., 2016; Hajhashemi ve ark., 2009 ve Yang ve ark., 2002).

Alternatif enflamasyon tedavisi olarak halk tıbbında yan etkileri çok az olan ya da hiç olmayan çeşitli bitkilerden yararlanılmaktadır. Bu bitkilerin içerdiği fenolik bileşikler antienflamatuvar etkiden sorumlu bileşikler olarak gösterilmektedir (Ambriz-Perez ve ark., 2016). Farklı heterosiklik çekirdekler içeren çok sayıda kimyasal bileşiğin enflamasyon sürecini bir veya birkaç basamakta inhibe ettiği bildirilmiştir. Kumarinler bu antienflamatuvar moleküllerin önemli bir sınıfını oluştururlar. Kumarin türevleriyle yapılan çalışmalar doku ödemi azalttıklarını, siklooksijenaz, lipoksijenaz gibi enzimatik sistemlerin fonksiyonlarını düzenlediklerini, serbest radikal oluşumunu önlediklerini ortaya çıkarmıştır (Bansal ve ark., 2013). Kumarin bileşiği (1,2-benzopiron) antienflamatuvar ve kas gevşetici özelliklere sahiptir, kumarin ve türevleri enflamasyon tedavisinde umut vaat eden bileşiklerdendir. Kumarinin karagenin nedenli sıçan pençe ödemi testi ve diğer kemirgen modeli antienflamatuvar aktivite testlerinde 5-20 mg/kg dozlarda ödemi azalttığı; kumarin ve umbelliferon bileşiklerinin prostaglandin (PGE) sentezini inhibe ettiği, 6,7-dihidroksi kumarinin (eskuletin) sıçan trombositlerinde lipooksijenazları (LOX) kuvvetli biçimde inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterdiği bildirilmiştir. Eskuletin, dafnetin, fraksetin, 4-metileskuletin ve 4-metil dafnetin aktive olmuş sıçan lökositlerinde 5-LOX'u seçici olarak inhibe etmiş 5,7-dihidroksi-4-metilkumarin COX'lar üzerinde kayda değer aktivite göstermiştir. Herniarin, eskuletin, skopoletin ve skopolin fare makrofajlarında PGE salınımını doza bağlı olarak inhibe etmiştir. Skopoletin ayrıca karagenin nedenli pençe ödeminde antienflamatuvar etki göstermiştir. Ostolün COX ve 5-LOX üzerindeki etkisi test edilmiş ve selektif olarak 5-LOX'u inhibe ettiği bulunmuştur. 7-(3,3-dimetilalliloksi) kumarin ile heraklenin ve heraklenolün 12-O-tetradekanoilphorbol-13-asetat (TPA) nedenli fare kulak ödemi inhibe ettiği bulunmuştur. Heraklenin ve heraklenolün aktivitesi doza bağlı paralellik gösterirken, psoralen ve imperatorin kulak ödemi testinde düşük dozda antienflamatuvar yüksek dozda proenflamatuvar etki göstermiştir. Seselin sıçanlardaki karagenin enflamasyonunda doza bağlı antienflamatuvar aktivite sergilemiştir (Fylaktakidou ve ark., 2004). Ostol ve

ostenolun, 5-LOX ve COX-1'i *in vitro* olarak inhibe ettiği bulunmuştur (Liu ve ark., 1998).

Kumarinlerin fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri süstitusyonlarına göre değişiklik göstermektedir (Venugopala 2013). Kumarinler üzerinde yapılan yapı-etki ilişkisi çalışmalarında hidroksiaromatik türevlerin (5, 6 veya 7-hidroksi kumarin) (EL-Haggar ve Al-Wabli, 2015), α,β -konumlarındaki doymamış karbonil grubu veya C-8 konumundaki serbest hidroksil grubunun antienflamatuvar etkiyi artırdığı bulunmuştur. Kumarin çekirdeğinin ise antienflamatuvar etki için gerekli olduğu gösterilmiştir (Bansal ve ark., 2013 ve Hadjipavlou-Litina ve ark., 2007).

Kumarinler ilk olarak hint baklasında (*Dipteryx odorata* Wild) keşfedilmiş ve Rutaceae, Clusiaceae, Guttiferae, Caprifoliaceae, Oleaceae, Nyctaginaceae, Apiaceae başta olmak üzere yaklaşık 30 familyada bildirilmiştir (Venugopala ve ark., 2013). Yapılan çalışmalarda çok sayıda kumarin, furanokumarin, furanokumarin dimeri ve kumarin glikoziti *Heracleum* (Apiaceae) cinsinden izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (Kuljanabhagavad ve ark., 2011).

1.2. *Heracleum* L. Türlerinin Botanik Özellikleri

1.2.1. Bitkinin Sistematikteki Yeri

Heracleum L. cinsinin sistematik sınıflandırması:

Alem	: Plantae (Bitkiler)
Bölüm	: Spermatophyta (Tohumlu Bitkiler, Çiçekli Bitkiler)
Alt Bölüm	: Angiospermae (Kapalı Tohumlu Bitkiler)
Sınıf	: Dicotyledones (İki çenekliler)

Alt Sınıf	: Dialypetalae (Ayrıpetalliler)
Takım	: Apiales
Familya	: Apiaceae (Umbelliferae)
Alt Familya	: Apioideae
Cins	: <i>Heracleum</i> L. (Davis, 1972)

1.2.2. Apiaceae Familyasının Botanik Özellikleri

Genellikle otsu, nadiren çalı formunda olabilen tek yıllık ve çok yıllık bitkiler. Yaprakları alternan dizilişli, nadiren sub-opposit ya da kıvrımlı, genellikle stipulasız, basit veya çok parçalı, yaprak sapları genelde büyük, tabanda ise kılıflı. Çiçek durumu genellikle bileşik şemsiye, nadiren basit şemsiye veya baş şeklinde, çok indirgenmiş ve simoz. Brakte ve brakteoller mevcut ya da yok. Çiçekler epigin, hermafrodit veya tek eşeyli (nadiren dioik). Sepaller yok ya da çok küçük, bazen eşit değil. Petaller 5 tane, genellikle apekte kıvrılmış bir nokta ile ikiye bölünmüş. Bütün petaller aynı boyda veya dış petaller iç petallerden daha büyük, beyaz, sarı, sarımsı-yeşil, soluk mavi veya pembe renkte. Stamenler beş tane, ovaryum iki karpelli, sinkarp ve alt durumlu. Olgunlukta her biri tek tohum taşıyan iki merikarpa ayrılan şizokarp (Davis, 1972).

1.2.3. *Heracleum* L. Cinsinin Botanik Özellikleri

Çok yıllık veya monokarpik, uzun veya bodur otlar. Genellikle aromatik, rizom genellikle kalın, bazen şerit şeklinde liflerden oluşan halkası var. Gövde silindirik, çoğunlukla oluklu. Alt yapraklar basit ve loblu veya 1-2 pinnat veya trisekt-biternat, tüylü veya tüysüz. Brakte ve brakteoller mevcut veya yok. Sepaller çok küçük. Petaller beyaz veya bazen soluk yeşil, düzenli veya dışta ışınsal, uçları bükülmüş, iki loblu, genellikle tüysüz. Dar kıvrımlı halkalı stilopodyum konik, stiluslar iplikli,

meyvede dökülen, genellikle tüysüz. Meyveler sırtta fazlasıyla yassılaştırılmış, tüylü veya tüysüz, sırt ve yan çıkıntılar ince, 5; sırttaki salgı kanalları 4, ipliksi veya genişçe klavat, damarlar arası ayrı tabanı uzamış değil, merikarpların karşılıklı iç yüzeylerindeki salgı kanalları 2-0 (Davis, 1972).

1.2.4. *Heracleum* Taksonlarının Tayin Anahtarı

1. alt yapraklar basit, loblu

2. petalleri tüysüz ya da hemen hemen tüysüz; stiluslar tüysüz; meyve indumentumu yoğun, geriye doğru veya skabrit-setuloz değil

3. meyve sırtındaki salgı kanalları filiform-subklavat; 0,5 mm'den az genişlikte, alt yaprakların laminası 20 cm'ye kadar, her iki yüzeyi kanasan; üst gövde yapraklarının kılıfı bütün, çok az kokulu veya kokulu değil

1. *sphondylium*

1. alt yapraklar bileşik, pinnat, ternat veya trisekt

5. gövde kalın, 7-30 mm çapında; meyve 6-16 mm

6. meyve sırtındaki salgı kanalları filiform veya filiform-subklavat, genişliği 0,5 mm'den az

1. *sphondylium*

1. alt yapraklar pinnat veya ternat; çiçekler beyaz veya yeşilimsi, ışınsal veya değil

2. çiçekler soluk sarımsı-yeşil, ışınsal değil; alt yapraklar 5 yaprakçıklı ternat veya pinnat

subsp. ternatum (syn. *H. ternatum*)

2. çiçekler beyaz, dıştakiler ışınsal; alt yapraklar ternat

subsp. montanum (syn. *H. montanum*)

1. alt yapraklar loblu, çiçekler beyaz, dıştakiler ışınsal

3. bazal yaprakların laminası 30 cm'den uzun, üçgen-lanseolat akuminat loblu, seyrek tüylü ve yeşil; gövde 1-2 m

subsp. cyclocarpum (syn. *H. cyclocarpum*)

6. meyve sırtındaki salgı kanalları belirgin klavat, 0,75-2 mm genişliğinde
7. alt yapraklar 1-2 pinnat, 5-9 ayrı yaprakçıklı
9. yaprakçık lobları üçgensel-lanseolat, akut-akuminat; meyveler kuneat-obovat-suborbikular

2. *paphlagonicum*

(Davis, 1972)

1.3. *Heracleum L. Türleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar*

1.3.1. Fitokimyasal Çalışmalar

1.3.1.1. Flavonoidler

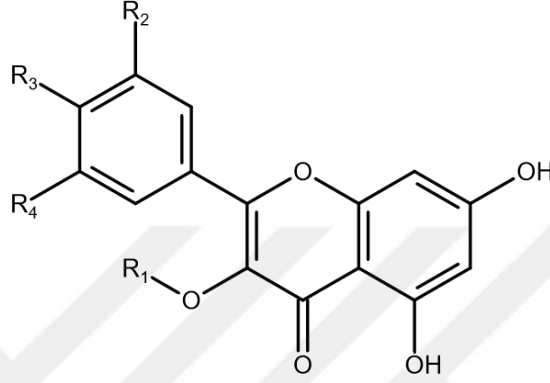
H. moellendorffii genç yapraklarında peroksinitrit süpürücü aktivitesinden sorumlu bileşiklerin belirlenmesi için yapılan bir fitokimyasal analizde BAYF ile astragalın ve hiperozit izole edilmiştir (Park ve ark., 2010).

Niğde'den toplanan *H. persicum* kök ve toprak üstü kısımlarıyla yapılan bir izolasyon çalışmasında metanollü ekstre hazırlanarak sıvı-sıvı ekstraksiyon yapılmıştır. Elde edilen *n*-bütanollü ekstre sefadeks kolona uygulanarak metanolla elüe edilmiştir. Kolon fraksiyonları su-metanol çözücü sistemiyle orta basınç sıvı kromatografisine (OBSK) uygulanmıştır. OBSK ile toplanan alt fraksiyonlar silikajel plaklar ve kloroform-metanol-su sistemiyle saflaştırılarak rutin, afzelin, astragalın, izoramnetin 3-*O*- β -glukopiranozit, kemferol 3-*O*-rutinozit (nikotiflorin) ve izoramnetin 3-*O*-rutinozit (narsisin) elde edilmiştir (Gürbüz, 2019).

Heracleum türlerinden izole edilen flavonoidler Çizelge 1.3'te özetlenmiştir.

Çizelge 1.3. *Heracleum* türlerinde bulunan flavonoidler

Bitki Adı	İzole edilen flavonoid	Kaynak
<i>H. moellendorffii</i>	Astragalin, hiperozit	Park ve ark., 2010
<i>H. persicum</i>	Rutin, afzelin, astragalin, izoramnetin 3- <i>O</i> - β -glukopiranozit, nikotiflorin, narsisin	Gürbüz, 2019



Bileşik	R1	R2	R3	R4
Hiperozit	Galaktoz	OH	OH	H
Astragalin	Glukoz	H	OH	H
Rutin	Glukoz-ramnoz	H	OH	OH
İzoramnetin 3- <i>O</i> - β -glukopiranozit	Glukoz	H	OH	OCH ₃
Afzelin	Ramnoz	H	OH	H
Nikotiflorin	Glukoz-ramnoz	H	OH	H
Narsisin	Glukoz-ramnoz	H	OH	OCH ₃

Şekil 1.2. *Heracleum* türlerinden izole edilen flavonoidler

1.3.1.2. Kumarinler

H. cyclocarpum köklerinin etanollü ekstresi ile yapılan bir izolasyon çalışmasında kuru ekstre benzende çözülerek alümina kolona uygulanmıştır. Diethyl eterle elüsyon yapılarak sfondin, izopimpinellin, bergapten, izobergapten, pimpinellin ve ostol elde edilmiştir (Komissarenko ve Buziashvili, 1966).

H. persicum kökleriyle yapılan bir çalışmada, hazırlanan petrol eterli ekstre kolon kromatografisi ve ince tabaka kromatografisi (İTK)'ne uygulanarak izopimpinellin, bergapten, pimpinellin, sfondin ve izobergapten izole edilmiştir (Aynehchi ve ark., 1978).

Bir çalışmada *H. rapula* kökleri asetonla ekstre edilmiş, sonrasında etilasetat ve su ile fraksiyonlanmıştır. Etilasetatlı ve sulu fraksiyonlar kolon kromatografisi, İTK ve orta basınç sıvı kromatografisine uygulanarak 1'-*O*- β -D-glukopiranozil (2'*S*,3'*R*)-3'-hidroksimarmesin, 8-hidroksi-5-*O*- β -D-glukozilpsoralen, 1'-*O*- β -D-glukopiranozil-(2'*S*)-marmesin, 3''-*O*- β -D-glukopiranozil-(2''*R*)-heraklenol, moellendorfilin, rivolubirin A, rivolubirin B, 8-geranikoksipsoralen, heraklenin, imperatorin, heraklenol, *O*-izopropiliden heraklenol, bergapten, izopimpinellin, sfondin, izobergapten, pimpinellin izole edilmiştir (Niu ve ark., 2002).

H. persicum kökleriyle yapılan bir başka izolasyon çalışmasında *n*-hekzanlı ekstre hazırlanarak silikajel kolona uygulanmıştır. *n*-Hekzan:etilasetat ve metanol:etilasetat çözücü sistemlerinin gradient elüsyonuyla elde edilen fraksiyonlar İTK ile kontrol edilerek birleştirilmiş ve fraksiyonların kristallendirilmesiyle psoralen, bergapten, ksantotoksin, izopimpinellin, angelisin, izobergapten, sfondin, pimpinellin, heratomin, 5-metoksiheratomin, moellendorfilin ve fraksetin izole edilmiştir (Dehghan ve ark., 2017).

Antioksidan aktivite yönlendirmeli bir izolasyon çalışmasında *H. persicum* meyvelerinin hekzanlı ekstresi hazırlanarak kloroform, etil asetat, metanol ve suyla fraksiyonlanmıştır. En yüksek aktivite görülen etilasetatlı ekstrede kromatografik yöntemler kullanılarak pimpinellin, izopimpinellin, bergapten ve bakuchisin izole edilmiştir (Souri ve ark., 2008).

H. canescens Lindl. ve *H. pinnatum* C. B. Clarke köklerinin petrol eterli ekstreleri ile yürütülen bir izolasyon çalışmasında her iki ekstrede ostol, 8-

geranoksipsoralen, imperatorin ve heraklenin izole edilmiştir. İzolasyon çalışmalarında silikajel kolon kullanılmıştır (Kumar ve ark., 1976).

Razdan ve ark. (1982) tarafından yapılan bir çalışmada *H. canescens* köklerinden etanollü ekstre hazırlanarak petrol eteri ve etil asetatla fraksiyonlama yapılmıştır. Preparatif İTK kullanılarak petrol eterli ekstrede psoralen, 8-geranoksipsoralen, heraklenin, alloimperatorin ve ksantotoksin izole edilmiştir. Etil asetat ekstresinden ise imperatorin, izoheraklenin, heraklenol, izogosferol, alloizoimperatorin izole edilmiştir.

Hindistan'dan toplanan *H. brunonis* (Wall. ex DC.) C. B. Clarke köklerinin sulu metanollü ekstresi hazırlanarak kloroform:su (1:1) çözücü karışımı ile tekrar ekstre edilmiştir. Kloroformlu kısım ayrılarak petrol eteriyle muamele edilmiştir. Elde edilen petrol eterli ekstrede bergapten, imperatorin, heraklenol, kolumbianadin, kolumbianetin, ksantotoksin, angelisin ve pimpinellin izole edilmiştir (Khetwal ve ark., 1987).

Azerbaycan'dan toplanan *H. grandiflorum* Steven ex M. Bieb. ile yapılan bir fitokimyasal çalışmada çiçekli toprak üstü kısımlarının asetonlu ekstresi hazırlanmış ve bu ekstrede dokuz farklı kumarin türevidir; umbelliferon, skopoletin, psoralen, bergapten, ksantotoksin, pimpinellin, marmesin ve kolumbianetin izole edilmiştir (Akhmedov ve Serkerov, 1998).

H. pastinacifolium köklerinin asetonlu ekstresi hazırlanmış ve poliamit kolon kullanılarak fraksiyonlama yapılmıştır. Elde edilen fraksiyonlar kromatografik teknikler kullanılarak saflaştırılmış ve umbelliferon, bergapten, izobergapten, sfondin, pimpinellin, izopimpinellin izole edilmiştir (Ibadullaeva ve Serkerov, 2000). Başka bir çalışmada ise köklerin asetonlu ekstresi Al_2O_3 kolona uygulanarak hekzan, benzen ve kloroformun farklı oran ve bileşimlerindeki karışımlarıyla elüe edilmiştir. Fraksiyonlar saflaştırılarak ostol, pimpinellin, izobergapten, izopimpinellin,

ksantotoksin ve psoroheraklin elde edilmiştir (Kasumova ve Serkerov, 2011 ve Kasumova ve Serkerov, 2013).

H. mantegazzianum'un olgun meyveleriyle yapılan bir çalışmada petrol eteri ile hazırlanan ekstre florisil kolona uygulanarak diklorometan:etilasetat çözücü sistemiyle elüe edilmiştir. Fraksiyonlardan uygulanan kolon kromatografisi sonrasında preparatif İTK yöntemiyle silikajel plaklar üzerinde ve benzen:etilasetat, *n*-heptan:diklorometan:etilasetat ve diklorometan:asetonitril çözücü sistemleriyle bergapten, ksantotoksin, izopimpinelin, imperatorin, pimpinellin, limettin ve 5-metoksi-7-(3,3-dimetilalliloksi)-kumarin izole edilmiştir (Glowniak ve ark., 2000). *H. mantagezzianum* meyvelerinden antimikrobiyal aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama ile yürütülen başka bir izolasyon çalışmasında diklorometanlı ekstre *n*-heptan:etilasetat:metanol:su (6:5:6:5) çözücü sistemi ile fraksiyonlanmış, bu fraksiyonlardan pimpinellin, imperatorin ve fellopterin elde edilmiştir. Çözücü oranı 1:1:1:1 olarak değiştirilerek ksantotoksin izole edilmiştir (Walasek ve ark., 2015).

Bir çalışmada *H. sibiricum* L. köklerinden Soxhlet apereyi ile petrol eterli ekstre hazırlanmıştır. Ekstre 10 gün boyunca kristallendirilerek, çökeleğe uygulanan kolon kromatografisi ile bergapten, pimpinellin, izopimpinellin ve sfondin bileşikleri izole edilmiştir. Meyvelerinde ise bergapten, fellopterin, ksantotoksin, izopimpinellin, heraklenin, byakangelikol, imperatorin ve byakangelisin tespit edilmiştir (Bogucka-Kocka ve Krzaczek, 2003).

Yapılan çalışmalarda *H. yungningense* köklerinden yungnin A, yungnin B, yungnozit A ve B, imperatorin, fellopterin, moellendorfilin, ksantotoksin, umbelliferon, umbelliprenin, vaginidiol, heraklenol, 8-geraniloksipsoralen, apterin, heratomol-6-*O*- β -D-glukopiranozit, izofraksidin, skopoletin, hermandiol izole edilmiştir (Taniguchi ve ark., 2005).

Hindistan'dan toplanan *H. nepalense* D. Don kökleriyle yapılan bir çalışmada köklerin sulu alkollü ekstresi ile hekzan:etilasetat (1:1) çözücü sistemi kullanılarak

kolon kromatografisi yapılmış ve bergapten izole edilmiştir (Bose ve ark., 2011). Önceki çalışmalarda ise köklerden bergapten, byakangelisin, allo-imperatorin, kumarin izole edildiği bildirilmiştir (Bose ve ark., 2007).

Hindistan'da iki farklı lokaliteden toplanan *H. candicans* köklerindeki heraklenol ve heraklenin miktarlarının belirlenebilmesi için yapılan bir yüksek performans ince tabaka kromatografisi (YPİTK) analizinde heraklenol yüzdesi %0,29-0,43 heraklenin miktarı ise %1,02-1,36 olarak bulunmuştur (Rastogi ve ark., 2007).

Çin'de yürütülen bir izolasyon çalışmasında *H. candicans* kökleri kurutulmuş aseton ile ekstre edilmiştir. Elde edilen ekstre kolon kromatografisine uygulanarak fraksiyonlanmıştır. Elde edilen fraksiyonlar ile silikajel ve sefadeks kolon kromatografisi ile preparatif İTK yapılarak kandinol B, kandinol C, kandibirin F, kandibirin G, kandiribirin H, 1'-*O*- β -D-glukopiranozil-(2*S*,3*R*)-3-hidroksimarmesin, 13-*O*-[β -D-apiofuranozil-(1 \rightarrow 6)- β -D-glukopiranozil]-heraklenol ve rivulotririn A izole edilmiştir (Inoue ve ark., 2010). Diğer fitokimyasal çalışmalarda ise kandinozid A, kandinozid B, kandinozid C, kandinozid D, bergapten, ksantotoksin, imperatorin, 8-geraniloksipsoralen, fellopterin, izopimpinellin, pabularinon, heraklenin, heraklenol, *tert-O*-metilheraklenol, *tert-O*- β -glukozilpsoralen, sfondin, süberozin, psoralen, ksantotoksin, 8-izopenteniloksipsoralen, izopsoralen, kandikanin, kandibirin A izole edildiği bildirilmiştir (Nakamori ve ark., 2008 ve Inoue ve ark., 2011). Nakamori ve ark., (2008) ise *H. candicans* köklerinin asetonlu ekstresinden kromatografik yöntemler kullanarak 7 kumarin bileşiği; izofellodenol C, kandinol A, kandibirin B, kandibirin C, kandibirin D, kandibirin E, kanditririn A ve kanditririn B izole etmişlerdir. *H. candicans* kökleriyle yürütülen nematisidal aktivite yönlendirmeli bir izolasyon çalışmasında etanollü ekstre su ve etil asetatla fraksiyonlanmıştır. Etil asetatlı kısım sırasıyla silikajel ve sefadeks kolon kromatografisine uygulanarak imperatorin, heraklenin ve 8-geraniloksipsoralen izole edilmiştir (Wang ve ark., 2008). *H. candicans* toprak altı kısımlarının asetonlu ekstresinden kromatografik izolasyon ve saflaştırma teknikleri uygulanarak Kanditririn C, Kanditririn D, Kanditririn E, Kanditetrarin A ve Kanditetrarin B izole edilmiştir (Taniguchi ve ark.,

2011). Bir çalışmada *H. candicans* meyvelerinden hazırlanan ekstrenin YPİTK ile furanokumarin analizi yapılmış, psoralen miktarı %0,025; heraklenol miktarı ise %0,039 a/a bulunmuştur (Rawat ve ark., 2013).

Gümüşhane'den toplanan *H. crenatifolium* Boiss. meyveleriyle yapılan bir çalışmada petrol eterli ekstre hazırlanarak hekzan:etilasetat gradiyent akışıyla silikajel kolona uygulanmıştır. Toplanan fraksiyonları ile preparatif İTK yapılarak izobergaptin, pimpinellin, bergaptin, izopimpinellin, sfondin ve byakangelikol izole edilmiştir (Tosun ve ark., 2008).

Zhang ve ark. (2009) tarafından, *H. rapula* toprak altı kısımlarının etilasetatlı ekstresi ile yapılan bir çalışmada kromatografik ayırma yöntemleri kullanılarak rapultrinin A izole edilmiştir.

H. moellendorffii yapraklarının etanollü ekstresinden hekzan ve etilasetatla sıvı-sıvı fraksiyonlama yapılmıştır. Elde edilen hekzanlı ekstrede farklı kromatografik teknikler kullanılarak geijerin ve dehidrogeijerin izole edilmiştir (Bae ve ark., 2012). Farklı bir çalışmada ise hekzanlı ekstre silikajel kolonda hekzan-etilasetat ve etilasetat-metanol çözücü sistemleriyle elüe edilerek, alt fraksiyonlar ile semi-preparatif yüksek performans sıvı kromatografisi (YPSK) yapılmıştır. İzole edilen bileşikler süberozin, dehidrogeijerin, geijerin ve fellopterin olarak tanımlanmıştır (Jeon ve ark., 2017). *H. moellendorffii* köklerinin metanollü ekstresinden biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama ile asetilkolinesteraz inhibitörü bileşikler angelisin, izobergaptin, pimpinellin, (3*S*, 4*R*)-3,4-epoksipimpinellin izole edilmiştir. İzolasyonda *n*-hekzan, kloroform, *n*-bütanol partitasyonu sonrasında aktif bulunan *n*-hekzanlı ve kloroformlu ekstraller birleştirilerek silikajel kolonda *n*-hekzan ve etilasetatın değişen oranlarıyla elüe edilmiş, elde edilen fraksiyonlar orta basınç sıvı kromatografisine uygulanarak metanol sulu çözücü sistemi ile alt fraksiyonlar elde edilmiştir. Bu alt fraksiyonlar silikajel ve sefadeks kolonlara uygulanarak saflaştırma yapılmıştır (Park ve ark., 2017).

H. transcaucasicum olgun meyvelerinin asetonlu ekstresinden Al₂O₃ kolon ve hekzan, benzen, kloroform içeren çözücü sistemleri kullanılarak furometoksiheraklin izole edilmiştir (Kurbanova ve Serkerov, 2012).

H. maximum W. Bartram köklerindeki antimikobakteriyel etki gösteren bileşiklerin izole edildiği bir BAYF çalışmasında distile su ile hazırlanan liyofilize ekstre ile başlanarak Kupchan metoduyla fraksiyonlanmıştır. Fraksiyonların *Mycobacterium tuberculosis* üzerindeki etkisi test edilmiştir. Aktif bulunan hekzan ve etil asetatlı fraksiyonlar birleştirilerek farklı kromatografik tekniklerle izolasyon ve saflaştırma yapılmıştır. Bergapten, izobergapten, angelisin, sfondin, pimpinellin, izopimpinellin, 6-izopenteniloksiizobergapten bileşikleri izole edilmiştir (O'Neill ve ark., 2013).

Başka bir çalışmada ise Kaz Dağlarından toplanan *H. platytaenium*'un toprak üstü kısımları kurutularak önce petrol eteri ardından da metanol ile ekstre edilmiştir. Petrol eterli ekstre yağından kurtarılmış ve farklı kromatografik teknikler kullanılarak psoralen, bergapten, ksantotoksin, pimpinellin, izopimpinellin, sfondin, byakangelisin ve heraklenol izole edilmiştir. Bitkinin metanollü ekstresinden ise kolon kromatografisi ile dihidrofurankumarin glikoziti olan apterin izole edilmiştir (Dinçel ve ark., 2013). *H. platytaenium* toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresinin kumarin içeriğinin YPSK ile kantitatif olarak analiz edildiği bir çalışmada; ksantotoksin %2,97; angelisin %1,74; izopimpinellin %0,31; bergapten %2,51; pimpinellin ise %7,73 mg/100 g olarak bulunmuştur (Erdoğan Orhan ve ark., 2016).

Gao ve ark. (2014) tarafından yürütülen bir çalışmada *H. dissectum* köklerinden hazırlanan metanollü ekstre petrol eteri, kloroform ve *n*-butanol ile ekstre edilmiştir. Kloroformlu ekstreden; bergapten, imperatorin, ksantotoksin, izopimpinellin; *n*-butanollü ekstreden ise apterin izole edilmiştir. Zhang ve ark. (2019) ise kloroformlu ekstreden ferulilheraklenol, izoskopoletin-6-*O*- β -D-glukopiranozit (magnoliozit), elebuterozit B1 ve *tert-O*- β -D-glukopiranozil-(R)-

heraklenol izole etmişlerdir. Farklı bir izolasyon çalışmasında ise *H. dissectum* köklerinden hareketle kolon kromatografisi, semi-preparatif YPSK kullanılarak petrol eterli ekstreden bergapten, izopimpinellin, izobergapten; butanollü ekstreden, heratomol-6-*O*- β -D-glukopiranozit, apterin bileşikleri izole edilmiştir (Zhang ve ark., 2017a). Bir çalışmada *H. dissectum* kökleri metanolla ekstre edilerek petrol eteri, kloroform, *n*-butanol ve su ile fraksiyonlanmıştır. *n*-Butanollü ekstre kloroform-metanol çözücü karışımının artan polaritedeki oranları ile silikajel kolon kromatografisine uygulanmış alt fraksiyonlar ile ODS kolon-metanol-su sistemi ve ters faz semi-preparatif YPSK ile saflaştırılmıştır. 6''- β -D-glukopiranozil-apterin izole edilmiştir (Mi ve ark., 2018). *H. dissectum* köklerinden hazırlanan metanollü ekstrede silikajel, C18 ve sefadeks kolon kromatografisi ile semi-preparatif YPSK yapılarak pimpinellin, imperatorin, izogosferol, pabularinon, falkarindiol, heraklenol ve yungnozit B izole edilmiştir (Gao ve ark., 2019).

Bir diğer çalışmada ise *H. dissectum* köklerinin metanollü ekstresi distile suda süspanse edilerek petrol eteri, kloroform ve *n*-butanol ile fraksiyonlanmıştır. Kloroformlu ve *n*-butanollü ekstre silikajel kolon ve diklorometan:metanol çözücü sistemiyle fraksiyonlanmış, kloroformlu ekstrenin fraksiyonları sefadeks kolon kromatografisi YPSK ile saflaştırılarak (9*R*, 10 *R*)-9, 10-dihidro-10-hidroksi-9-metoksi-bergapten, , *tert-O*-metilheraklenol, izopsoralen, 5,6-dihidropirano-benzopiron, Kandinol C, Rivulobirin C, Rivulobirin D izole edilmiştir. *n*-Butanollü ekstrenin fraksiyonları ise ODS kolon ve YPSK ile saflaştırılarak, *tert-O*- β -D glukopiranozil-heraklenol bileşiği izole edilmiştir (Zhang ve ark., 2020).

H. dissectum toprak üstü kısımları ile yapılan bir çalışmada ise; metanollü ekstreden petrol eteri, etilasetat, *n*-butanol ve sulu fraksiyonlar hazırlanmış ve petrol eterli ekstreden izobergapten, umbelliferon, sfondin, skopoletin, fellopterin, pimpinellin, izopimpinellin, byakangelisin izole edilmiştir. İzolasyon çalışmalarına silikajel kolon ve peterol eteri:etilasetat çözücü sistemiyle başlanmış, sonrasında sefadeks kolon kromatografisi ve kristalizasyon yapılmıştır (Zhang ve ark., 2017b).

İran'dan toplanan *H. rawianum* C. C. Towns. toprak üstü kısımlarıyla yapılan fitokimyasal bir çalışmada asetonla ekstraksiyon yapılmış, ardından *n*-hekzan ve kloroformla sıvı-sıvı fraksiyonlama yapılmıştır. Kloroformlu ekstre ile *n*-hekzan:etilasetat ve etilasetat:metanol karışımlarından oluşan çözücü sistemleri kullanılarak silika jel kolon kromatografisi yapılmıştır. Toplanan fraksiyonlardan kolon kromatografisi ve kristallendirme ile angelisin, allobergapten ve sfondin izole edilmiştir (Kordi ve ark., 2015).

H. candolleanum meyvelerinden hazırlanan petrol eteri ekstresiyle yürütülen bir çalışmada, silikajel kolondan petrol eteriyle elüe edilen fraksiyonlar preparatif İTK ile saflaştırılmış, bergapten ve neopsoralen izole edilmiştir (Divya ve ark., 2018).

H. stenopterum Diels bitkisinin etanollü ekstresinden silikajel ve sefadeks kolon kromatografisi ile preparatif YPSK kullanılarak 6''-*O*- β -D-apiofuranozilapterin izole edilmiştir (Li ve ark., 2016).

Fitokimyasal bir çalışmada *H. lasiopetalum* Boiss. toprak üstü kısımlarının diklorometanlı ekstresi silikajel kolonda hekzan:etilasetat gradient çözücü sistemiyle fraksiyonlanmıştır. Fraksiyonlar ile preparatif İTK yapılarak süberozin izole edilmiştir (Javidnia ve ark., 2020).

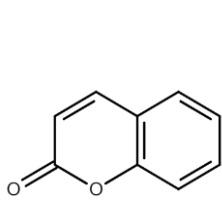
Heracleum türlerinde bulunduğu bildirilen kumarinler Çizelge 1.4'te özetlenmiştir.

Çizelge 1.4. *Heracleum* türlerinde bulunan kumarinler

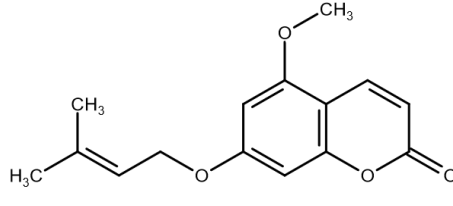
Bitki Adı	Taşıdığı kumarinler	Kaynak
<i>H. brunonis</i>	Angelisin, bergapten, heraklenol, imperatorin, kolumbianadin, kolumbianetin, ksantotoksin, pimpinellin	Khetwal ve ark., 1987
<i>H. canascens</i>	Alloimperatorin, alloizoimperatorin, 8-geraniloksipsoralen, heraklenin, heraklenol, imperatorin, izogosferol, izoheraklenin, ksantotoksin, psoralen, ostol	Kumar ve ark., 1976; Razdan ve ark., 1982

Çizelge 1.4.Devam *Heracleum* türlerinde bulunan kumarinler

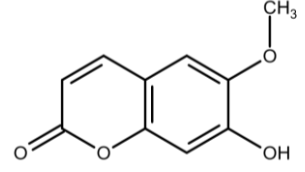
Bitki Adı	Taşıdığı kumarinler	Kaynak
<i>H. candicans</i>	Bergapten, fellopterin, heraklenin, heraklenol, imperatorin, izofellodenol C, izopimpinellin, izopsoralen, kandibirin A-H, kandikanin, kandinol A-C, kandinozit A-D, kanditetrarin A-B, kanditririn A-E, ksantotoksin, 1'-O-β-D-glukopiranozil-(2S,3R)-3-hidroksimarmesin, 13-O-β-D-apiofuranozil-(1→6)-β-D-glukopiranozil]-heraklenol, tert-O-metilheraklenol, tert-O-β-glukozilpsoralen, 8-geraniloksipsoralen, 8-izopenteniloksi psoralen, pabularinon, psoralen, rivulotririn A, sfondin, süberozin,	Inoue ve ark., 2010; Inoue ve ark., 2011; Nakamori ve ark., 2008; Rastogi ve ark., 2007; Taniguchi ve ark., 2011; Wang ve ark., 2008
<i>H. candolleianum</i>	Bergapten, neopsoralen	Divya ve ark., 2018
<i>H. crenatifolium</i>	Bergapten, byakangelikol, izobergapten, izopimpinellin, pimpinellin, sfondin	Tosun ve ark., 2008
<i>H. cyclocarpum</i>	Bergapten, izobergapten, izopimpinellin, pimpinelin, ostol, sfondin	Kommissarenko ve Buziashvili, 1966
<i>H. dissectum</i>	Apterin, 6"-O-β-D-glukopiranozil-apterin, bergapten, elebüterozit B1, ferulil heraklenol, heratomol-6-O-β-D-glukopiranozit, imperatorin, izobergapten, izopimpinellin, ksantotoksin, magnolizoit, tert-O-β-D-glukopiranozil-(R)-heraklenol	Gao ve ark., 2014; Gao ve ark., 2019; Mi ve ark., 2018; Zhang ve ark., 2017a; Zhang ve ark., 2019;
<i>H. grandiflorum</i>	Bergapten, kolumbianetin, ksantotoksin, marmesin, psoralen, skopoletin, umbelliferon	Akhmedov ve Serkerov, 1998
<i>H. lasiopetalum</i>	Süberozin	Javidnia ve ark., 2020
<i>H. mantegazzianum</i>	Bergapten, fellopterin, imperatorin, izopimpinellin, ksantotoksin, limettin, pimpinellin, 5-metoksi-7-(3,3-dimetilalliloksi)-kumarin	Glowniak ve ark., 2000; Walasek ve ark., 2015
<i>H. maximum</i>	Angelisin, bergapten, izobergapten, izopimpinellin, pimpinellin, sfondin, 6-izopenteniloksiizobergapten	O'Neill ve ark., 2013
<i>H. moellendorffi</i>	Angelisin, dehidrogeijerin, fellopterin, geijerin, izobergapten, pimpinellin, (3S,4R)-3,4-epoksipimpinellin, süberozin	Bae ve ark., 2012; Jeon ve ark., 2017; Park ve ark., 2017
<i>H. nepalense</i>	Alloimperatorin, bergapten, byakangelisin, kumarin	Bose ve ark., 2007; Bose ve ark., 2011
<i>H. pastinacifolium</i>	Bergapten, izobergapten, izopimpinellin, ksantotoksin, ostol, pimpinellin, psoroheraklin, sfondin, umbelliferon	Kasumova ve Serkerov, 2011; Kasumova ve Serkerov, 2013
<i>H. persicum</i>	Angelisin, bakuchisin, bergapten, fraksetin, heratomin, 5-metoksi heratomin, izobergapten, izopimpinellin, ksantotoksin, moellendorfin, pimpinellin, psoralen, sfondin	Aynehchi ve ark., 1978; Dehghan ve ark., 2017; Souri ve ark., 2008
<i>H. platytaenium</i>	Apterin, bergapten, byakangelisin, heraklenol, izopimpinellin, ksantotoksin, pimpinellin, psoralen, sfondin	Diñçel ve ark., 2013
<i>H. rapula</i>	1'-O-β-D-glukopiranozil (2'S,3'R)-3'-hidroksimarmesin, 1'-O-β-D-glukopiranozil-(2'S)-marmesin, 3"-O-β-D-glukopiranozil-(2''R)-heraklenol, 8-geranikoksipsoralen, 8-hidroksi-5-O-β-D-glukozilpsoralen, bergapten, heraklenin, heraklenol, imperatorin, izobergapten, izopimpinellin, moellendorfin, pimpinellin, rapultririn A, rivolubirin A, rivolubirin B, O-izopropiliden, sfondin	Niu ve ark., 2002; Zhang ve ark., 2009
<i>H. rawianum</i>	Allobergapten, angelisin, sfondin	Kordi ve ark., 2015
<i>H. sibiricum</i>	Bergapten, byakangelikol, byakangelisin, fellopterin, heraklenin, imperatorin, izopimpinellin, ksantotoksin, pimpinellin, sfondin	Bogucka-Kocka ve Krzaczek, 2003
<i>H. stenopterum</i>	6"-O-β-D-apiofuranozilapterin	Li ve ark., 2016
<i>H. transcaasicum</i>	Furometoksiheraklin	Kurbanova ve Serkerov, 2012
<i>H. yungningense</i>	Apterin, 8-geraniloksi psoralen, fellopterin, heraklenol, heratomol-6-O-β-D-glukopiranozit hermandiol, imperatorin, izofraksidin, ksantotoksin, moellendorfin, skopoletin, umbelliferon, umbelliprenin, veginidiol, yungnin A, yungnin B, yungnozit A, yungnozit B	Taniguchi ve ark., 2005



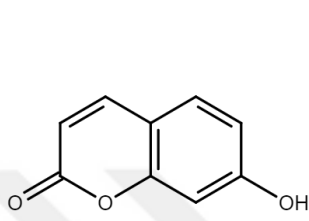
kumarin



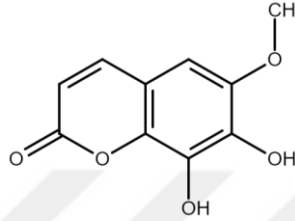
5-metoksi-7-(3,3-dimetilalliloksi) kumarin



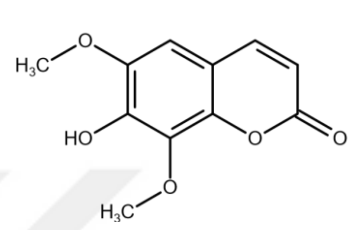
skopoletin



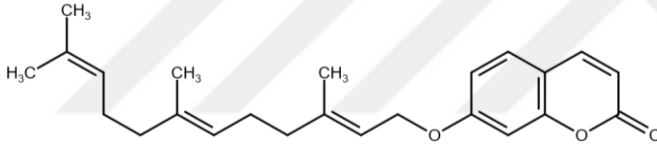
umbelliferon



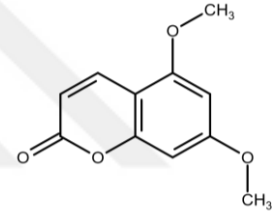
fraksetin



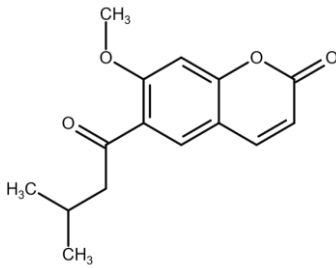
izofraksidin



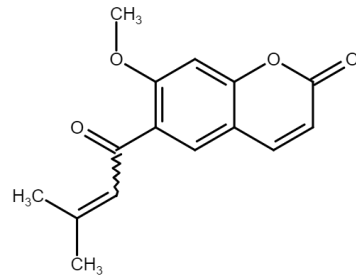
umbelliprenin



limettin

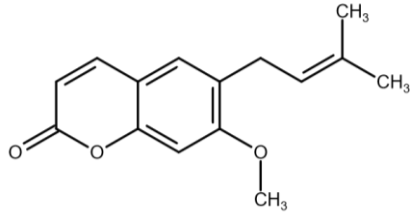


geijerin

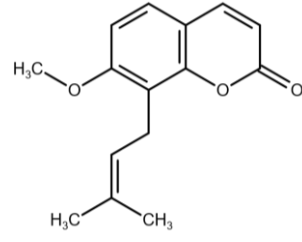


dehidrogeijerin

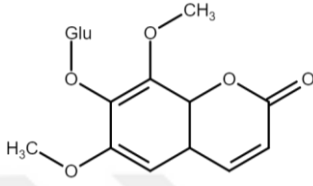
Şekil 1.3. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



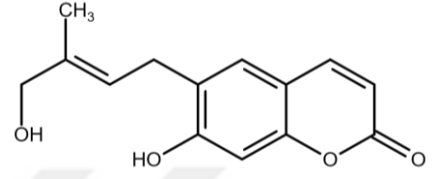
süberozin



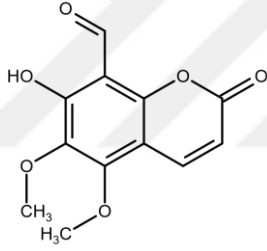
ostol



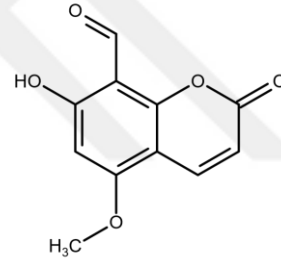
elebuterozit B1



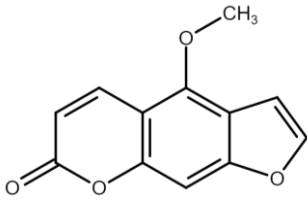
izofellodenol C



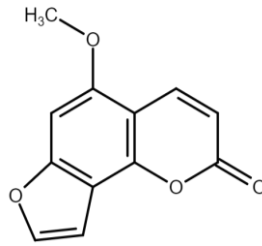
yungin A



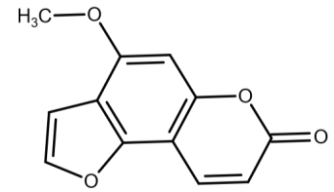
yungin B



bergapten

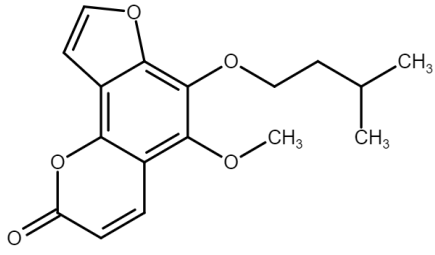


izobergapten

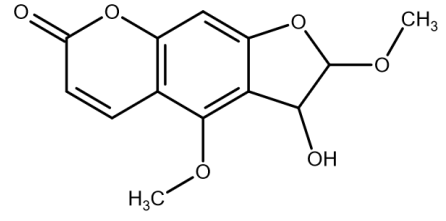


allobergapten

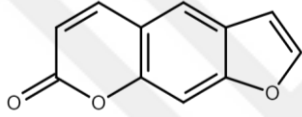
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



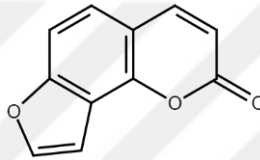
9, 10-dihidro-10 -hidroksi-9-metoksi-bergapten



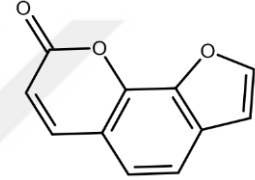
6-izopenteniloksiizobergapten



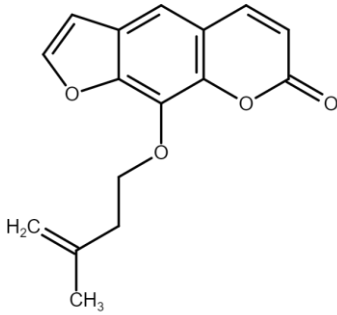
psoralen



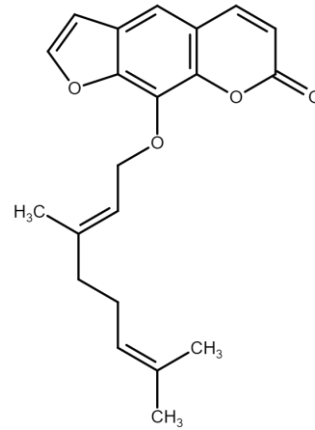
izopsoralen



neopsoralen

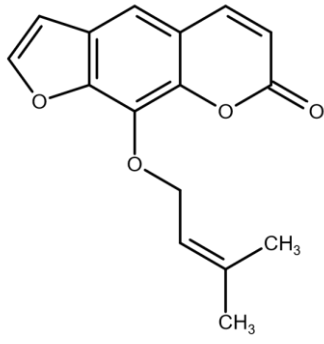


8-izopenteniloksipsoralen

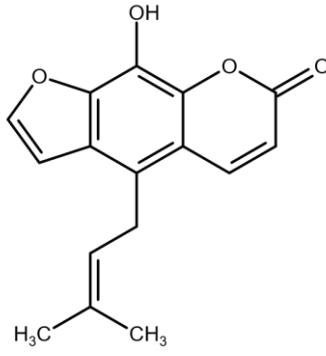


8-geraniloksipsoralen

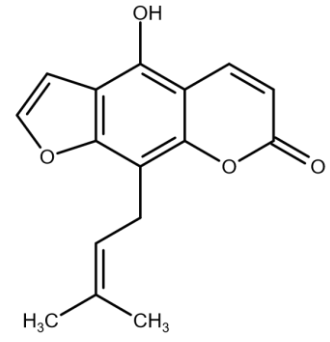
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



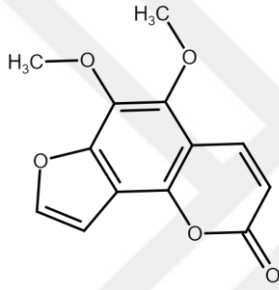
imperatorin



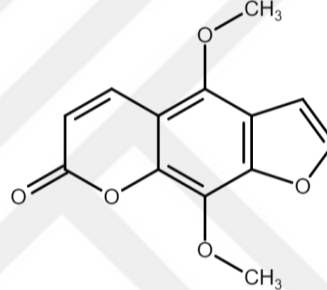
alloimperatorin



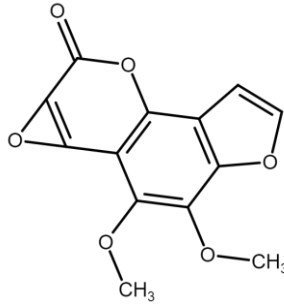
allozoimperatorin



pimpinellin

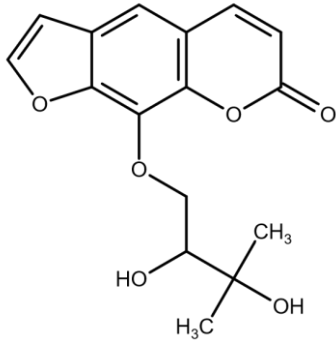


izopimpinellin

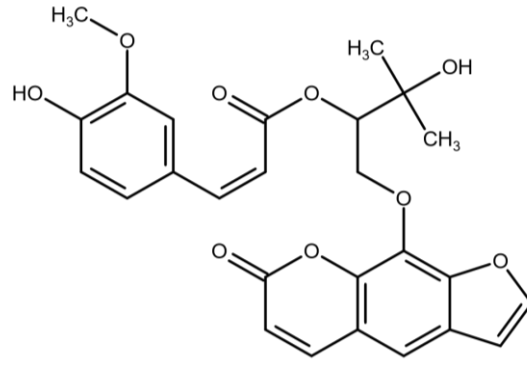


3,4-epoksipimpinellin

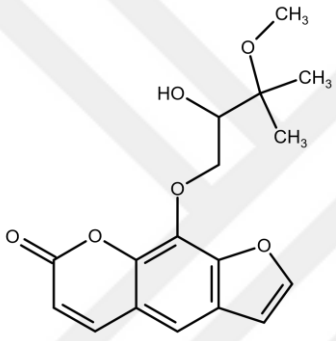
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



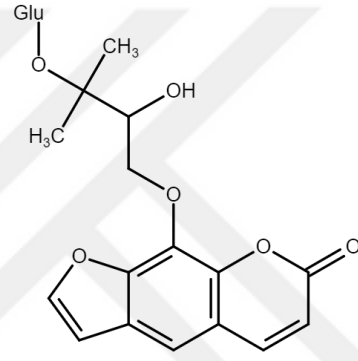
heraklenol



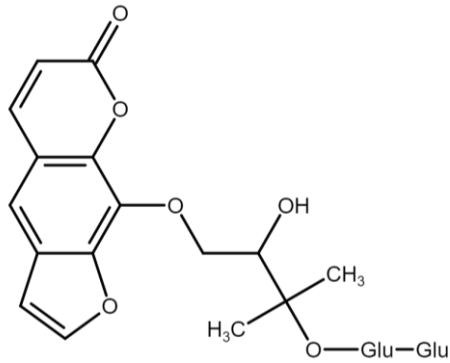
ferulil heraklenol



tert-O-metilheraklenol

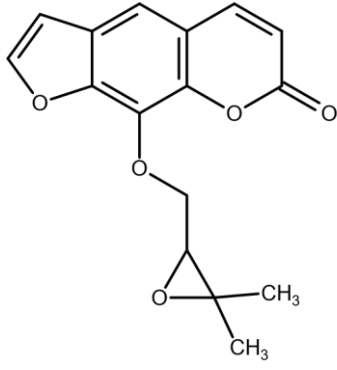


tert-O- β -D-glukopiranosil-(R)-heraklenol

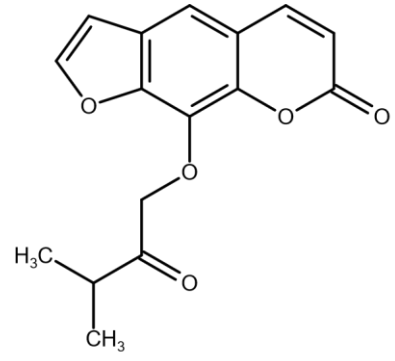


13-O-[β -D-apiofuranosil- β -D-glukopiranosil]-heraklenol

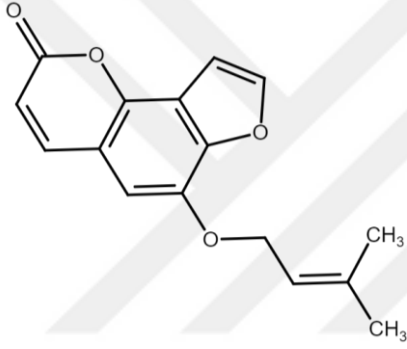
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



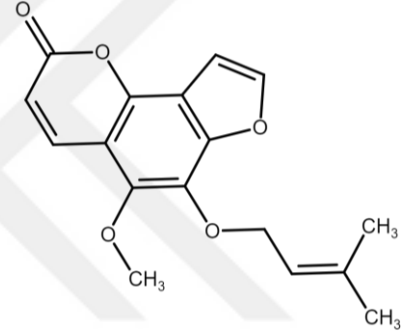
heraklenin



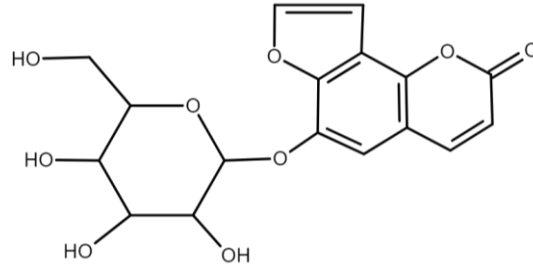
izoheraklenin



heratomin

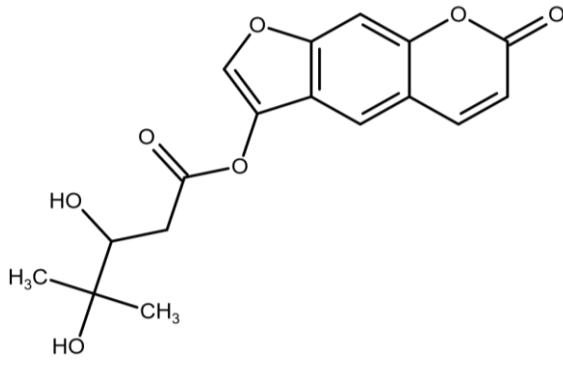


5-metoksi heratomin

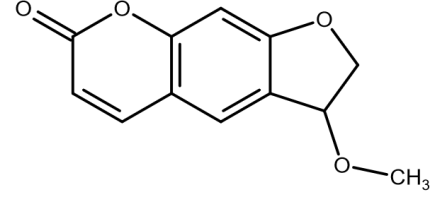


heratomol-6-*O*- β -D-glukopiranozit

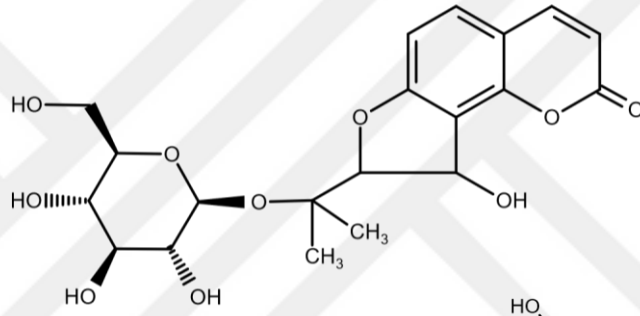
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



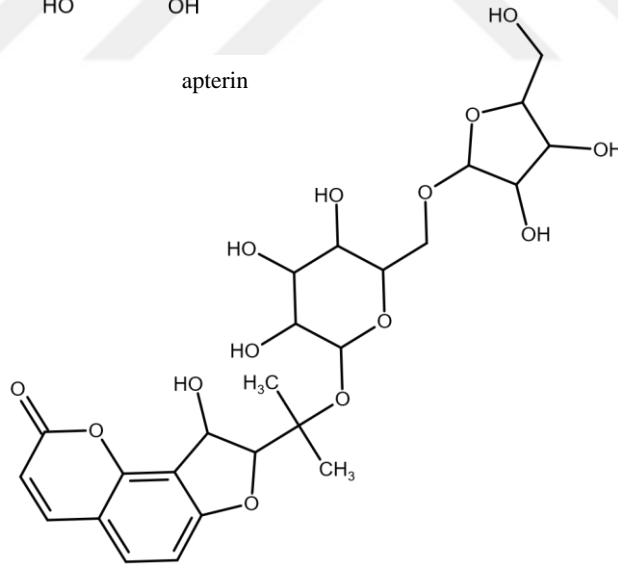
psoroheraklin



furometoksiheraklin

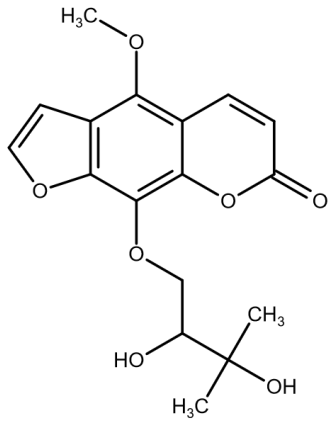


apterin

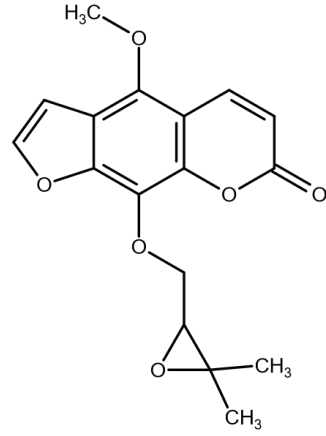


6''-O- β -D-glukopiranozil-apterin

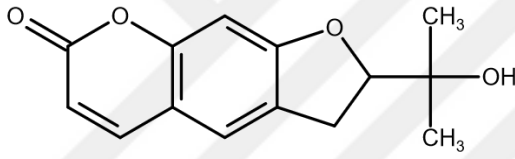
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



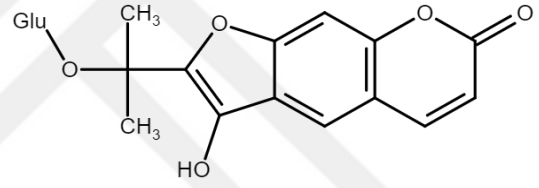
byakangelisin



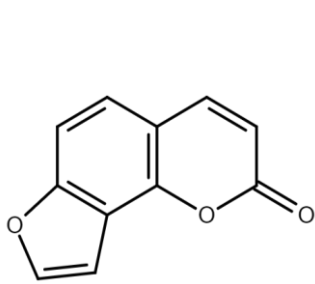
byakangelikol



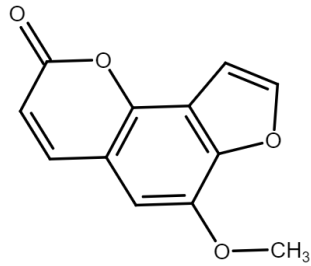
marmesin



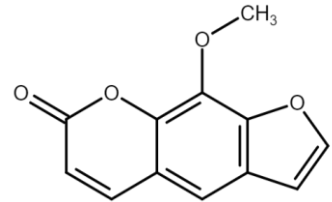
1'-O-β-D-glukopiranozil-3-hidroksimarmesin



angelisin

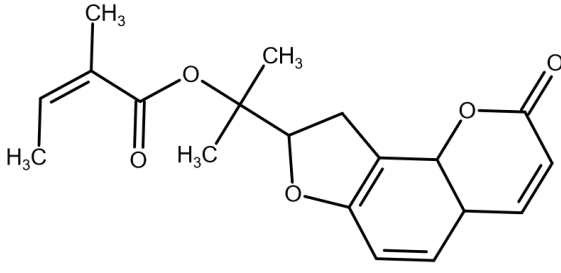


sfondin

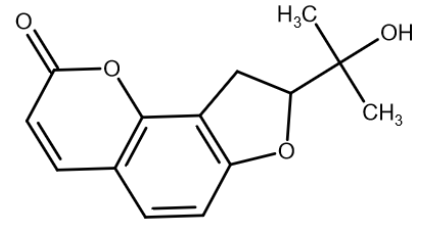


ksantotoksin

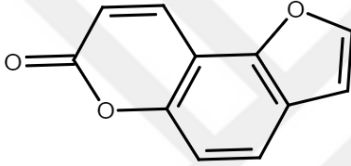
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



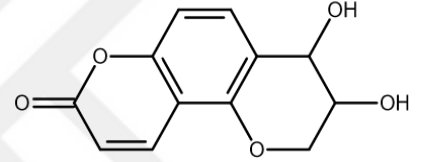
kolumbianadin



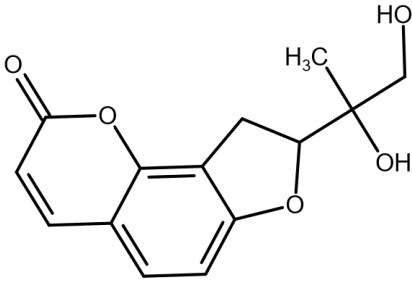
kolumbianetin



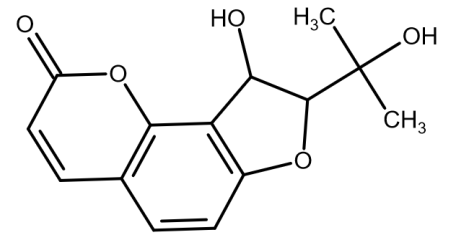
bakuchisin



5, 6-dihidropirano-benzopiron

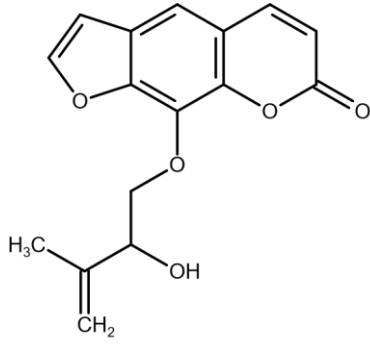


hermandiol

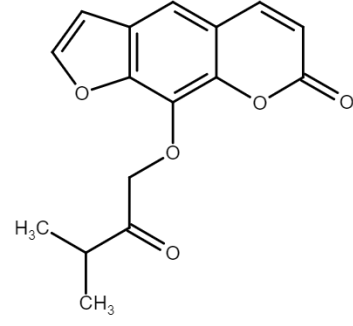


vaginidiol

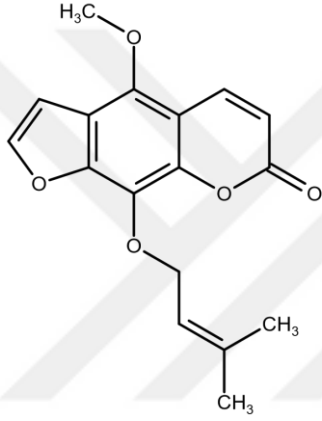
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



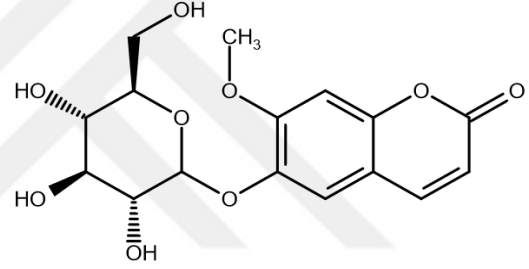
izogosferol



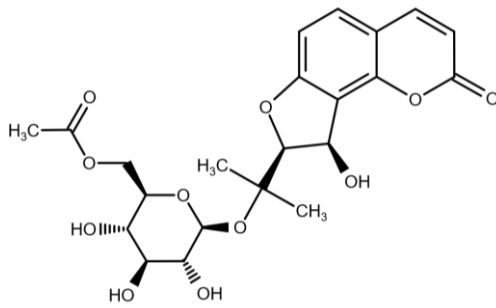
pabularinon



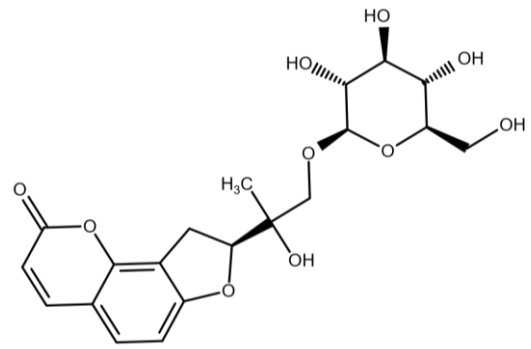
fellopterin



magnolizit

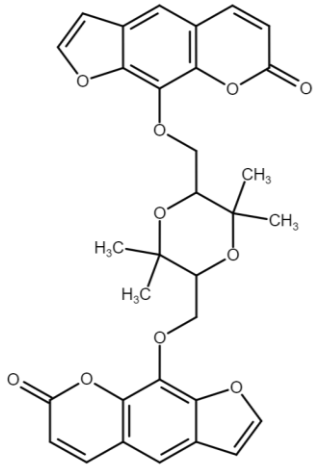


yungnozit A

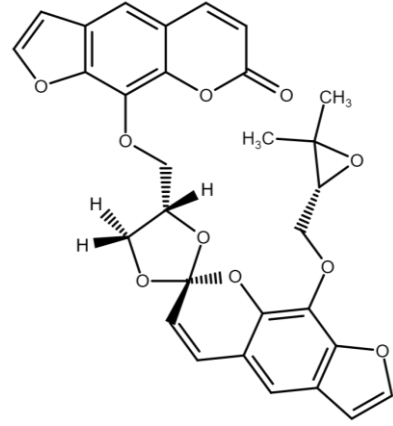


yungnozit B

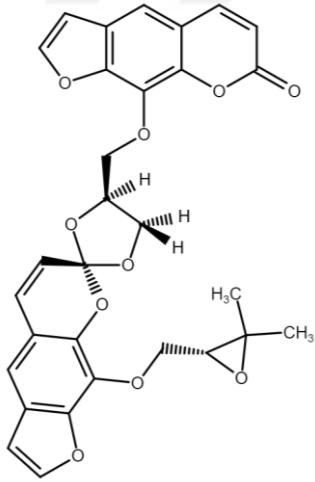
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



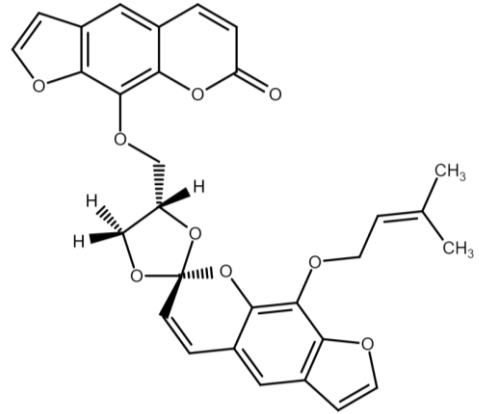
kandibirin A



kandibirin B

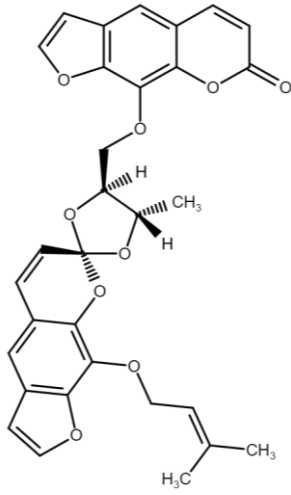


kandibirin C

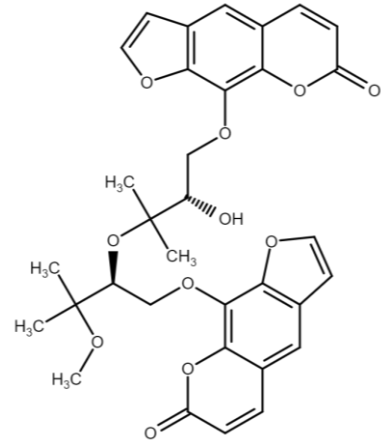


kandibirin D

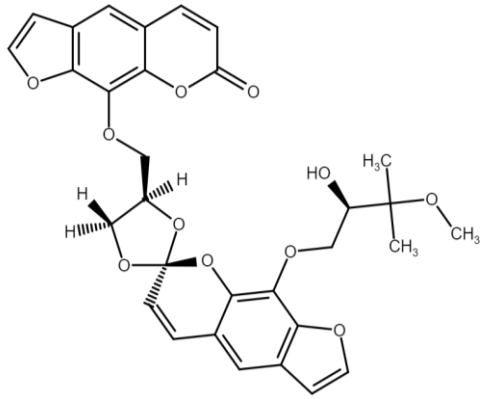
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



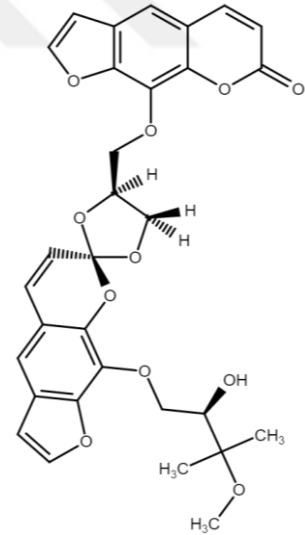
kandibirin E



kandibirin F

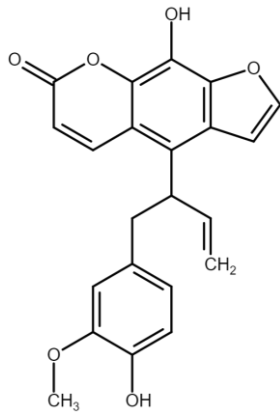


kandibirin G

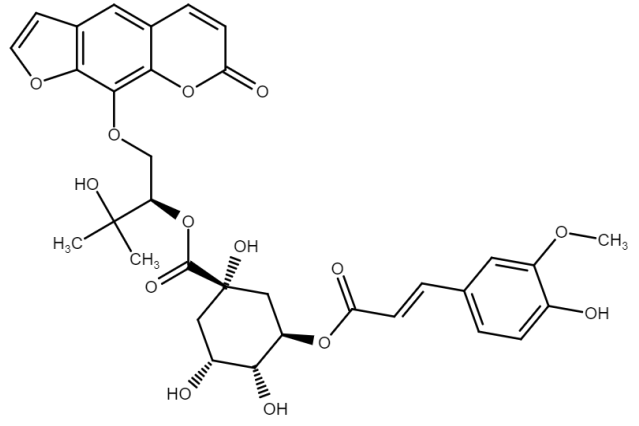


kandibirin H

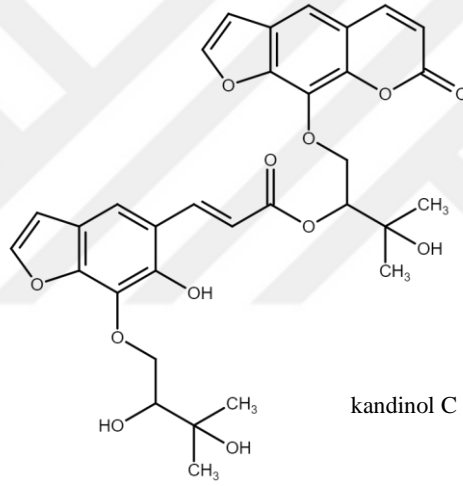
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



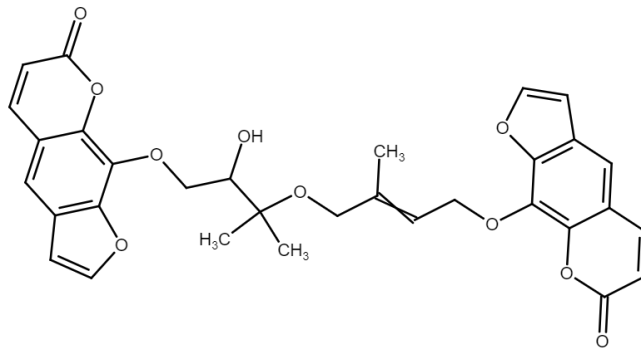
kandinol A



kandinol B

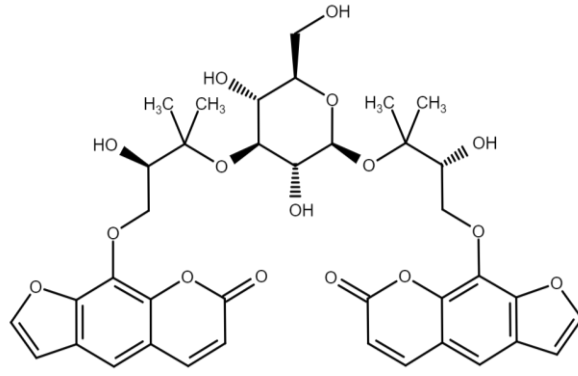


kandinol C

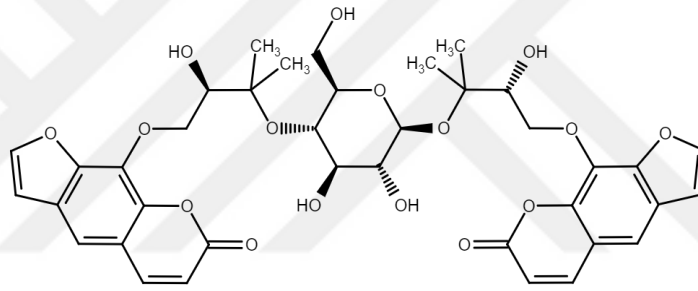


kandikanin

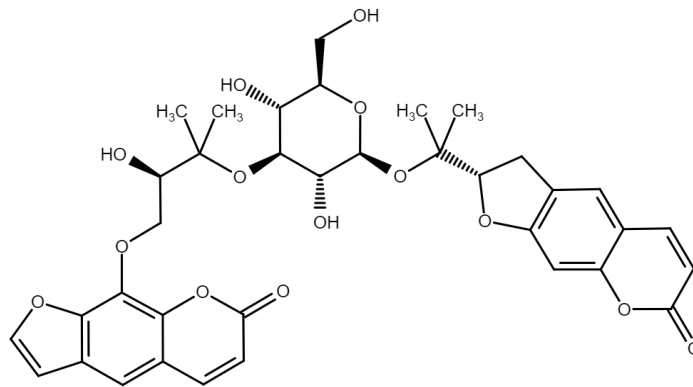
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



kandinozitol A

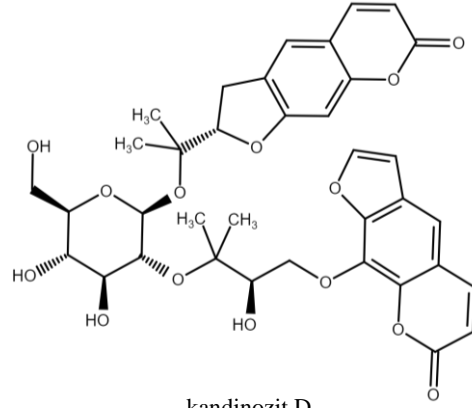


kandinozitol B

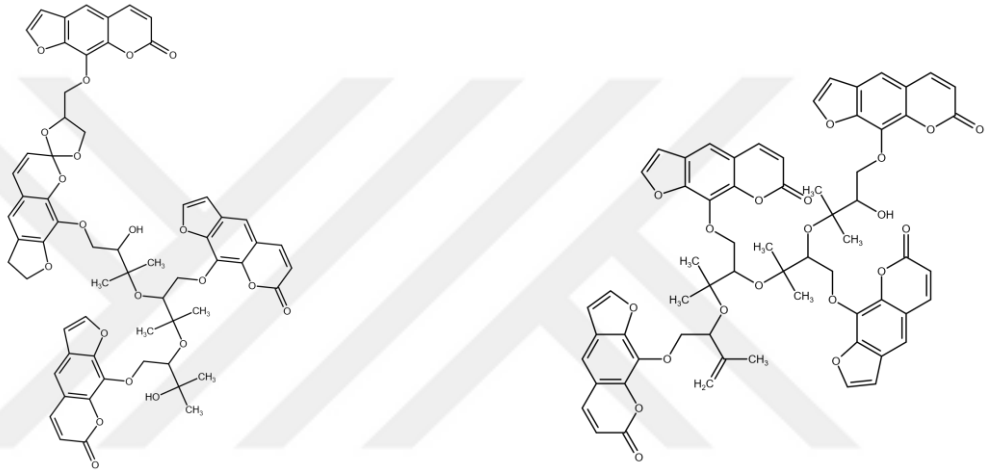


kandinozitol C

Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler

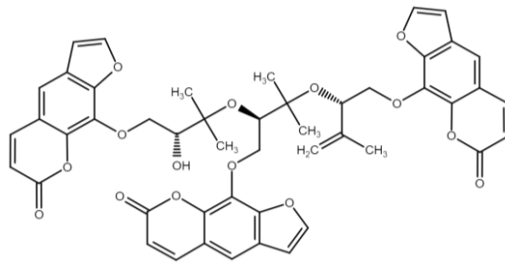


kandinozit D



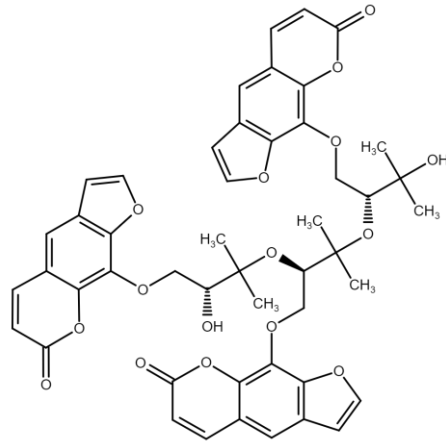
kanditetrarin A

kanditetrarin B

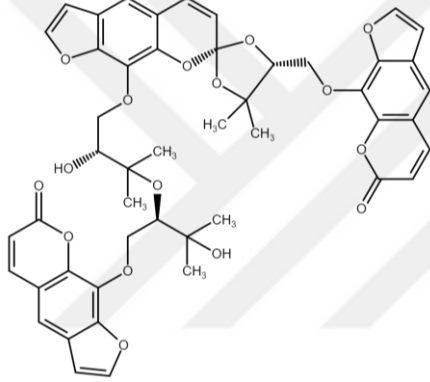


kanditirin A

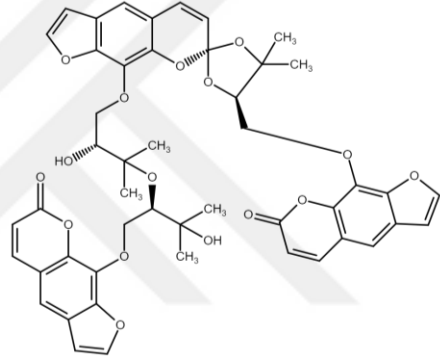
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



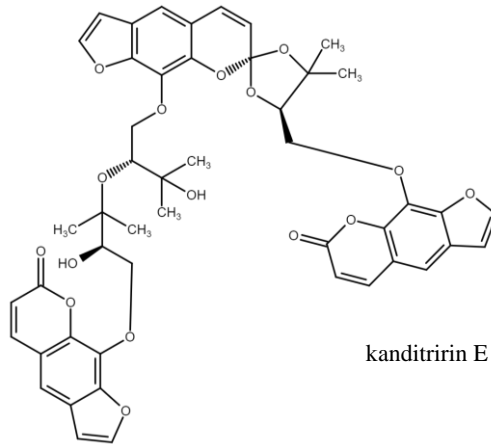
kanditirin B



kanditirin C

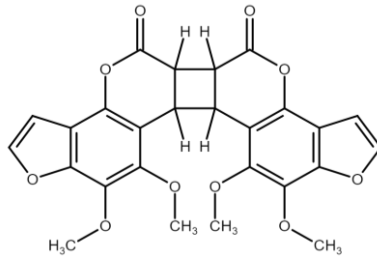


kanditirin D

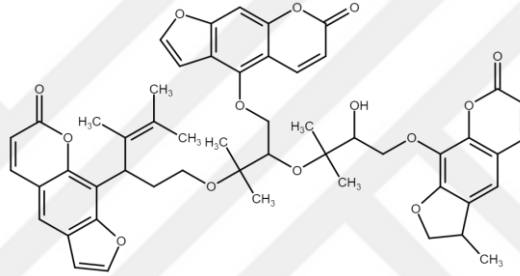


kanditirin E

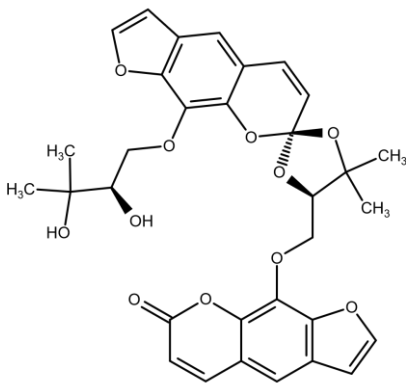
Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



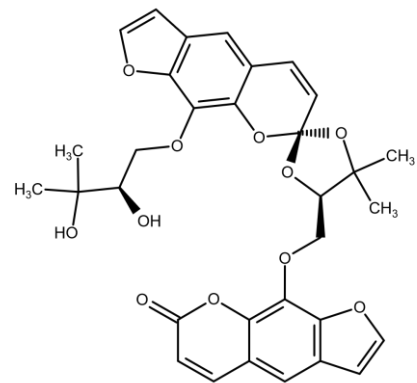
rapultririn A



moellendorfin

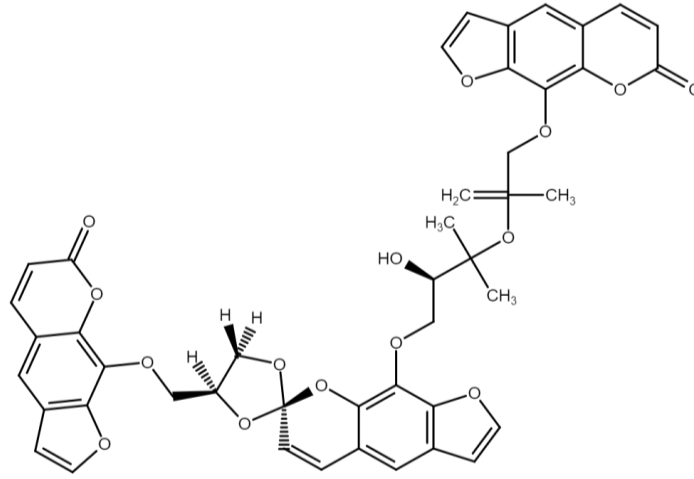


rivolubirin C



rivolubirin D

Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler



rivolutririn A

Şekil 1.3. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı kumarinler

1.3.1.3. Lignanlar

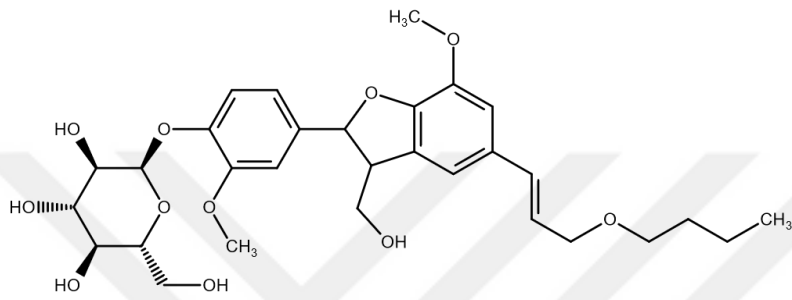
Gao ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada *H. dissectum* köklerinin *n*-butanol ekstresi silikajel ve sefadeks kolon kromatografisine uygulanarak semi-preparatif YPSK ile saflaştırılmıştır. İzole edilen bileşikler (7*S*, 8*R*)-dehidrodikoniferil alkol 4-*O*- β -D-glukopiranozit-9' *n*-butanol eter, (7*S*, 8*R*)-dihidrodehidrodikoniferil alkol-4-*O*- β -D-glukopiranozit, (2*S*, 3*S*, 1'*S*, 2'*R*)-2,3-dihidro-5-(1',2'-dihidroksipropil)-2-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-metoksi-3-metil benzofuran olarak tanımlanmıştır.

1.3.1.4. Steroller

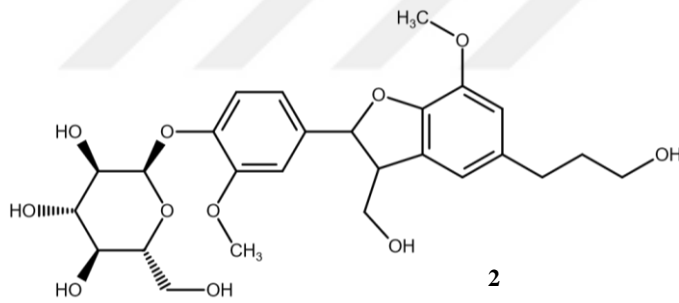
H. rapula köklerinin total asetonlu ekstresinden hareketle gerçekleştirilen bir izolasyon işlemi de pregnolon izole edilmiştir (Niu ve ark., 2002). *H. canescens* kökleri ile *H. dissectum* toprak üstü kısımlarının petrol eterli ekstraktlarından ve *H. lasiopetalum* toprak üstü kısımlarının diklorometanlı ekstresinden β -sitosterol izole

edilmiştir (Javidnia ve ark., 2021; Razdan ve ark., 1982; Zhang ve ark., 2017b). *H. dissectum* toprak üstü kısımlarından ayrıca dokosterol izole edilmiştir (Zhang ve ark., 2017b).

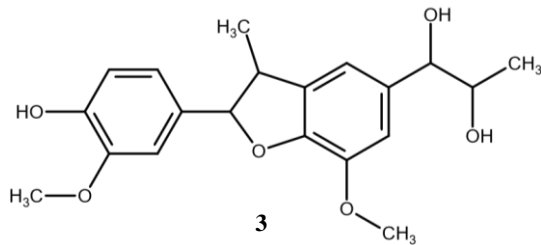
H. platytaenium toprak üstü kısımlarının petrol eterli ekstresinden stigmasterol izole edilmiştir (Erdoğan Orhan ve ark., 2019).



1



2



3

Şekil 1.4. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı lignanlar. 1: (7*S*, 8*R*)-dehidrodikoniferil alkol 4-*O*- β -*D*-glukopiranozit-9' n-butanol eter, 2: (7*S*, 8*R*)-dihidrodikohidrodikoniferil alkol-4-*O*- β -*D*-glukopiranozit, 3: (2*S*, 3*S*, 10*S*, 20*R*)-2,3-dihidro-5-(10,20-dihidroksi propil)-2-(4-hidroksi-3-metoksi fenil)-7-metoksi-3-metil benzofuran

H. montanum Schleich. ex Gaudin, *H. orphanidis* Boiss., *H. pyrenaicum* subsp. *orsinii* (Guss.) F. Pedrotti & S. Pignatti, *H. pyrenaicum* subsp. *pollinianum* (Bertol.) F. Pedrotti & S. Pignatti, *H. sibiricum*, *H. sphondylium*, *H. ternatum*, *H. verticillatum* Pancic meyvelerinin diklorometanlı ekstralarında β -sitosterol (%44,9-%56,9), stigmasterol (%15,7-%25,0), Δ^7 -stigmestenol (%6,6-%12,5) ve kampesterol (%5,2-%8,1) saptanmıştır (Usjak ve ark., 2019).

1.3.1.5. Uçucu Bileşikler

Kuvvetli kokulu olan *Heracleum* bitkileri uçucu yağlar açısından çok zengin kaynaklardır. *Heracleum* uçucu yağlarının çoğu fitokimyasal açıdan incelenmiştir ve yağların genellikle oksijenli ve oksijensiz monoterpenler, seskiterpenler ile alifatik esterler içerdiği bulunmuş ve bir çoğunda oktil asetat majör bileşik olarak tespit edilmiştir (John ve ark., 2007 ve Karimi ve Ito, 2012).

H. dissectum toprak üstü kısımlarından buhar distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın gaz kromatografisi (GK) analizinde majör maddeler α -pinen (%22,17), mirsen (%10,91), kessan (%8,79), humulen (%8,33), β -felandren (%5,51), kesanil asetat (%3,19), limonen (%2,82), linalol (%2,36), β -cis-osimen (%2,34), kessil asetat (%2,03) olarak bulunmuştur (Papageorgiou ve ark., 1985).

Denizli'den toplanan *H. sphondylium* subsp. *ternatum* meyvelerinde su distilasyonu ile elde edilen uçucu yağın GK-Kütle spektrometresi (KS) analizi yapılmıştır. Ana bileşenleri 1-oktanol (%50,3) ve oktil butirat (%24,6) olarak bulunmuştur (İşcan ve ark., 2003). Kırıkkale'den toplanan meyvelerin uçucu yağında ise oktil butirat oranı %37,7 olarak tespit edilmiştir. *H. crenatifolium* ve *H. platytaenium* meyvelerinin her ikisinin uçucu yağında majör bileşik oktil asetat (%93,7 ve %87,6) olarak tespit edilmiştir (İşcan ve ark., 2004; Özkırım ve ark., 2012 ve Tosun ve ark., 2008). Farklı çalışmalarda ise *H. platytaenium* meyve yağındaki bileşenler oktil asetat (85.53 %), oktil heksanoat (3.06 %), (Z)-4-oktenil asetat (1.60

%) ve oktil oktanoat (1.24 %); köklerinde ise *p*-simen (%33,9), terpinolen (%14,3), γ -terpinen (%7,1), elemisin (%3,1) ve miristisin (%2,9) olarak bulunmuştur (Akcin ve ark., 2013 ve Kılıç ve ark., 2016). İtalya'dan toplanan *H. sphondylium* subsp. *ternatum* meyve uçucu yağlarında majör bileşikler oktil asetat (%54,9-60,2), oktil butirat (%10,1-13,4), oktil hekzaonat (%3,0-4,8) ve oktil 2-metilbutirat (%2,2-3,5) olarak bulunmuştur (Maggi ve ark., 2014).

H. verticillatum ve *H. ternatum*'un kök yaprak ve meyve uçucu yağlarının analizinde kök yağlarındaki majör bileşik β -pinen (%23,5 ve %47,3), yapraklarda limonen (%20,3) ve izoelemisin (%35,1) meyvelerde ise oktil asetat (%42,3 ve %49) olarak tespit edilmiştir (Usjak ve ark., 2016b).

H. persicum bitkisinin farklı kısımlarının uçucu yağ içeriklerinin analiz edildiği çalışmalarda, çiçeklenme öncesi toplanan yaprak uçucu yağında ana bileşenler anetol (%60,2) ve *p*-osimen (%8,4), köklerde anetol (%47), terpinolen (%20), γ -terpinen (%11,6), limonen (%11,5) çiçeklenme dönemindeki yaprak yağında anetol (%47,5), 1-(4-metoksifenil)-2-propanon (%18,1) ve anisaldehit (%8,9), köklerde anetol (%60,2), terpinolen (%11,3), γ -terpinen (%7,1); çiçek uçucu yağında ise anetol (%38,6), γ -terpinen (%17,8) ve mirsen (%13,5) olarak bulunmuştur. Olgunlaşmış ve olgunlaşmamış tohum yağındaki majör maddeler ise hekzil butirat (%22,5 ve %35,5), oktil asetat (%19 ve %27) ile hekzil izobutirat (%9,1 ve %,2) olarak bulunmuştur (Sefidkon ve ark., 2002 ve Sefidkon ve ark., 2005). *H. persicum* tohumlarının uçucu yağı ile yapılan başka bir çalışmada hekzil butirat (%8,75), oktil asetat (%9,80), hekzil hekzanoat (%8,75), hekzil 2-metilbutanoat (%4,08), hekzil izobutirat (%3,82) ve vinilsiklohekzan (%3,28) oranlarında tespit edilmiştir (Ebadollahi ve ark., 2014). *H. persicum* meyve yağları ile yapılan analizlerde ise hekzil butirat (%38,99-56,59), oktil asetat (%16,5-22,34), hekzil-2-metilbutanoat (%5,2), hekzil izobutirat (%3,4) ve *n*-oktil 2-metilbutirat (%1,5) ana bileşenler olarak bulunmuştur (Hajhasshemi ve ark., 2009 ve Sharififar ve ark., 2009a). *H. persicum*'un toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın ana bileşikleri hekzil butanoat (%25,98), oktil izobutirat (%17,82), metil butirat (%14,37) ve pentil siklopropan (%12,77) olarak bulunmuştur (Ehsani ve ark., 2019). Başka bir

çalışmada ise hegzil butanoat, pentil siklopropan, oktil izobutiratın yanı sıra oktil-2-metil butirat (%14,37) saptanmıştır (Rezayan ve Ehsani, 2015).

Hindistan'dan toplanan *H. canadolleanum* farklı kısımlarından elde edilen yağların GK analizlerinde yaprak yağının majör maddeleri sabinen (%13,2), limonen (%9,2), β -karyofillen (%8,6), terpinen-4-ol (%6,2), *p*-simen-8-ol (%5); meyve yağının limonen (%70), oktil asetat (%7,2) ve bornil asetat (%5,8); rizom yağının α -pinen (%18,9), bornilen (%18,6), oktilasetat (%11,9) ve *p*-simen (%9,0); tohum yağının ise metil sinamat (%22,38), *n*-hegzil hekzaonat (%21,74) ve oktil alkol (%11,78) olarak bulunmuştur (George ve ark., 2001; John ve ark., 2007 ve Purushothaman ve Ravi, 2013).

İran'dan toplanan *H. rechingeri* Manden. yapraklarının uçucu yağı su distilasyonu ile elde edilmiştir. Yağın GK-KS analizinde oktil asetat (%29,49), elemisin (%23,06), (*E*)-karyofillen (%9,26), karyofillen oksit (%6,42), terpinolen (%6,12) ve (*Z*)-3-oktenil asetat (%4,72) ana bileşenler olarak saptanmıştır (Habibi ve ark., 2010). *H. rechingeri* uçucu yağları ile yapılan başka bir analizde ise ana bileşenler yaprakta oktil asetat (%47,2), oktanol (%15,2), (*E*)-karyofillen (%5,7); gövdede elemisin (%65,3), oktil asetat (%13,0), oktanol (%3,5); çiçekte oktil asetat (%46,8), elemisin (%12,8), metil kavikol (%10,2); tohumda oktil asetat (%91,7), oktanol (%3,5) ve oktanal (%1,2) olarak bulunmuştur (Mirza ve ark., 2015).

H. aquilegifolium C. B. Clarke taze olgun meyvelerinden elde edilen uçucu yağın GK-KS analizleri majör bileşiklerinin β -pinen (%22,26), 1,8-sineol (%20,32) ve β -felandren (%12,38) olduğunu göstermiştir (Karuppusamy ve Muthuraja, 2010).

Farklı *Heracleum* türlerinin yaprak uçucu yağları ile yapılan bir GK-KS analizinde *H. aconitifolium* Woronow, *H. mantegazzianum*, *H. wilhelmsii* Fisch. & C. A. Mey. ve *H. leskovii* Grossh.'nin majör bileşiği limonen (%13,9; %50,4; %60,2 ve %15,3), *H. voroschilovii* Gorovoi'nin β -elemen (%10,8), *H. antasiaticum*'un ise oktilasetat (%44,7) olarak bulunmuştur (Tkachenko ve ark., 2010).

H. thomsonii C. B. Clarke toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ve süperkritik karbondioksitle (CO₂) uçucu yağ elde edilmiştir. Yağların GK analizleri aralarındaki kalitatif ve kantitatif farkı ortaya çıkarmıştır. Distilasyon sonucu elde edilen yağdaki 19 bileşende majör bileşikler limonen (%4,31), (Z)-osimen (%3,69), terpinolen (%22,24), neril asetat (%36,19), nerol (%9,51) ve p-simen-8-ol (%2,61) olarak saptanırken CO₂ ekstraksiyonunda elde edilen yağdaki 24 maddedeki ana bileşenler terpineol (%5,08), germakren D (%2,17), neril asetat (%51,62), nerol (%9,78), geranil asetat (%2,06), bisabolol (%2,48) ve 1-nonadekanol (%4,96) olarak tespit edilmiştir (Guleria ve ark., 2011).

H. siamicum Craib meyve uçucu yağının GK analizinde majör bileşik oktil asetat (%65,30) olarak bulunmuştur. Bunu; o-simen (%10,35), limonen (%7,52), δ-2-karen (%6,87), cis-tuyon (%1,92), izobornil asetat (0,94), n-oktanol (%0,73), 1,8-sineol (%0,62), n-tridekanol (%0,44) ve safrol (%0,37) izlemiştir (Kuljanabhagavad ve ark., 2011).

H. sprengelianum Wight & Arn tohum, yaprak ve rizom uçucu yağlarının majör maddesi β-pinen olarak bulunmuştur (sırasıyla, %22,26; %16,18; %21,84) (Karuppusamy ve Muthuraja, 2011).

H. afghanicum tohum uçucu yağının majör bileşeni heksil butirat (%34,3); *H. rigens* tohum uçucu yağının ise bornil asetat (%51,2) olarak bulunmuştur (Jagannath ve ark., 2012 ve Karimi ve Ito, 2012). *H. lasiopetalum* meyve uçucu yağının ana bileşenleri 2-etilheksil asetat (%34,5), n-oktanol (%6,5) ve hekzanol (%5,1) bulunmuştur (Pirbalouti ve ark., 2014).

Chu ve ark. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada *H. moellendorffii* toprak üstü kısımlarının uçucu yağında ana bileşenler apiol (%11), β-pinen (%9,2), α-terpineol (%7,5), miristisin (%7,1) ve anetol (%5,2) olarak tespit edilmiştir. Kök uçucu yağındaki ana bileşenler β-pinen (%24,3), α-pinen (%8,2) ve limonen (%8,1) olarak bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise tohumların uçucu yağındaki ana

bileşenler oktil asetat (%63,80) oktil butirat (%12,23) ve *n*-oktanol (%11,51) olarak bulunmuştur (Wei ve ark., 2013).

H. sibiricum toprak üstü kısımlarının uçucu yağ analizinde oktil butanoat (%36,82), hekzil butanoat (%16,08), 1-oktanol (%13,62) ve oktil hekzanoat (%8,10) en yüksek orandaki bileşikler olarak tespit edilmiştir (Miladinovic ve ark., 2013).

H. transcaucasicum ve *H. anisactis* Boiss. & Hohen. köklerinden elde edilen uçucu yağın GK-KS analizinde her iki yağın ana bileşiği miristisin (%96,87 ve 95,15) olarak tespit edilmiştir (Torbatı ve ark., 2014).

H. sosnowski Manden. ve *H. sphondylium* subsp. *sibiricum* köklerinden elde edilen uçucu yağların GK-KS analizinde *p*-simen (%40.73), anetol (%23.64), *p*-anizaldehit (%3.99) ve *α*-terpinolen (%3.63) *H. sosnowski* kök uçucu yağında; *trans*-anetol ise *H. sphondylium* köklerinde (%86,69) majör olarak tespit edilmiştir (Bobit ve ark., 2016). Başka bir çalışmada ise *H. sphondylium* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın majör bileşikleri kurkumen (%13,42), *β*-seskifelandren ve *β*-bisabolen (%10,11) olarak bulunmuştur (Matejik ve ark., 2016).

H. pyrenaicum subsp. *pollinianum* kök uçucu yağındaki majör bileşen *β*-pinen (%35,1), yaprak uçucu yağında (*E*)-nerolidol (%28.5); *H. orphanidis* kök uçucu yağında (*Z*)-falkarinol (%80) olarak tespit edilmiştir. İki bitkinin de meyvelerinden elde edilen uçucu yağlar ile *H. orphanidis* yaprak uçucu yağında oktil asetat (%50,5-84,5) majör olarak bulunmuştur (Usjak ve ark., 2016a).

H. pyrenaicum subsp. *orsinii*'nin farklı kısımlarından elde edilen uçucu yağlarının içeriğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ana bileşikler kökte *β*-pinen (%38,6), yaprakta (*E*)-nerolidol (%20,5) ve (*E*)-karyofillen (%17,0), meyvede oktil asetat (%36,8) ve oktil hekzaonat (%22,1) olarak tespit edilmiştir (Usjak ve ark., 2017).

H. candicans yapraklarından elde edilen uçucu yağın GK-KS analizlerinde başlıca bileşenler germakren D (%29,5), sabinen (%12,4), α -pinen (%5,7), β -pinen (%4,4), α -humulen (%4,6), pentanoik asit 2-metilbutil ester (%3,5), bisiklogermakren (%3,1), mirsen (%2,9), *Z*- β -osimen (%2,2), terpinen-4-ol (%2,0), α -muurolen (%1,9) ve limonen (%0,8) olarak tespit edilmiştir. *H. candicans* yaprak uçucu yağında bulunan bileşikler farmasötik öneme sahip olduğu kadar tat ve koku endüstrisinde de önemli yer tutmaktadır (Chauhan ve ark., 2014).

H. austriacum subsp. *siifolium* (Scop.) Nyman bitkisinin farklı kısımlarından elde edilen uçucu yağların analizinde rizom, toprak üstü kısım ve meyvelerin majör maddesi β -kopaen (%90,1; %86,8; %92,1) olarak saptanmıştır (Usjak ve ark., 2018).

H. nepalense meyvelerinin dietil eterli ekstresi GK-KS ile analiz edilerek majör maddeleri (R)-9-((3,3-Dimetil-2-oksiranil)metoksi)-4-metoksifuro (3,2-g) kromen-7-on (%18,11), dekanol (%10,3), 2-nonenal, 2-pentil benzen (%7,88), 1,1'-[oksibis(metilen)]bis- (%5.35), kadina-1, 4-dien (%5.44), dodekenal (%4.9), alfa kopaenler (%2.19) , 9-oktadekenal, (*Z*)-(%2.15) ve karyofillen oksit (%1.28) olarak tespit edilmiştir (Subba ve ark., 2020). *H. rawianum* meyvelerinde ise *n*-oktanol (%21,72), heksil butirat (%20,48) ve izobutil feniletanoat (%13,79) olarak bulunmuştur (Hasheminya ve Dehghannya, 2021). *H. lasiopetalum* köklerinin uçucu yağı GK-KS ile analiz edilmiş, falkarinol (%55,89) ve oktanal (%19,6) majör bileşikler olarak bulunmuştur (Javidnia ve ark., 2021).

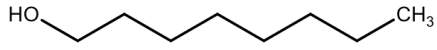
Heracleum türlerinden elde edilen uçucu yağlarda majör olarak tespit edilen bileşikler Çizelge 1.5.'te verilmiştir.

Çizelge 1.5. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı uçucu bileşikler

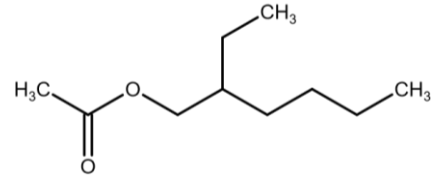
Bitki Adı	Taşıdığı uçucu bileşikler	Kaynak
<i>H. aconitifolium</i>	Limonen	Tkachenko ve ark., 2010
<i>H. afghanicum</i>	Bornil asetat, heksil butirat	Jagannath ve ark., 2012; Karimi ve Ito, 2012
<i>H. anisactis</i>	Miristisin	Torbati ve ark., 2014
<i>H. antasiaticum</i>	Oktil asetat	Tkachenko ve ark., 2010
<i>H. austriacum</i>	β -kopaen	Usjak ve ark., 2018

Çizelge 1.5. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı uçucu bileşikler

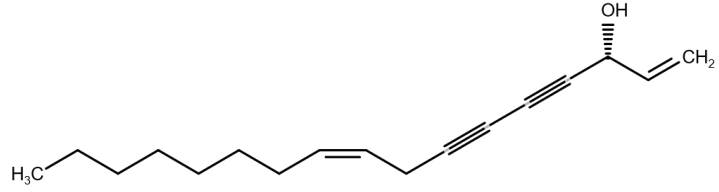
Bitki Adı	Taşıdığı uçucu bileşikler	Kaynak
<i>H. aquilegifolium</i>	β -felandren, β -pinen, 1,8-sineol	Karuppusamy ve Muthuraja, 2010
<i>H. canadolleanum</i>	α -pinen, β -karyofillen, bornil asetat, bornilen, limonen, metil sinamat, <i>n</i> -hekzil heksanoat, oktanol, oktil asetat, <i>p</i> -simen, <i>p</i> -simen-8-ol; sabinen, terpinen-4-ol	George ve ark., 2001; John ve ark., 2007; Purushothaman ve Ravi, 2013
<i>H. candicans</i>	α -muurolen, α -pinen, β -pinen, α -humulen, β -osimen, 2-metil butil ester, bisiklogermakren, germakren D, limonen, mirsen, pentanoik asit, sabinen, terpinen-4-ol	Chauhan ve ark., 2014
<i>H. crenatifolium</i>	Oktil asetat	Tosun ve ark., 2008
<i>H. dissectum</i>	α -pinen, β -cis-osimen, β -felandren, humulen, kesanel asetat, kessan, kessil asetat, linalol, limonen, mirsen	Papageorgiou ve ark., 1985
<i>H. lasiopetalum</i>	2-etikhekzil asetat, falkarinol, heksanol, oktanal, <i>n</i> -oktanol	Javidnia ve ar., 2021; Pirbalouti ve ark., 2014
<i>H. leskovii</i>	Limonen	Tkachenko ve ark., 2010
<i>H. mantegazzianum</i>	Limonen	Tkachenko ve ark., 2010
<i>H. moellendorffii</i>	α -terpineol, α -pinen, β -pinen, anetol, apiol, miristisin, <i>n</i> -oktanol, oktil asetat, oktil butirat	Chu ve ark., 2012; Wei ve ark., 2013
<i>H. orphanidis</i>	Falkarinol, oktil asetat	Usjak ve ark., 2017
<i>H. persicum</i>	γ -terpinen, anetol, heksil butirat, heksil heksanoat, heksil izobutirat, mirsen, oktil asetat, <i>p</i> -osimen, pentil siklopropan, terpinolen, vinilsikloheksan	Ebadollahi ve ark., 2014; Ehsani ve ark., 2019; Rezayan ve Ehsani, 2015; Sefidkon ve ark., 2002; Sefidkon ve ark., 2005
<i>H. platytaenium</i>	γ -terpinen, elemisin, miristisin, oktil asetat, oktil heksanoat, (<i>Z</i>)-4-oktenil asetat, oktil okteonat, <i>p</i> -simen, terpinolen,	Akcin ve ark., 2013; Kılıç ve ark., 2016; Özkırım ve ark., 2012
<i>H. pyrenaicum</i> subsp. <i>orsinii</i>	β -pinen, nerolidol, karyofillen, oktil asetat, oktil heksanoat	Usjak ve ark., 2017
<i>H. pyrenaicum</i> subsp. <i>pollinianum</i>	β -pinen, nerolidol	Usjak ve ark., 2016a
<i>H. rechingeri</i>	Elemisin, (<i>E</i>)-karyofillen, karyofillen oksit, metil kavikol, oktanal, oktanol, oktil asetat, terpinolen, (<i>Z</i>)-3-oktenil asetat	Habibi ve ark., 2010; Mirza ve ark., 2015
<i>H. siamicum</i>	δ -2-karen, 1,8-sineol, <i>cis</i> -tuyon, izobornil asetat, limonen, <i>n</i> -oktanol, <i>n</i> -tridekanol, oktil asetat, <i>o</i> -simen, safrol	Kuljanabgavad ve ark., 2011
<i>H. sibiricum</i>	1-oktanol, heksil butanoat, oktil butanoat, oktil heksanoat, <i>trans</i> -anetol	Matejik ve ark., 2016; Miladinovic ve ark., 2013
<i>H. sosnowski</i>	α -terpinolen, anetol, <i>p</i> -anizaldehit, <i>p</i> -simen	Bobit ve ark., 2016
<i>H. spondylium</i> subsp. <i>ternatum</i>	β -pinen, 1-oktanol, izoelemisin, limonen, oktil asetat, oktil butirat, oktil heksanoat	İşcan ve ark., 2004; Maggi ve ark., 2014; Usjak ve ark., 2016b
<i>H. sprengelianum</i>	β -pinen	Karuppusamy ve Muthuraja, 2011
<i>H. thomsonii</i>	1-nonadekanol, bisabolol, geranil asetat, germakren D, limonen, neril asetat, nerol, (<i>Z</i>)-osimen, <i>p</i> -simen-8-ol, terpineol, terpinolen,	Guleria ve ark., 2011
<i>H. transcasicum</i>	Miristisin	Torbati ve ark., 2014
<i>H. verticillatum</i>	β -pinen, izoelemisin, limonen, oktil asetat	Usjak ve ark., 2016b
<i>H. voroschilovii</i>	β -elemen	Tkachenko ve ark., 2010
<i>H. wilhemsii</i>	Limonen	Tkachenko ve ark., 2010



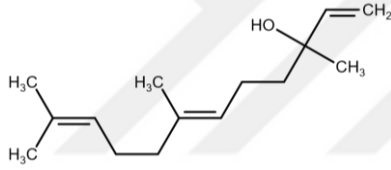
1-oktanol



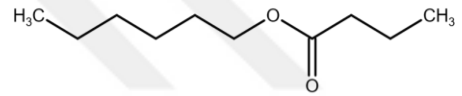
2-etil hekzil asetat



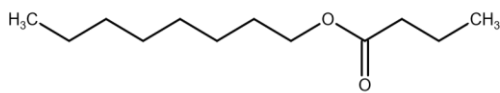
falkarinol



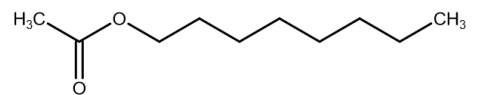
nerolidol



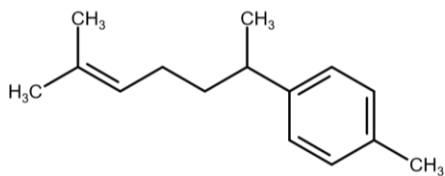
hekzil butanoat



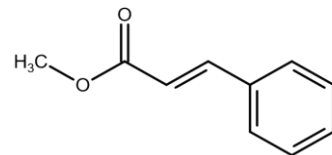
oktil butanoat



oktil asetat

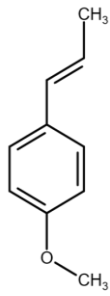


kurkumen

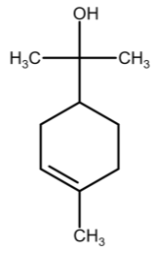


metil sinamat

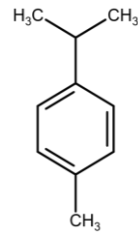
Şekil 1.5. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı uçucu bileşikler



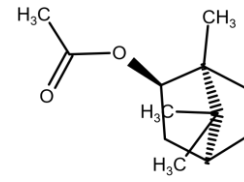
anetol



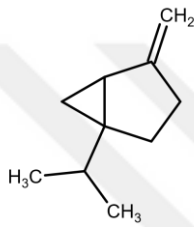
terpineol



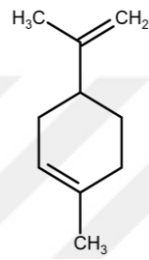
p-simen



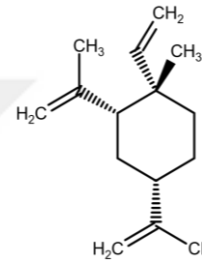
bornil asetat



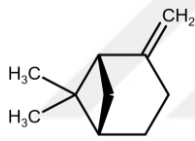
sabinen



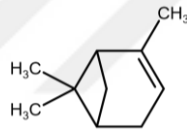
limonen



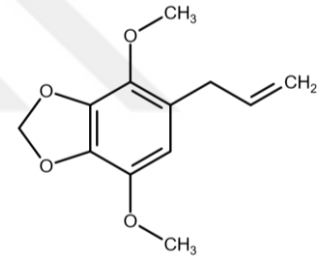
β -elemen



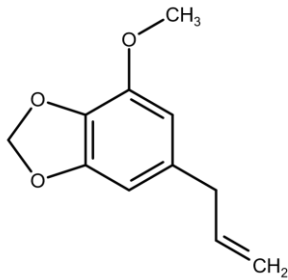
α -pinen



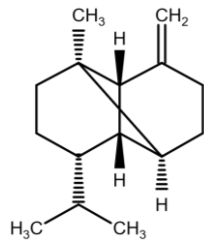
β -pinen



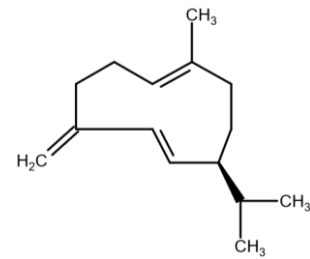
apiol



miristisin



β -kopaen



germakren D

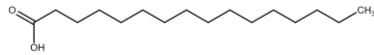
Şekil 1.5.Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı uçucu bileşikler

1.3.1.6. Yağ Asitleri

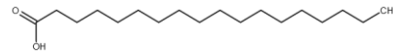
H. lechmannianum Bunge tohumlarının sabit yağ içeriğinin incelendiği bir çalışmada, hekzanlı ekstrenin gaz-sıvı kromatografisi analizinde doymuş yağ asitlerinde palmitik ve stearik, doymamış yağ asitlerinde ise oleik ve linoleik asitin baskın olduğu görülmüştür. Ayrıca önemli miktarda linolenik asite rastlanmıştır (Tolibaev ve Glushenkova, 1996).

H. candolleianum meyvelerinin petrol eterli ekstresinden oleik asit trigliseriti, oleik asit ve metil oleat izole edilmiştir (Divya ve ark., 2018).

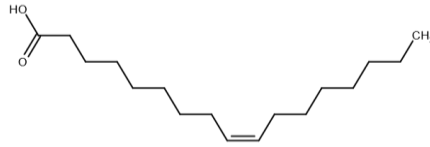
Heracleum taksonlarının (*H. montanum*, *H. orphanidis*, *H. pyrenaicum* subsp. *orsinii*, *H. pyrenaicum* subsp. *pollinianum*, *H. sibiricum*, *H. sphondylium*, *H. ternatum*, *H. veticillatum*) meyveleriyle hazırlanan diklorometanlı ekstrelerin sabit yağ içeriklerinin analiz edildiği bir çalışmada petroselinik asit (%42,8-%56,5), linoleik asit (%20,3-%33,3) ve oleik asit (%12,3-%13,7) majör yağ asitleri olarak tespit edilmiştir (Usjak ve ark., 2019).



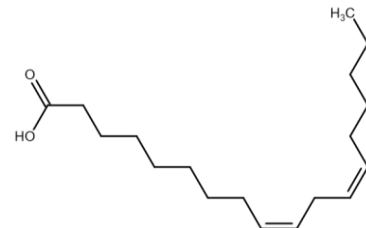
palmitik asit



stearik asit

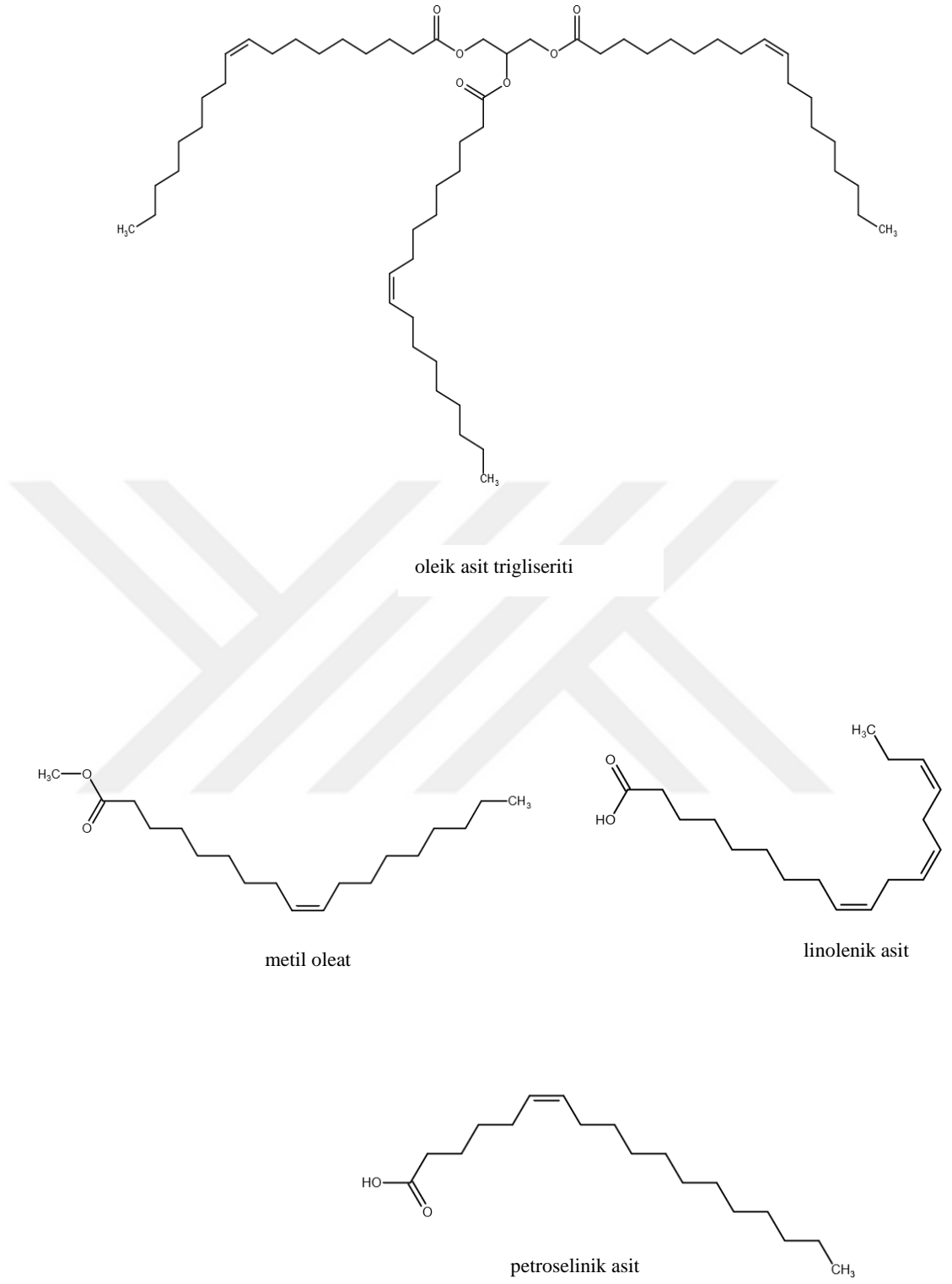


oleik asit



linoleik asit

Şekil 1.6. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı yağ asitleri



Şekil 1.6. Devam. *Heracleum* türlerinde tespit edilen bazı yağ asitleri

1.3.1.7. Diğer Bileşikler

H. brunonis köklerinin petrol eterli ekstresinden krizofanol izole edilmiştir (Khetwal ve ark., 1987)

H. rapula köklerinden asetonlu ekstre hazırlanarak su ve etil asetatla fraksiyonlanmıştır. Kolon kromatografisi ve preparatif YPSK ile Rapulazit A ve Rapulazit B izole edilmiştir (Xiao ve ark., 2005).

H. persicum toprak üstü kısımlarından metanollü ekstre hazırlanmış ve ekstrenin total fenolik madde miktarı 59,6 µg/mg ekstre olarak bulunmuştur (Çoruh ve ark., 2007).

H. candicans köklerinden diterpen kandikopimarik asit izole edilmiştir (Nakamori ve ark., 2008).

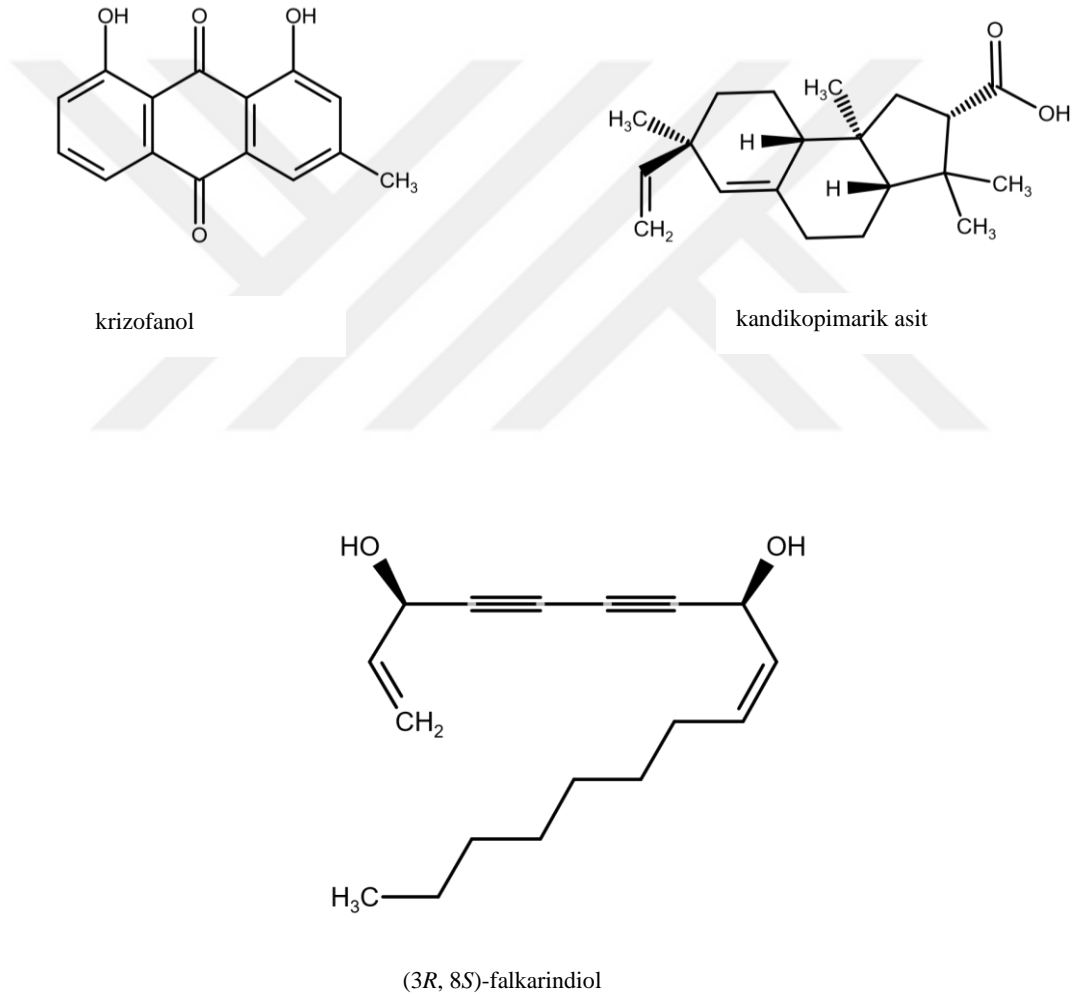
H. maximum köklerinin sulu ekstresinden (3*R*, 8*S*)-falkarindiol izole edilmiştir (O'Neill ve ark., 2013).

H. dissectum köklerinin *n*-butanollü ekstresinden fenilpropanoit türevi 3-*O*-(6-*O* - β -D- ksilopiranoziloksi - β - D - glukopiranozil) -4- hidroksi -1- allilbenzen izole edilmiştir (Gao ve ark., 2014).

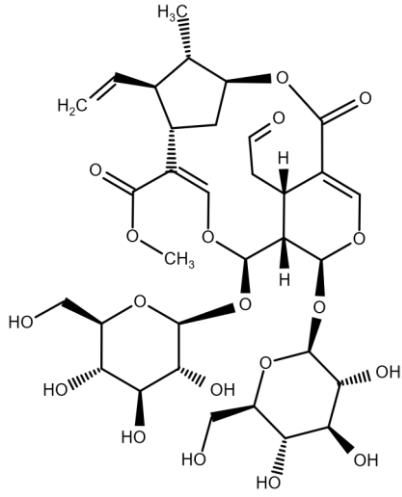
H. sphondylium'un toprak üstü kısımlarından hazırlanan su, metanol, aseton ve etilasetatlı ekstrelerin toplam fenolik madde içerikleri sırasıyla 87,68; 62,18; 110,15 ve 38,04 mg gallik asit/g; flavonoit içerikleri ise 27,57; 44,20; 43,16 ve 82,54 mg kersetin/g olarak bulunmuştur (Matejik ve ark., 2016).

H. dissectum köklerinin petrol eterli ekstresinden dissektumit A, praerozit, takiozit; butanollü ekstresinden dissektumozit A izole edilmiştir (Zhang ve ark., 2017a ve Mi ve ark., 2018).

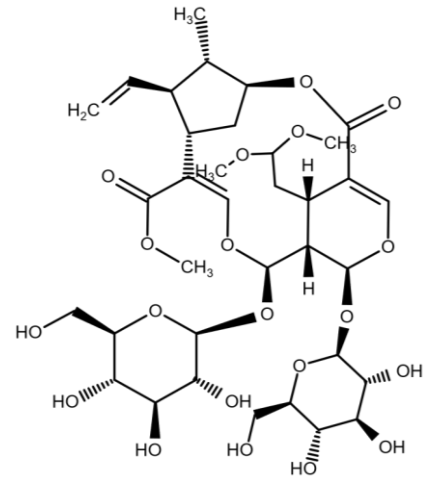
H. montanum, *H. orphanidis*, *H. pyrenaicum* subsp. *orsinii*, *H. pyrenaicum* subsp. *pollinianum*, *H. sibiricum*, *H. sphondylium*, *H. ternatum*, *H. veticillatum* meyvelerinin diklorometanlı ekstralarında triterpenik yapıda α -amirin (%0,8-6,0) tespit edilmiştir (Uşak ve ark., 2019).



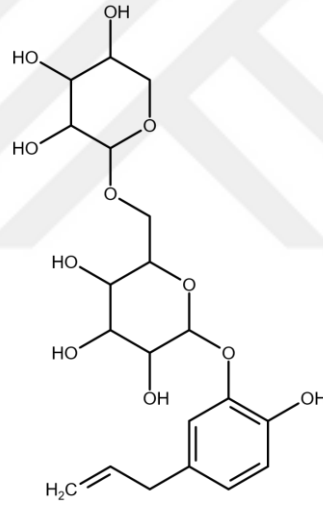
Şekil 1.7. *Heracleum* türlerinde bulunan diğer bileşikler



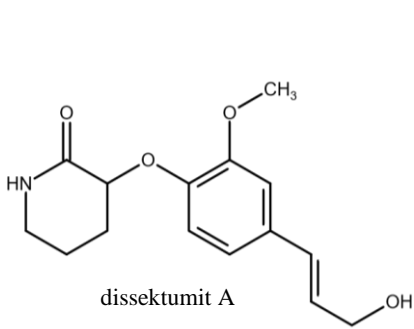
rapulazit A



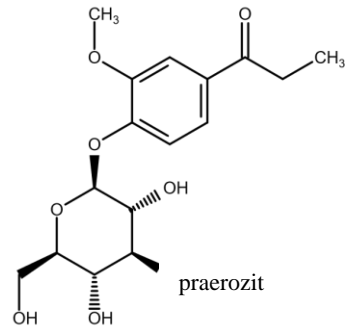
rapulazit B



3-O-(6-O- β -D-ksilopiranoziloksi- β -D-glukopiranozil)-4-hidroksi-1-allilbenzen

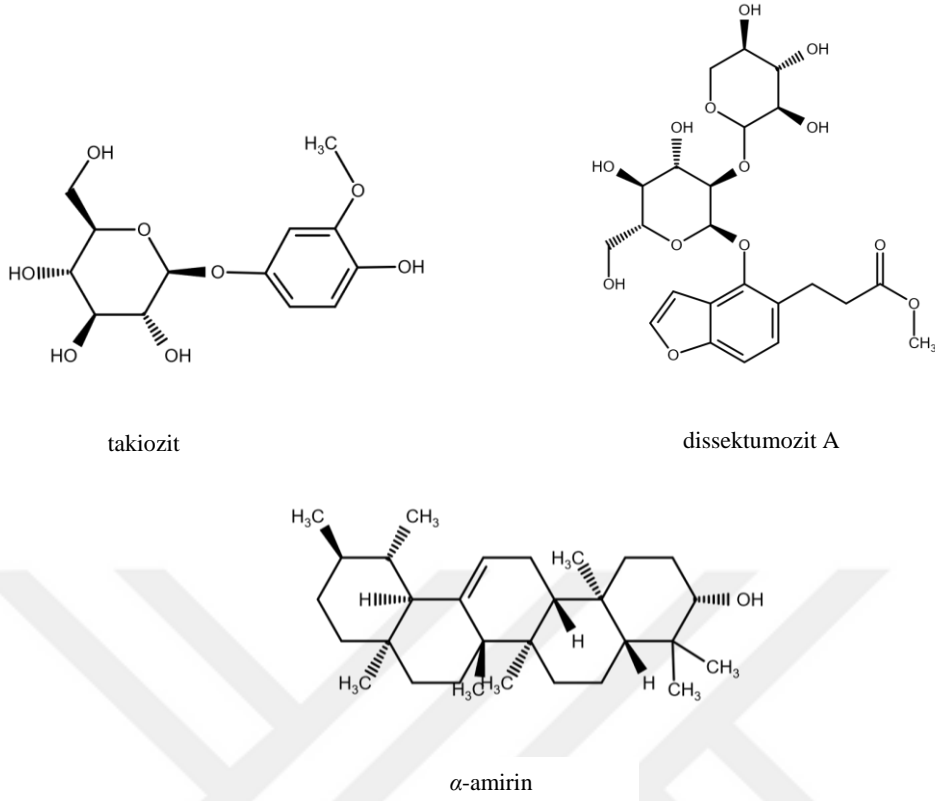


dissektumit A



praerozit

Şekil 1.7. Devam. *Heracleum* türlerinde bulunan diğer bileşikler



Şekil 1.7. Devam. *Heracleum* türlerinde bulunan diğer bileşikler

1.3.2. Biyoaktivite Çalışmaları

1.3.2.1. Analjezik Etki

H. persicum meyvelerinin uçucu yağının ve sulu alkollü ekstresinin analjezik etkilerinin değerlendirildiği erkek fareler ile yapılan bir çalışmada; uçucu yağ 50-200 mg/kg, sulu alkollü ekstre ise 250 ve 500 mg/kg dozlarda asetik asit nedenli abdominal kasılmaları kayda değer seviyede azaltmıştır. Her iki ekstrenin de formalin testinde ikinci fazda ağrı yanıtını oldukça azalttığı görülmüştür (Hajahshemi ve ark., 2009).

Diyabetik fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise; *H. persicum* yapraklarının sulu alkollü ekstresinin antinosiseptif etkisi incelenmiştir. 200 ve 400 mg/kg dozlarda kıvranma ve kuyruk sallama testlerinde ağrı eşiğini artırdığı bulunmuştur (Tayebeh ve ark., 2018).

H. persicum yapraklarının sulu alkollü ekstresinin diyabetik farelerdeki analjezik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 200 ve 400 mg/kg dozlarda kıvranma ve kuyruk kaldırma testinde ağrı eşiği artmış, 400 mg/kg dozda ise morfinden daha yüksek aktivite göstermiştir (Moharerizadeh ve Mirazi, 2017).

1.3.2.2. Anjiyoprotektif Aktivite

Sıçanlardan izole edilen torasik aort halkaları üzerinde yapılan bir çalışmada *H. sphondylium* toprak üstü kısımlarından hazırlanan dilorometanlı ekstrenin vazorölaksan etki gösterdiği bulunmuştur (Senejoux ve ark., 2013).

Koroner arter hastalığı olan bir grup hasta ile yapılan bir çalışmada *H. persicum* meyvelerinin sulu alkollü ekstresinin takviye olarak kullanılmasıyla serum trigliserit düzeyleri anlamlı ölçüde düşmüştür (Panahi ve ark., 2015).

Hafif koroner arterli hastalar üzerinde yapılan plasebo kontrollü 6 aylık bir klinik çalışmada ise; *H. persicum* meyvelerinin sulu alkollü ekstresinin (300 mg/gün) serum trigliserit düzeyini önemli ölçüde düşürürken total kolesterol, LDL-C ve HDL düzeylerine etki etmediği görülmüştür (Dadjo ve ark., 2015).

Koroner arterlerinde %50'nin altında tıkanıklık olan hastalar üzerinde yapılan plasebo kontrollü 6 aylık bir çalışmada *H. persicum* meyvelerinin sulu alkollü ekstresinin (300 mg/gün) serum malondialdehit (MDA)'i azaltarak, glutatyonun antioksidan kapasitesi ile glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesini artırdığı görülmüştür (Panahi ve ark., 2016).

35-80 yaş arası, son iki ayda herhangi bir antihiperlipidemik ilaç kullanmamış dislipidemik hastalarla yapılan 8 haftalık bir çalışmada *H. persicum* ekstresinin (300 mg/gün) düşük doz atorvastatin (10 mg/gün) ile birlikte düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)-C ve total kolesterolün serum düzeylerini düşürdüğü ancak trigliserit seviyesini değiştirmediği bulunmuştur (Panahi ve ark., 2011). Ekstrenin içerdiği flavonoidlerin antihiperlipidemik etkide önemli rolü olduğu bildirilmiştir (Majidi ve Lamardi, 2018).

1.3.2.3. Antidiyabetik Etki

Streptozosin nedenli diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada *H. persicum* liyofilize sulu ekstresinin antidiyabetik etkisi histopatolojik olarak incelenmiştir. 100, 200 ve 400 mg/kg dozlarda hepatosit dejenerasyonu ve nekrozu ile túbül epitel hücrelerindeki enflamatuvar hücre infiltrasyonu, hidropik dejenerasyon ile nekrozu ile glomerüler yapı bozukluğu ile lenfosit infiltrasyonunu doza bağlı olarak iyileştirdiği ve glutatyon persoksidaz-1 ekspresyonunu düzenlediği görölmüştür (Yaman ve ark., 2017).

H. persicum köklerinin hekzanlı ekstresinden BAYF ile izole edilen furanokumarinlerin α -glukozidaz inhibitör etkisi test edilmiş ve ekstrenin standart olarak kullanılan akarbozdan çok daha etkili olduğu bulunurken izole edilen maddeler içerisinde en yüksek aktivite moellendorfinin ile görölmüştür ($IC_{50}=17,9$ nM, akarboz için $IC_{50}=23,5$ nM). Bunu $IC_{50}=69,9$ değeriyle heratomin izlemiştir (Dehghan ve ark., 2017).

Streptozosin ile diyabet oluşturan fareler ile yapılan bir çalışmada *H. dissectum* toprak üstü kısımlarının metanollü ekstresi ile petrol eteri, etilasetat, *n*-butanol ve sulu fraksiyonlarının antihiperglisemik etkisi test edilmiş, metanol ekstresi grubunda 250 ve 500 mg/kg dozlarda kan glukoz seviyelerinde kayda değer düşüş gözlenmiştir. Fraksiyonlar içinde ise petrol eterli fraksiyon 31,25; 62,5 ve 125 mg/kg

dozlarda glukoz seviyesinin yükselmesini etkili oranlarda inhibe etmiştir. Etilasetatlı fraksiyon orta seviyede aktivite gösterirken *n*-butanol ve sulu fraksiyonlar etkisiz bulunmuştur (Zhang ve ark., 2017b).

H. persicum meyvelerinin metanollü ekstresinin α -amilaz inhibisyonu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada IC₅₀ değeri ekstre için 307 μ g/ml, standart ilaç olarak kullanılan akarboz için ise 113 μ g/ml olarak bulunmuştur (Afrisham ve ark., 2015). Toprak üstü kısımlarının hekzanlı ekstresi ise akarbozdan yüksek aktivite göstermiştir. Toprak üstü kısımlarının etil asetat ve metanollü ekstraktları ile köklerin *n*-hekzan ve etil asetat ekstraktları orta düzeyde inhibisyon yapmıştır (Majidi ve Lamardi, 2018).

Streptozosinle diyabet oluşturulan sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada *H. persicum* liyofilize sulu ekstresinin (45 mg/kg) diyabetik parametreleri oldukça düşürdüğü ancak serum ALT ve AST seviyelerini kayda değer biçimde yükselttiği görülmüştür (Alkan ve Çelik, 2018).

H. sphondylium subsp. *ternatum* toprak üstü kısımlarından hazırlanan etilasetat, metanollü ve sulu ekstraktların antidiyabetik aktivitelerinin değerlendirildiği *in silico* bir çalışmada α -amilaza karşı düşük aktivite görülürken (0,12-0,84 mmol akarboz eşdeğeri), α -glikozidaz enzimi daha belirgin inhibe edilmiştir (sırasıyla 3,65; 2,29 ve 3,31 mmol akarboz eşdeğeri) (Uysal ve ark., 2019).

Alloksanla diyabet oluşturulan sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada *H. persicum* meyvelerinin sulu alkollü ekstresinin (400 mg/kg/gün) kan şekeri seviyesini kayda değer seviyede azalttığı görülmüştür (Majidi ve ark., 2020).

1.3.2.4. Antienflamatuvar Aktivite

H. rapula, *H. candidans*, *H. moellendorffii* ve *H. stenopterum* köklerinin hekzanlı ekstreleriyle yapılan *in vitro* bir çalışmada ekstrelerin 50 µg/ml konsantrasyonda COX-1'i %61,1; %57,5; %66,2; %49,4 oranında inhibe ettiği gözlemlenmiştir. 25 µg/ml konsantrasyondaki 5-LOX inhibisyon oranları ise %94,4; %56,6; %52,3 ve %48,2 olarak ölçülmüştür. Ayrıca köklerde bulunan falkarindiolün de enzim inhibisyonu yaptığı ortaya konmuştur (Liu ve ark., 1998).

H. laciniatum'dan izole edilen sfondinin A549 hücrelerinde IL-1 β nedenli COX-2 ile PGE2 salınımı ile RAW 264.7 makrofajlarındaki LPS nedenli nitrik oksit sentaz ekspresyonu üzerinde inhibitör aktivite gösterdiği bulunmuştur. Sfondin ayrıca fare mikrozomlarında kumarin-7-hidroksilaz aktivitesini de inhibe etmiştir (Yang ve ark., 2002).

Erkek fareler üzerinde yapılan bir çalışmada *H. persicum* meyvelerinden elde edilen uçucu yağ ve sulu alkollü ekstrenin 100-200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarda karagenin nedenli pençe ödemi kayda değer olarak azalttığı gözlemlenmiştir (Hajahshemi ve ark., 2009).

H. nepalense köklerinden izole edilen bergaptenin antienflamatuvar etkisinin değerlendirildiği *in vitro* bir çalışmada, bergapten doza bağlı olarak insan periferik kan hücrelerindeki TNF- α ve interlökin-6 üretimini inhibe etmiştir (Bose ve ark., 2011).

H. rigens tohum ve köklerinin metanollü ekstreleri ile yapılan bir çalışmada, ekstrelerin 200 ve 400 mg/kg dozlarında karagenin nedenli pençe ödemi inhibe ettiği bulunmuştur (Jagannath ve ark., 2012).

H. dissectum köklerinden izole edilen bileşiklerin RAW264,7 hücreleri üzerindeki nitrik oksit inhibitör etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada 6-karboksiletıl-benzofuran-5-*O*- β -D-ksilopiranozil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glukopiranozit bileşiği indometazine çok yakın IC₅₀ değeri ile kuvvetli antienflamatuvar etki göstermiştir (Zhang ve ark., 2017c). Ayrıca *H. dissectum* köklerinden izole edilen (3*S*)-3-{4-[(1*E*)-3-hidroksiprop-1-en-1-il]-2-metoksifenoksi}piperidin-2-on ile apterin de RAW264.7 dizilerinde nitrik oksiti (NO) kayda değer biçimde inhibe etmiştir (IC₅₀=18,1 ve 41,8 μ M) (Zhang ve ark., 2017a).

H. moellendorffii'nin yapraklarından izole edilen geijerin ve dehidrogeijerinin LPS indüklü kemirgen makrofaj hücrelerindeki (RAW 264.7) antienflamatuvar etkisinin araştırıldığı bir çalışmada dehidrogeijerin NO, indüklenebilir NO (iNOS), COX-2 ve proenflamatuvar sitokin üretimini azaltırken geijerin etki göstermemiştir (Bae ve ark., 2012). *H. moellendorffii* kökleri ise RAW264.7 hücre serilerinde NO ve PGE2 üretimini inhibe etmiştir (Park ve ark., 2017).

1.3.2.5. Aniepileptik Etki

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada *H. persicum* tohumlarının asetonlu ekstresinin pentilentetrozol (PTZ) ve maksimum elektroşok (MES) ile oluşturulan epileptik nöbetlerde doza bağlı olarak antikonvülzan etki gösterdiği bulunmuştur. ED₅₀ değeri PTZ modeli için 205,9 mg/kg; MES modeli için 265,8 mg/kg olarak hesaplanmıştır (Sayyah ve ark., 2005).

H. crenatifolium meyvelerinin uçucu yağı ile taşıdığı kumarin bileşiklerinin antikonvülzan aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada yalnızca bergapten kayda değer aktivite göstermiştir (Tosun ve ark., 2008).

H. platytaenium toprak üstü kısımlardan izole edilen kumarinlerin asetilkolinesteraz (AChE) aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada psoralen,

bergapten, ksantotoksin, pimpinellin, sfondin, byakangelisin, heraklanol ve apterin 200 µg/ ml dozda AChE üzerinde %38-%78 değişen oranlarda inhibisyon yapmıştır. Butirilkolinesteraz (BChE) üzerindeki inhibisyon ise %36 ile %82 arasında bulunmuştur. Sfondin ve pimpinellin en kuvvetli, psoralen ise en zayıf etkiyi göstermiştir (Dinçel ve ark., 2013). *H. platytenium* toprak üstü kısımlarından hazırlanan metanollü ekstrenin 100 µg/ml konsantrasyondaki AChE ve BChE inhibisyonu ise %32,52 ve %46,16 olarak bulunmuştur (Erdoğan Orhan ve ark., 2016).

H. sphondylium subsp. *ternatum*'un toprak üstü kısımlarıyla yapılan bir çalışmada etil asetat, metanol ve sulu ekstraların antikonvulzan etkisi *in silico* yöntemle test edilmiştir. En yüksek aktivite 1,70 mg galantin eşdeğeri olarak metanollü ekstrede görülmüştür. Etilasetatlı ekstre ise en yüksek BChE aktiviteyi göstermiştir (1,77 mg galantin eşdeğeri) (Uysal ve ark., 2019).

1.3.2.6. Antimikrobiyal Aktivite

İran ve Kanada'dan toplanan 40 farklı bitki türünün *Candida*, *Aspergillus* ve *Cryptococcus* türleri üzerindeki antifungal aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada *H. persicum* çiçeklerden hazırlanan metanollü ekstrenin en aktif ekstrelerden biri olduğu görülmüştür (Sardari ve ark., 1998).

İşcan ve ark. (2003) tarafından yürütülen bir çalışmada *H. sphondylium* subsp. *ternatum* meyve uçucu yağının *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter aerogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Candida albicans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Xanthomonas campestris* pv. *phaseoli*'ye karşı antimikrobiyal aktivitesi sıvı mikrodilüsyon ile biyootografik yöntemle test edilmiştir. Biyootografik yöntemle göre aktif bileşik olarak saptanan 1-oktanol izole edilerek mikrodilüsyon ile

antimikrobiyal aktivitesi ölçülmüştür. Sıvı mikrodilüsyon testinde testinde, uçucu yağ, bakteriler ve *C. albicans* üzerinde orta seviyede (minimum inhibitör konsantrasyonu (MIK): 0,5-1 mg/ml) inhibitör etki göstermiştir. 1-oktanolün ise tüm test mikroorganizmaları için MIK değeri 0,25-1 mg/ml arasında bulunmuştur.

H. sphondylium subsp. *ternatum*, *H. platytaenium* ve *H. crenatifolium* meyve uçucu yağlarının antikandidal aktivitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada üç uçucu yağın da en aktif olduğu *Candida* suşu *C. glabrata* olarak bulunmuştur (MIK₅₀= 0,25 mg/ml) (İşcan ve ark., 2004).

Doğu Karadeniz Bölgesi'nde yetişen bitkilerin antimikrobiyal aktivitelerinin test edildiği bir çalışmada *H. platytaenium* tohumlu çiçeklerinin kloroformlu ekstresinin *Branhamella catarrhalis*, *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *Helicobacter pylori*, *C. albicans*, *Trichophyton rubrum* üzerindeki MIK değerleri sırasıyla 0,156; 0,312; 0,625; 0,156; >1000; 0,078 mg/ml olarak; kloroformlu yaprak ekstresinin MIK değerleri ise *B. catarrhalis* için 0,156; *S. aureus* için 0,312; *H. pylori* için 0,019; *T. rubrum* için ise 0,156 mg/ml olarak bulunmuştur. Yaprak ekstresi diğer test mikroorganizmaları üzerinde antimikrobiyal etki göstermemiştir (Buruk ve ark., 2006).

H. sphondylium subsp. *artvinense*'nin antimikrobiyal etkisinin disk difüzyon metoduyla test edildiği bir çalışmada sulu ekstre *S. aureus* ve *Shigella* sp.'ya karşı etanollü ekstre ise yalnızca *S. aureus*'a karşı antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Ergene ve ark., 2006).

H. nepalense toprak altı kısımlarının diyareye yol açan bakterilere karşı antimikrobiyal etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, metanollü ekstre *Shigella dysenteriae*, *E. coli*, *Shigella boydii*, *Vibrio cholerae* ve *S. typhimurium* suşlarında azalma sağlamıştır (Bose ve ark., 2007).

Kastamonu’da yetişen endemik bitkilerin metanollü ekstrelerinin antimikrobiyal aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada *H. paphlagonicum* tohumlarının *B. subtilis* suşlarının büyümesini 0,859 mg/ml dozda inhibe ettiği bulunmuştur (Benli ve ark., 2007).

H. maximum köklerinin metanollü ekstresinin *Mycobacterium tuberculosis* ve *M. avium* üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada 20 mg bitkiye eşdeğer 10 µl ekstre/disk konsantrasyonunda mikroorganizmaların büyümelerini inhibe etmiştir (Mccutcheon ve ark., 1997).

H. candicans köklerinin etilasetat ekstresinden izole edilen 8-geranikoksipsoralen, imperatorin ve herakleninin *Bursaphelenchus xylophilus* ve *Panagrellus redivivus*’a karşı nematisidal aktiviteleri değerlendirilmiş ve maddelerin LC₅₀ değerleri 72. saatte *B. xylophilus* için sırasıyla 188,3; 161,7 ve 114,7 mg/L; *P. redivivus* için 117,5; 179,0 ve 148,7 m/L olarak bulunmuştur (Wang ve ark., 2008).

İran’ın Kerman bölgesinden toplanan *H. persicum* meyvelerinden metanollü ekstre hazırlanmış ve *H. pylori* suşlarına karşı test edilmiştir. Ekstrenin farklı suşlar üzerindeki MIK değerleri 32-128 µg/ml olarak bulunmuştur (Atapour ve ark., 2009).

H. pastinacifolium, *H. persicum*, *H. rechingeri* ve *H. transcaucasicum* toprak üstü kısımlarının uçucu yağları disk difüzyon yöntemiyle test edilmiş; *E. coli*, *B. subtilis*, *K. pneumonia*, *S. typhi*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. niger* ve *C. albicans* üzerinde herhangi bir antimikrobiyal aktivite göstermemişlerdir (Firuzi ve ark., 2010). Başka bir çalışmada ise İran’dan toplanan *H. rechingeri* yaprak uçucu yağı gram-pozitif bakterilere karşı disk difüzyon metoduyla test edilmiş, inhibisyon alanları *S. aureus* için 16 mm, *B. subtilis* için 20 mm, *E. coli* için 7 mm olarak bulunmuştur (Habibi, 2010).

Toksik olan ve olmayan *Fusarium* kültürleri üzerinde yapılan bir çalışmada *H. persicum* uçucu yağının 1492,6 ve 753,5 µg/ml dozlarda inhibisyon yaptığı görülmüştür (Naeini ve ark., 2010).

Bir çalışmada *H. lasiopetalum* meyve uçucu yağının *Streptococcus iniae*'ye karşı antibakteriyel aktivitesi test edilmiş, 20 µL'de disk difüzyon ve kuyucuk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivite göstermezken MİK değeri 78 µg/ml olarak bulunmuştur (Pirbalouti ve ark., 2011).

İran'da halk arasında kullanılan bitkilerin antifungal ve antiaflatoksijenik özelliklerinin değerlendirildiği bir çalışmada *H. pubescens* tohumlarından hazırlanan etil asetatlı ekstrenin *Aspergillus parasiticus*'a karşı antifungal etki gösterirken, *A. parasiticus* kaynaklı aflatoksin oluşumuna etki etmediği görülmüştür (Alinezhad ve ark., 2011).

H. thomsonii'nin toprak üstü kısımlarından su distilasyonu ile edilen uçucu yağın mikrodilüsyon yöntemi ile ölçülen antimikrobiyal aktivitesi sonucunda, *C. albicans*, *A. parasiticus*, *Aspergillus sydowii*, *T. rubrum*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*'ya karşı orta-yüksek antimikrobiyal etki gösterdiği bulunmuştur (Sırasıyla MİK= 625; 312,5; 312,5; 625; 625; 312,5 mg/ml) (Guleria ve ark., 2011).

H. siamicum meyve uçucu yağının antimikrobiyal aktivitesinin ölçüldüğü bir çalışmada inhibisyon alanları ve MİK değerleri *B. subtilis* için 11,23 mm ve 25 ml, *C. albicans* için 9,70 mm ve 50 ml, *S.aureus* için 11,43 mm ve 20 ml olarak bulunmuştur. *E. coli*, *S. faecalis*, *Microsporum gypseum*, *P. aeruginosa* üzerinde ise etki gözlenmemiştir (Kuljanabhagavad ve ark., 2011).

İran'da tıbbi bitki olarak kullanılan *H. lasiopetalum* çiçekli toprak üstü kısımlarından hazırlanan etanollü ekstrenin *Lactococcus garvieae*'ye karşı antimikrobiyal etkisi test edilmiş MİK değeri 1000 µg/ml'den fazla bulunmuştur (Goudarzi ve ark., 2011).

Yapılan bir çalışmada *H. persicum* yaprak ve çiçeklerinin %80 metanollü ekstresinin *Aeromonas salmonicida*, *Aeromonas hydrophila*, *B. subtilis*, *B. cereus*, *Micrococcus luteus*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* ve *E. coli* ile *A. niger* ve *C. albicans*'a karşı antibakteriyel ve antifungal etkisi test edilmiş, test mikroorganizmalarına karşı kuvvetli etki gözlenmiştir. Agar difüzyon testinde inhibisyon zonu 2,26-51,01 mm aralığında ölçülürken; MİK değerleri 128-512 mg/ml olarak bulunmuştur. En yüksek aktivite *A. niger*, en düşük aktivite ise *M. luteus*'ta görülmüştür (Kousha ve Bayat, 2012).

H. persicum tohum uçucu yağıyla yapılan bir çalışmada farklı *Candida zeylanoides* suşları için 30 µl konsantrasyondaki inhibisyon alanları 0-40 mm olarak bulunmuştur (Shokri ve ark., 2012).

H. sibiricum toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal aktivitesi *Salmonella enteridis*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *E. faecalis*, *B. cereus*, *S. aureus* ve *Listeria monocytogenes*'e karşı test edilmiştir. MİK değerleri 2431,2-9724,8 µg/ml olarak bulunmuştur (Miladinovic ve ark., 2013).

Hindistan'dan toplanan *H. rigens* uçucu yağının antimikrobiyal aktivitesi disk difüzyon ve agar dilüsyon yöntemiyle test edilmiştir. *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. typhi* ve *S. abony* bakterilerine karşı karşı ölçülen MİK değerleri 2,25-36 mg/ml; inhibisyon alanları ise ve inhibisyon zon değerleri 8,6-15,8 mm olarak bulunmuştur (Jagannath ve ark., 2012). *H. rigens* köklerinin petrol eteri, kloroform, etilasetat ve metanol ekstraktlarıyla yapılan başka bir çalışmada ise etilasetatlı ekstrenin, 6,25 µg/ml MİK ile *P. aeruginosa* ve 1,56 µg/ml MİK değeri ile *C. albicans*'a karşı en yüksek aktiviteyi gösterdiği bulunmuştur (Lingaraju, 2014).

H. platytenium meyvelerinden elde edilen uçucu yağın antimikrobiyal etkisinin araştırıldığı bir çalışmada *C. albicans* ve *C. glabrata* suşlarına karşı

anfungal etki gösterdiği tespit edilmiştir. Suşlara karşı inhibisyon bölgeleri sırasıyla 10 ve 12-32 mm olarak ölçülmüştür. Standart ilaç olarak kullanılan Amfoterisin B ise her iki suş için de 22 mm çapında inhibisyon yapmıştır. Aynı çalışmada uçucu yağ *S. aureus* suşları, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* üzerinde inhibisyon görülmemiştir (Akcin ve ark., 2013).

H. persicum toprak üstü uçucu yağının antimikotik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum gypseum* ve *Microsporum canis*'e karşı MIK değerleri 1,5; 2; 3; 1; 1 mg/ml; minimum fungusidal konsantrasyon (MFK) değerleri ise 3; 3; 6; 2; 2 mg/ml olarak bulunmuştur. Standart olarak kullanılan flukonazol, itrakonazol, terbinafin ve griseofulvinin 0,002-4 µg/ml değerleri arasında inhibisyon gösterirken, 0,004-4 µg/ml konsantrasyon aralığında fungusidal aktivite sergilemiştir (Khosravi ve ark., 2013).

C. albicans, *C. glabrata* ve *C. tropicalis* suşlarında yapılan bir antifungal aktivite tayininde *H.persicum* meyvelerinin sulu-metanollü ve sulu-etanollü ekstralarının inhibisyon zonları 11-21 ve 8-18 mm, MIK değerleri ise 2,5-20 ve 0,625-40 µg/ml olarak bulunmuştur (Nejad ve ark., 2014).

H. persicum ve *H. mantegazzianum* sulu ekstralarının balık ve insanlardaki hastalık yapan ve yapmayan mikroorganizmalara karşı etkisinin araştırıldığı bir çalışmada en yüksek inhibisyon *B. megaterium*, *M. luteus*., *Pseudomonas* sp. ve *S. aureus* suşlarında gözlenmiştir (Kousha ve Ringo, 2015).

H. sphondylium toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağ ile su, metanol, aseton ve etilasetatlı ekstraların *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enteritidis*, *B. cereus*, *L. monocytogenes*, *S. aureus* ve *C. albicans* için minimum inhibitör konsantrasyonları 1,56-50 mg/ml aralığında bulunmuştur (Matejik ve ark., 2016).

H. pyrenaicum subsp. *pollinianum*, *H. orphanidis* kök, meyve ve yaprak uçucu yağlarının farklı *Aspergillus*, *Trichoderma* ve *Penicillium* suşları üzerindeki antifungal aktivitesi taranmış ve en yüksek aktivite köklerden elde edilen uçucu yağlarla yapılan denemede (MIK= 0,02-0,060 mg/ml ve 0,02-1,25 mg/ml) gözlenmiştir (Usjak ve ark., 2016a).

H. persicum meyvesinden elde edilen uçucu yağın gıda kaynaklı bakteriler *S. typhi* (MIK= %32) ve *V. cholera* (MIK= %8) üzerinde kuvvetli antibakteriyel etki sergilediği görülmüştür (Shariatifar ve ark., 2017).

H. pyrenaicum subsp. *orsinii* (Guss.) uçucu yağının antimikrobiyal aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada kök uçucu yağı *S. typhimurim*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* karşı kuvvetli inhibitör etki gösterirken, yaprak ve kök yağları *Trichoderma viride* ve *Aspergillus ochraceus*'a karşı kuvvetli antifungal aktivite sergilemiştir (Usjak ve ark., 2017).

Bir çalışmada *H. mantegazzianum*, *H. sosnowskyi* ve *H. persicum* meyvelerinden furanokumarin içeren hekzanlı ekstre hazırlanmış, *S. aureus*, *S. pseudintermedius*, *Streptococcus agalactiae*, *B. subtilis* ve *E. coli* ile *C. albicans* üzerindeki antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon yöntemiyle test edilmiştir. 70 mg/ml konsantrasyondaki inhibisyon zonları 0-38 mm olarak ölçülmüştür (Politowicz ve ark., 2017).

H. rawianum meyvelerinin uçucu yağının antimikrobiyal aktivite analizinde inhibisyon alanları *C. albicans* ve *P. aeruginosa* için sırasıyla 15,6 mm ve 10,3 mm; MIK değerleri ise 260 ve 521 µg/ml olarak bulunmuştur (Hasheminya ve Dehghannya, 2021).

1.3.2.7. Antioksidan Aktivite

H. nepalense köklerinin antioksidan aktivitesinin test edildiği bir çalışmada metanollü ekstre FeSO₄ nedenli lipit peroksidasyonunu doza bağlı olarak inhibe etmiştir. 1000 µg/ml dozda en yüksek inhibisyon gözlenmiştir (%69,25). Aynı dozda 2,2,-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikalini %72,38; hidroksil radikalini %80,38, süperoksit radikalini ise %60,57 oranında inhibe etmiştir (Dash ve ark., 2007).

Koyun karaciğer hücreleri üzerinde yapılan bir antioksidan aktivite analizinde Van'dan toplanan *H. persicum*'un toprak üstü kısımlarıyla hazırlanan metanollü ekstre nin IC₅₀ konsantrasyonu DPPH radikali için 0,438; lipit peroksidasyonu için 0,503; glutatyon-S-transferaz (GST) için 130,28 mg/ml olarak bulunmuştur (Çoruh ve ark., 2007).

H. persicum meyvelerinden izole edilen izopimpinellin, pimpinellin, bergapten ve bakuchicin antioksidan aktivitesi linoleik asit peroksidasyonunu inhibe etme kapasitesi üzerinden florometrik yöntemle ölçülmüştür. IC₅₀ değerleri sırasıyla 11,83; 17,16; 38,39 ve 44,03 µg olarak bulunmuştur (Souri ve ark., 2008).

H. moellendorffi yapraklarından izole edilen astragalin ve hiperozitin antioksidan aktivitesinin değerlendirildiği bir çalışmada IC₅₀ değerleri sırasıyla 5,80 ve 0,56 µM olarak bulunmuştur (Park ve ark., 2010).

H. pastinacifolium, *H. persicum*, *H. rechingeri* ve *H. transcaucasicum* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağlarla yapılan bir antioksidan aktivite tayininde DPPH radikali için IC₅₀ değerleri sırasıyla 7,3; 7,4; 11,6; 16,3 mg/ml olarak bulunmuştur. Uçucu yağların total fenol içerikleri 1,809; 1,353; 0,399 ve 0,390 mg kateşin eşdeğeri/ g yağ olarak bildirilmiştir (Firuzi ve ark., 2010).

H. aquilegifolium meyve uçucu yağının antioksidan aktivitesi indirgeme kapasitesi, radikal süpürücü etki ve metal şelasyonu yöntemleriyle incelenmiş ve

yağın doza bağlı antioksidan aktivite gösterdiği bulunmuştur (Karuppusamy ve Muthuraja, 2010).

H. sprengelianum tohum, yaprak ve rizomlarının uçucu yağlarının antioksidan aktivitesinin tiyobarbütirik asit (TBARS) testiyle tayin edildiği bir çalışmada yaprak uçucu yağı 250 ve 500 mg/L dozlarında α -tokoferol ve butilhidroksianizol (BHA)'den yüksek butilhidroksitoluen (BHT)'den düşük aktivite göstermiştir. Rizom uçucu yağının aktivitesi tohum uçucu yağından düşük bulunurken uçucu yağların antioksidan aktivitesinin doza bağlı olduğu görülmüştür (Karuppusamy ve Muthuraja, 2011).

H. platytenium toprak üstü kısımlarının petrol eteri ve metanollü ekstraları ile bunlardan izole edilen furanokumarinlerin antioksidan aktivitelerinin tayin edildiği bir çalışmada ekstraların DPPH· inhibisyonu oldukça zayıf bulunurken, bergapten, ksantotoksin, izopimpinellin, sfondin, byakangelisin ve apterinin DPPH üzerinde inhibisyon yapmadığı görülmüştür. Pimpinellinin DPPH süpürücü aktivitesi ise 100 μ g/ml konsantrasyonda %16,78 olarak ölçülmüştür. Aynı çalışmada ekstralar ile izole edilen bileşikler lipit peroksidasyonunu orta düzeyde inhibe etmiştir (Dinçel ve ark., 2013).

Maggi ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada *H. sphondylium* subsp. *ternatum* meyve uçucu yağı DPPH ve (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolin-6 sülfonik asit)) (ABTS) testlerinde Trolox'tan 50, BHT'den 34 kat daha az antioksidan aktivite sergilemiştir. Yağın majör bileşiklerinden yalnızca oktil asetat ABTS'ye karşı zayıf aktivite gösterirken oktil butiratın test materyallerinde antioksidan etkisi görülmemiştir (Maggi ve ark., 2014).

H. persicum köklerinden izole edilen psoralen, bergapten, ksantotoksin, izopimpinellin, angelisin, izobergapten, sfondin, pimpinellin, heratomin, 5-metoksiheratomin, moellendorfin ve fraksetinin DPPH· süpürücü etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada bergapten, ksantotoksin, izopimpinellin, izobergapten, sfondin, pimpinellin, heratomin, moellendorfin için sırasıyla 32,8;

12,0; 28,4; 28,6; 7,4; 1,2; 11,8 ve 0,2 μ M olarak bulunmuştur. Diğer bileşiklerde ise etki görülmemiştir (Dehghan ve ark., 2017).

Bir çalışmada *H. rawianum* meyvelerinin uçucu yağının antioksidan aktivitesi demir indirgeyici güç (FRAP) ve DPPH yöntemleri ile test edilmiş IC₅₀ değerleri sırasıyla 0,49 μ mol/g ve 105,78 μ g/ml olarak bulunmuştur (Hasheminya ve Dehghannya, 2021).

1.3.2.8. Bağışıklık Sistemi Üzerine Etki

Bir çalışmada *H. maximum* köklerinin sulu ekstresinin immnostimulatör etkisi interlökin-6 üretimi üzerindeki etkisi ölçülerek incelenmiştir. Makrofaj aktivasyonunun bir belirteci olan interlökin-6 üretiminde kayda değer artış gözlenmiştir (Webster ve ark., 2006).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada *H. persicum* meyvelerinin sulu ekstresi immunomodülatör etki için test edilmiştir. 50 ve 100 mg/kg dozlarda dalak karaciğer ağırlığı, 100 ve 200 mg/kg dozlarda ise gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtı artmıştır. *H. persicum*'un hem hücresele hem de humoral bağışıklık fonksiyonları üzerinde uyarıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (Sharififar ve ark., 2009b).

H. persicum tohumlarının sulu ekstresinin fare peritoneal makrofajları üzerinde immunostimulan etkisinin araştırıldığı *in vitro* bir çalışmada, ekstrenin 10 mg/ml konsantrasyonda makrofajlardaki NO yapımını artırdığı ve 20 mg/ml dozda kuvvetli antikandida etki gösterdiği bulunmuştur (Naeini ve ark., 2013).

1.3.2.9. İnektisit Aktivite

Doğu Azerbaycan'dan toplanan *H. persicum* meyvelerinden elde edilen uçucu yağın *Tetranychus urticae* yumurta ve eril dişileri üzerinde inektisit etki gösterdiği bulunmuştur (Sırasıyla, LC₅₀= 1,53 ve 3,5 µl/L) (Amizadeh ve ark., 2013).

H. moellendorffii toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağın inektisit aktivitesi değerlendirilmiş ve *Sitophilus zeamais* ve *Tribolium castaneum*'a karşı toksisite sergilediği görülmüştür (Chu ve ark., 2012).

H. persicum'un inektisit etkisinin incelendiği bir çalışmada yaprak ve tohum uçucu yağının dişi *Callosobruchus maculatus* larda ömrü, yumurtlamayı ve doğurganlığı azalttığı bulunmuştur (Izakmehri ve ark., 2013).

Bir çalışmada *H. persicum* tohum uçucu yağının *T. castaneum* larva, pupa ve yetişkinlerinde fumigant ve pestisit etki gösterdiği bulunmuştur (Ebadollahi ve ark., 2014).

1.3.2.10. Karaciğer Üzerine Etki

H. persicum çiçeklerinden elde edilen sulu-alkollü ekstrenin gebelik sırasında tüketilmesinin erkek yenidoğan sıçanlardaki etkisinin test edildiği bir çalışmada 200 ve 400 mg/kg dozlarda serum alanin transaminaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerini; 400 mg/kg dozda ise albümin seviyesini kayda değer oranda yükselttiği gözlenmiştir (Mokhtar ve ark., 2015).

Karaciğer toksisitesi oluşturulan sıçanlar ile yapılan 14 günlük bir çalışmada, karbondotraklorür ile indüklenen karaciğer enzimlerinin *H. persicum* meyve uçucu

yağı (100 ve 200 mg/kg) ile serum konsantrasyonlarının azaldığı bulunmuştur (Roshanei ve ark., 2017).

Siklofosfamitle (SF) karaciğer hasarı oluşturulan sıçanlar ile yapılan 21 günlük bir çalışmada *H. persicum* meyvelerinin metanollü (%80) ekstresinin SF'nin neden olduğu bozulmuş enzim tablosunu (ALT, AST, alkalen fosfataz (ALP)) iyileştirdiği görülmüştür (Rostampur ve ark., 2017).

1.3.2.11.Sitotoksik Aktivite

H. moellendorffii kök ve yapraklarının metanollü ekstreleri ile etkili bileşikleri panaksinol ve falkarindiolün MK-1, HeLa ve B16F10 hücre serilerindeki antiproliferatif etkisinin test edildiği bir çalışmada hem ekstrelerin hem de bileşiklerin önemli antiproliferatif etki gösterdiği bulunmuştur (Nakano ve ark., 1998).

İnsan lösemi hücre serileri üzerinde yapılan bir çalışmada, *H. sibiricum* meyvelerinden hazırlanan etanollü ekstrenin 65-300 µg/ml konsantrasyonlarda doza bağlı olarak hücre büyümesini inhibe ettiği görülmüştür (Bogucka-Kocka ve ark., 2008).

H. persicum meyvelerinden elde edilen uçucu yağ, Brine shrimp larvalarına karşı kayda değer sitotoksik aktivite göstermiştir (LC₅₀=0,007 µg/ml) (Sharififar ve ark., 2009a). Moshafi ve ark. (2010) tarafından yapılan bir çalışmada ise Brine shrimp larvası için LC₅₀ değeri 0,0071 µg/ml olarak ölçülerek sitotoksik aktivitesi doğrulanmıştır. Meyvelerin petrol eteri, klororoform, metanol, su ve eterli ekstrelerinin LC₅₀ değerleri ise sırasıyla 54,93; 103,30; 233,40; 966,44 ve 230,30 µg/ml olarak bulunmuştur (Moshafi ve ark., 2010).

H. pastinacifolium, *H. persicum*, *H. rechingeri* ve *H. transcaucasicum* toprak üstü kısımlarından elde edilen uçucu yağların farklı memeli kanser hücre serileri üzerindeki sitotoksik aktivitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada *H. pastinacifolium* ve *H. transcaucasicum* uçucu yağları kolon (LS180), serviks (HeLa), B lenfoma (Raji) hücre serilerinde yüksek aktivite göstermiştir. *H. rechingeri* yalnızca LS180 üzerinde etki gösterirken *H. persicum*'un test edilen hücre serileri üzerinde herhangi bir aktivitesi gözlenmemiştir (Firuzi ve ark., 2010).

H. sphondylium subsp. *ternatum* meyve uçucu yağı ile majör bileşikleri oktil asetat ve oktil butiratın MDA-MB 231 insan meme adenokarsinom, T98G insan glioblastoma multiform, A375 insan malign melanom ve HCT116 insan kolon kanseri hücre dizilerindeki sitotoksik aktivitesi test edilmiştir. IC₅₀ değerleri Çizelge 1.6'daki gibi bulunmuştur (Maggi ve ark., 2014).

Çizelge 1.6. *H. sphondylium* subsp. *ternatum* uçucu yağı ile majör bileşiklerinin farklı kanser hücre dizileri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri (Maggi ve ark., 2014)

	Hücre dizisi (IC ₅₀ µg/ml)			
	MDA-MB 231	T98G	A375	HCT116
Uçucu yağ	>200	>200	48,69	95,83
Majör bileşikler				
Oktil asetat	>200	>200	>200	>200
Oktil butirat	>200	>200	20,19	55,35
Referans madde				
Sisplatin	2,17	2,22	0,13	2,31

H. dissectum köklerinden izole edilen (7*S*, 8*R*)-dihidrodehidrodikoniferil alkol-4-*O*-β-D-glukopiranozit-9'-*n*-butanol eter, (7*S*, 8*R*)-dihidrodehidrodikoniferil alkol-4-*O*-β-D-glukopiranozit, (2*S*, 3*S*, 10*S*, 20*R*)-2,3-dihidro-5-(10,20-dihidroksipropil)-2-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-7-metoksi-3-metilbenzofuran ve apterin bileşiklerinin HeLa, HCT-8 ve HepG2 hücre dizilerindeki sitotoksik aktiviteleri MMT yöntemiyle test edilmiş ve IC₅₀ değerleri 5,8-18,6 µM aralığında bulunmuştur. (7*S*, 8*R*)-dihidrodehidrodikoniferil alkol-4-*O*-β-D-glukopiranozit-9'-*n*-butanol eter HepG2 hücrelerine karşı yüksek aktivite gösterirken (IC₅₀=8,2 µM), (7*S*, 8*R*)-dihidrodehidrodikoniferil alkol-4-*O*-β-D-glukopiranozit ise HeLa ve HCT-8 hücrelerinde en yüksek aktiviteyi göstermiştir (IC₅₀=5,8 ve 9,6 µM) (Gao ve ark., 2014).

H. pyrenaicum subsp. *pollinianum* ve *H. orphanidis* uçucu yağlarının sitotoksik aktivite testlerinde kök ve meyve uçucu yağları HeLa ve LS174 hücre dizilerine karşı kuvvetli aktivite göstermiştir (IC₅₀= 7,53-58,86 µl/ml ve IC₅₀= 24,16-58,86 µl/ml) (Uşjak ve ark., 2016a).

Bir çalışmada *H. verticillatum* ve *H. ternatum* uçucu yağlarının insan malign serviks adenokarsinomu HeLa, kolon kanseri LS174 ve küçük olmayan akciğer karsinomuna A549 karşı sitotoksik aktiviteleri incelenmiş IC₅₀ değerleri Çizelge 1.7'deki gibi bulunmuştur (Uşjak ve ark., 2016b).

Çizelge 1.7. *H. verticillatum* ve *H. ternatum* uçucu yağlarının farklı kanser hücre dizileri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri (Uşjak ve ark., 2016b)

Uçucu yağlar		IC ₅₀ (mg/ml)			Sağlıklı hücreler
		Malign hücreler			
		HeLa	LS174	A549	
<i>H. verticillatum</i>	kök	8,3	13,9	5,9	≥200
	yaprak	66,8	146,0	135,5	120,1
	meyve	11,3	14,1	10,8	≥200
<i>H. ternatum</i>	kök	17,7	6,7	12,0	≥200
	yaprak	14,4	25,3	7,4	≥200
	meyve	10,5	23,5	12,0	≥200
sisplatin		0,84	2,8	4,2	15,2

Uşjak ve ark., (2017) tarafından yürütülen bir çalışmada *H. pyrenaicum* subsp.*orsinii*'den elde edilen kök, yaprak, ve meyve uçucu yağları HeLa, LS174 ve A549 hücre dizilerine karşı belirgin sitotoksik aktivite göstermiştir (IC₅₀= 6,49-14,56 µg/ml).

Trabzon'dan toplanan *H. platytaenium* çiçek ve gövdelerinin metanollü ekstraktları T47-D hücre dizilerinde orta dercede sitotoksik aktivite göstermiştir (Telkoparan Akıllılar ve ark., 2018).

H. dissectum köklerinden izole edilen Kandinol C HePG2 karaciğer kanseri hücre dizilerinde orta düzeyde sitotoksik aktivite göstermiştir (Zhang ve ark., 2020).

1.3.2.12. Diğer Aktiviteler

Farklı *Heracleum* türlerinin meyve ve köklerinden elde edilen uçucu yağların influenza A ve B'ye karşı *in vivo* aktivitelerinin incelendiği bir çalışmada uçucu yağlar farelere inhaler, intranasal ve oral yolla verilmiştir. Yağların toksisitesi 0,2-0,4 ml olarak bulunmuştur. En etkili antiviral aktivite oral kullanım sonucu *H. lehmannianum* kök uçucu yağında tespit edilmiştir. Kök uçucu yağları meyve uçucu yağlarından daha yüksek aktivite göstermiştir. *H. aconitifolium* ve *H. asperum* uçucu yağları sadece influenza B'ye, *H. lehmannianum* uçucu yağları ise her iki tip influenza virüsüne karşı antiviral aktivite sergilemiştir (Tkachenko, 2007).

H. persicum sulu ekstrelerinin hücre zarı geçirgenliği üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ekstrenin hemolitik aktivitesinin çok düşük olduğu görülmüştür ve farmasötik formülasyonlar için uygun olduğu belirtilmiştir (Noudeh ve ark., 2010).

H. afghanicum tohum uçucu yağının farelerin lokomotor aktivitesi üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, yağın heksil butirat, oktil asetat, oktil butirat ana bileşenli fraksiyonununun 0,004; 0,04*; 0,4 mg inhaler dozlarda sedatif etki gösterdiği bulunmuştur (*: en yüksek aktivite) (Karimi ve Ito, 2012).

Balb/c fareler üzerinde yapılan bir çalışmada çiftleşmeden sonra farelere günlük 12,5 mg/kg *H. persicum* toprak üstü kısımlarının sulu alkollü ekstresi 7 gün boyunca verilmiştir. Ekstre grubundaki farelerde kandaki östrojen ve progesteron seviyeleri önemli ölçüde artmıştır. Ekstre grubundaki gebeliklerin %0,55'i düşükle sonuçlanırken kontrol grubunda düşük görülmemiştir. Ayrıca ekstre grubundaki embriyo ağırlıklarının daha az olduğu tespit edilmiştir (Jafarzadeh ve ark., 2014).

H. persicum meyvelerinin sulu alkollü ekstresi ile uçucu yağının farelerdeki sperm ve kromatin kalitesi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada ekstre grubunda (1000 mg/kg, ip) kontrol grubuna göre progresif olmayan motilitesi önemli

ölçüde artmıştır. Yağ grubunda (200 mg/kg, ip) motilite üzerinde önemli bir etki göstermemiştir. Bununla birlikte sperm kromatin kalitesi ve DNA bütünlüğü üzerinde zararlı etki gösterebileceği gözlenmiştir (Taghizaber ve ark., 2016).

H. persicum meyvelerinin sulu alkollü ekstresinin *in vivo* olarak gerçekleştirilen çalışmalarda eşeysel döngüde gün aşırı uygulanmasında (400 ve 1600 mg/kg dozlarda) primordial ve primer foliküllerin sayısını artırdığı, doğum öncesi ve antral folikül sayısını azalttığı ortaya konmuştur. Bu antifolikülogenez etkinin de antienflamatuvar etkili bileşiklerden kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Ekstre 1000 mg/kg dozda ise sperm hareketliliğini artırmıştır. 200-400-800 mg/kg dozlarda ise 10 günlük uygulamanın serumdaki luteinleştirici hormon, östradiol ve testosteron seviyelerini düşürerek östradiol-valerat nedenli polikistik over sendromunda FSH konsantrasyonunu artırdığı görülmüştür (Majidi ve Lamardi, 2018).

H. afghanicum yapraklarının petrol eteri, diklorometan, etil asetat, metanol ve sulu ekstreleri ile yapılan bir çalışmada *Eisenia foetida*'ya karşı doza bağlı antihelmintik aktivite görülmüştür. En etkili ekstre ise etilasetatlı ekstre olarak bulunmuştur (Amini ve ark., 2017).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada *H. persicum* yaprak ve gövdesinin %70 etanollü ekstresinin gentamisin nedenli nefrotoksisiteye karşı koruyucu etki gösterdiği bulunmuştur (Akbaribazm ve ark., 2021).

Bu tez çalışmasının amacı ülkemizde yetişen ve üzerinde daha önce antienflamatuvar aktivite tayini ile detaylı fitokimyasal çalışma yapılmamış olan *H. paphlagonicum*, *H. sphondylium* subsp. *ternatum*, *H. sphondylium* subsp. *montanum*, *H. sphondylium* subsp. *cylocarpum* taksonlarının kök ve toprak üstü kısımlarının antienflamatuvar etkilerini değerlendirerek, BAYF yöntemi ile etkiden sorumlu olabilecek bileşiklerin izole edilmesi ve yapılarının aydınlatılmasıdır. Ayrıca bitkisel

materyallerden hazırlanacak ekstrelerin kumarin, flavonoit ve fenolik asit içeriklerinin de YPSK yöntemi ile değerlendirilmesi hedeflenmiştir.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

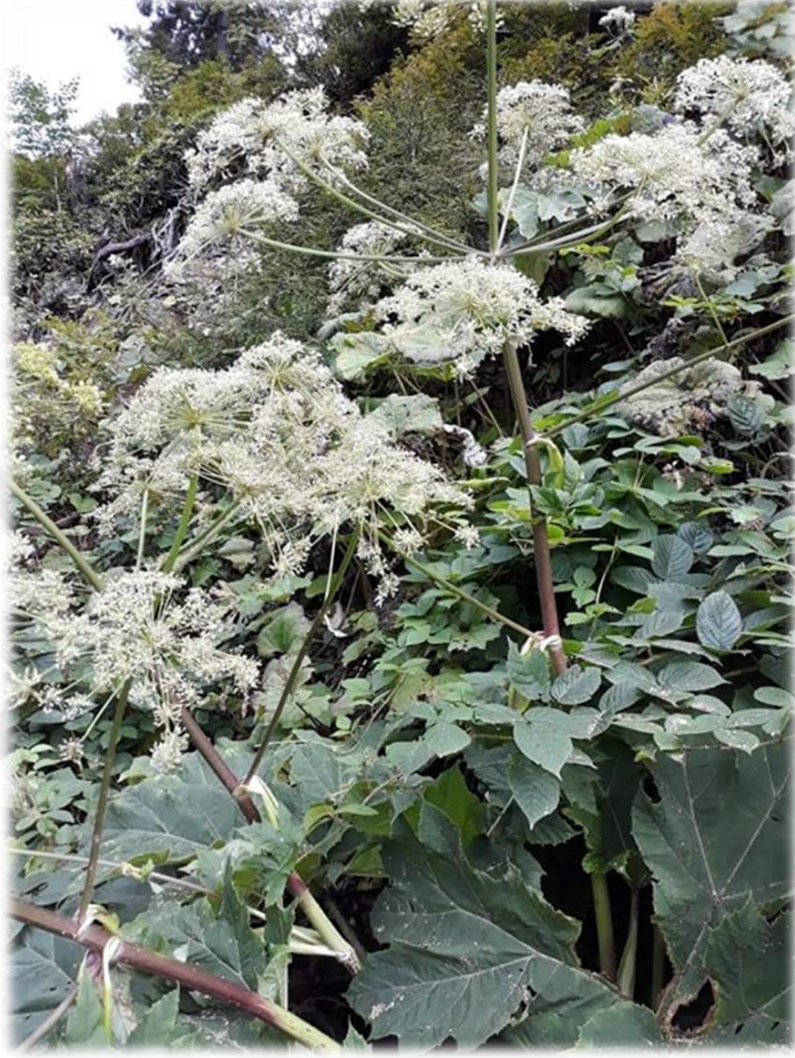
2.1.1. Bitkisel Materyal

Bitkisel materyal olarak seçilen *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum*, *H. sphondylium* subsp. *montanum*, *H. sphondylium* subsp. *ternatum*, *H. paphlagonicum* Çizelge 2.1.'de verilen lokalitelerden, belirtilen tarihlerde toplandı.

Çizelge 2.1. *Heracleum* türlerinin toplandığı lokaliteler

Bitki	Lokalite	Toplanma tarihi	Herbaryum numarası
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i>	A8, Artvin-Murgul Orman içi, 2136m 41°14' 3" K 41°33' 6" D	Temmuz, 2018	AEF 28812
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>	A4, Karabük-Yenice Orman içi, dere kenarı, 1000m 41°10' 27.2964" K 32°20' 47.1258" D	Haziran, 2018	AEF 28814
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i>	B4, Ankara-Kırıkkale yolu Dere kenarı, 900m 39°56' 8" K 33°1' 18" D	Haziran, 2018	AEF 28809
<i>H. paphlagonicum</i>	A4, Çankırı-Ilgaz Dere kenarı, 1753m 41°4' 23" K 33°44' 19" D	Haziran, 2018	AEF 28815

Herbaryum örnekleri preslenerek kurutuldu. Örnekler Prof. Dr. Hayri Duman ve Prof. Dr. Ahmet Duran tarafından teşhis edilerek Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbaryum'una (AEF) kaldırıldı. Bitkilerin toprak üstü kısımları ile kökleri ayrılarak deneysel çalışmalarda kullanılmak üzere oda sıcaklığında kurutuldu ve toz edildi. Toplanan bitkilerin doğadaki fotoğrafları Şekil 2.1.-Şekil 2.4'te verilmiştir. Bitkilere ait herbaryum örneklerinin fotoğrafları Şekil 2.5-2.8'de verilmiştir.



Şekil 2.1. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum*'un doğadaki görünüşü



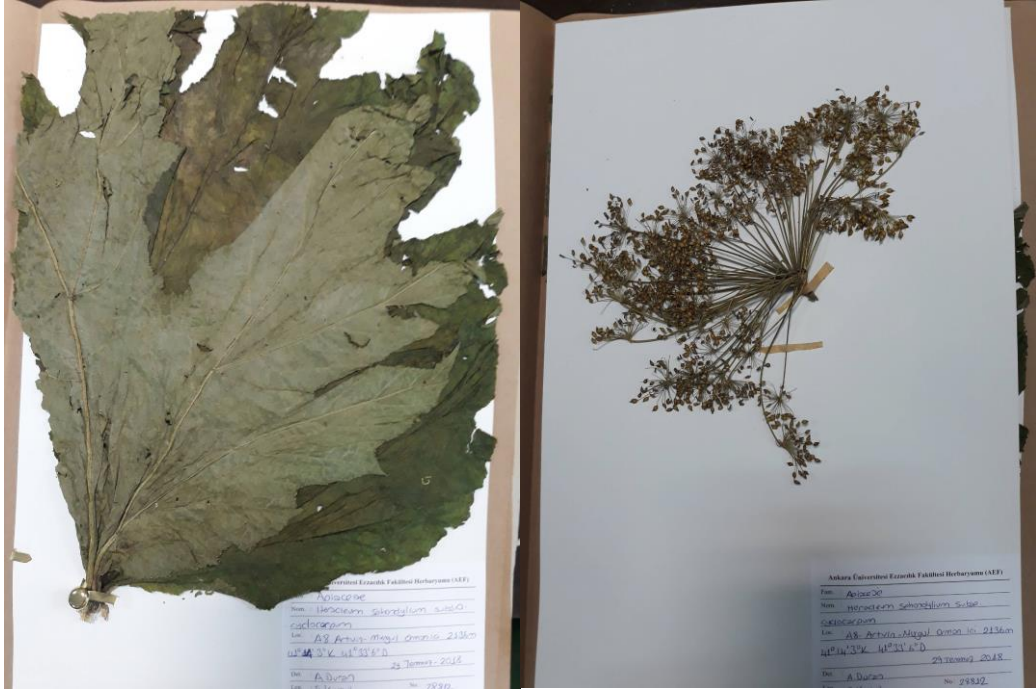
Şekil 2.2. *H. sphondylium* subsp. *montanum*'un doğadaki görünüşü



Şekil 2.3. *H. sphondylium* subsp. *ternatum*'un doğadaki görünüşü



Şekil 2.4. *H. paphlagonicum*'un doğadaki görünüşü



Şekil 2.5. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* herbarium örneği



Şekil 2.6. *H. spondylium* subsp. *montanum* herbariyum örneği



Şekil 2.7. *H. sphondylium* subsp. *ternatum* herbariyum örneği



Şekil 2.8. *H. paphlagicum* herbarium örneği

2.1.2. Deney Hayvanları

Antienflamatuvar etki testlerinde kullanılan Balb-c erkek fareler (20-25 g) Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi ve aktivite çalışmaları Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yürütüldü (Etik kurul: Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı 408-.23.09.2019).

Deney ortamına uyum sağlayabilmeleri için en az 48 saat laboratuvar ortamında bekletilen hayvanlar bu süre boyunca pelet yem ve su ile beslendi. Deneye başlamadan 24 saat önce su serbest bırakılarak yem kesildi. Her bir deney grubunda altışar hayvan kullanıldı.

2.2. Yöntem

2.2.1. Fitokimyasal Çalışmalar

2.2.1.1. Ekstraksiyon

2.2.1.1.1. Diklorometanlı Ekstrelerin Hazırlanması

Bitkisel materyal diklorometanla oda sıcaklığında 24 saat boyunca masere edildi. 24 saat sonunda 1 saat ultrasonik banyoda karıştırılarak pileli süzgeç kağıdından süzüldü. Süzülen ekstreler rotavaporda düşük basınç altında 35-40 °C'de yoğunlaştırıldı. Bu işlem her materyal için 5 gün süresince tekrar edildi. Ekstrelerin % verimleri hesaplandı ve aktivite testleri için ayrıldı.

2.2.1.1.2. Metanollü Ekstrelerin Hazırlanması

Diklorometan ekstraksiyonunun tamamlanmasının ardından kalan bitkisel materyal kurutuldu ve metanol ile 24 saatlik maserasyona bırakıldı. 24 saat sonunda 1 saat ultrasonik banyoda karıştırıldı. Ekstreler pileli süzgeç kağıdından süzülerek, bu işlem 5 gün boyunca tekrarlandı. Süzüntüler birleştirilerek düşük basınç altında 35-40 °C'de uçuruldu. Elde edilen ham ekstreler liyofilize edilerek suyundan kurtarıldı. Ekstre verimleri hesaplanarak biyolojik aktivite testlerine tabi tutuldu.

2.2.1.2. Kromatografi Çalışmaları

2.2.1.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi Uygulamaları

Ekstraksiyon çalışmaları sonucunda elde edilen ekstreler silikajel 60 F₂₅₄ (Merck, 1.05554) kaplı hazır plaklar üzerinde incelendi. Diklorometanlı ekstrelerde çözücü sistemi olarak *n*-hekzan:etilasetat (8:2) kullanıldı. Ekstrelerin uygulandığı plak aynı çözücü sistemi içerisinde iki kez yürütüldü. Metanollü ekstreler için ise etilasetat:metanol:su (80:13,5:10) sistemi mobil faz olarak kullanıldı. Develope edilen plaklar 256 ve 366 nm UV ışığı altında incelendi. Plaklar vanilin-sülfirik asit reaktifıyla muamele edilerek 110 °C'lik etüvde bekletildi ve lekeler tespit edildi.

H. sphondylium subsp. *cyclocarpum* köklerinden hazırlanan diklorometan ve metanollü ekstrelerin en iyi ayrıldığı çözücü sistemini tespit edebilmek için farklı çözücü karışımları denendi (Çizelge 2.2.).

Çizelge 2.2. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinden hazırlanan diklorometan ve metanollü ekstrelerinin incelenmesinde kullanılan çözücü sistemleri

Diklorometanlı ekstre için kullanılan çözücü sistemleri	Metanollü ekstre için kullanılan çözücü sistemleri
Diklorometan:metanol (8:2)	Etilasetat:metanol (5:5)
<i>n</i> -Hekzan:etilasetat (8:2)	Etilasetat:metanol (6:4)
<i>n</i> -Hekzan:etilasetat (7:3)	Etilasetat:metanol (7:3)
<i>n</i> -Hekzan:etilasetat (6:4)	Etilasetat:metanol (8:2)
	Etilasetat:metanol (9:1)
	Etilasetat:metanol:su (100:13,5:10)
	Etilasetat:metanol:su (90:13,5:10)
	Etilasetat:metanol:su (80:13,5:10)

Kolon kromatografisi uygulamalarından elde edilen fraksiyonların İTK analizleri silikajel 60 normal faz plaklar üzerinde gerçekleştirildi. Diklorometan ekstresinden elde edilen fraksiyonlar için hekzan:etilasetat (8:2), *n*-hekzan:etilasetat (7:3), *n*-hekzan:etilasetat (6:4) ve etilasetat:metanol:su (80:13,5:10) çözücü sistemleri kullanıldı. Metanol ekstresinden elde edilen fraksiyonlar ise kloroform:metanol:su (65:25:4) çözücü sisteminde yürütülerek incelendi. Plaklar UV₂₅₄ ve UV₃₆₆ ışık

altında incelendikten sonra vanilin-sülfirik asit reaktifi püskürtülerek 110 °C'lik etüvde lekeler gözleninceye kadar ısıtma işlemi uygulandı.

İzole edilen maddeler, izole edildikleri fraksiyonlar ile silikajel İTK plağına uygulanarak ekstrelerin İTK analizlerinde kullanılan çözücü sistemleri ile kontrol edildi.

2.2.1.2.2. Kolon Kromatografisi Uygulamaları

Antienflamatuvar etkiden sorumlu olabilecek bileşikleri izole etmek için en yüksek aktivitenin görüldüğü ekstreler olan *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* bitkisinin toprak altından hazırlanan diklorometan ve metanollü ekstreler ayrı ayrı kolon kromatografisine uygulandı. Adsorban olarak silikajel 60 (230-400 mesh, 0.040-0.063 mm, Merck ASTM) kullanıldı.

2.2.1.2.2.1. Diklorometanlı Ekstrede Silikajel Kolon Uygulamaları

Silikajel 350 gram tartıldı ve hekzanla karıştırılarak 5 x 80 cm büyüklüğünde kolona dolduruldu. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresi (14,4003 g) aynı miktarda silikajel ile karıştırılarak kurutuldu ve kolona kuru halde tatbik edildi. *n*-Hekzan:etilasetat (8:2) çözücü sistemi ile elüsyona başlandı. 200-250 ml hacimde 121 fraksiyon toplandı. Sonrasında diklorometan:metanol (8:2) çözücü sistemine geçilerek 200-250 ml hacimlerde 8 fraksiyon toplandı. En son metanol ile elüsyon yapılarak toplam 140 fraksiyon elde edildi ve elüsyon bitirildi. Elde edilen fraksiyonlar rotavaporda yoğunlaştırılarak İTK ve YPSK yöntemleri ile kimyasal içerikleri açısından kontrol edildi. Her iki kromatografik yöntem ile elde edilen sonuçlar birlikte değerlendirilerek benzer kimyasal içeriğe sahip olan fraksiyonlar birleştirildi. Birleştirilen fraksiyonlar antienflamatuvar aktiviteleri için test edildi.

2.2.1.2.2.2. Metanollü Ekstrede Silikajel Kolon Uygulamaları

Silikajel 350 gram tartıldı ve etilasetatla karıştırılarak 5 x 80 cm büyüklüğünde kolona dolduruldu. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin metanollü ekstresi (21,0867 gr) aynı miktarda silikajel ile karıştırılarak kurutuldu ve kolona kuru halde tatbik edildi. Kolondan etilasetat:metanol:su (80:13,5:10) çözücü sistemi geçirilerek 200-250 ml hacimde 52 fraksiyon toplandı. Ardından kolon metanolle yıkandı ve 9 metanollü fraksiyon toplandı. Elde edilen fraksiyonlar rotavaporda yoğunlaştırılarak İTK ve YPSK yöntemleri ile kimyasal içerikleri incelendi. Benzer kimyasal içeriğe sahip olan fraksiyonlar birleştirildi. Birleştirilen fraksiyonlar antienflamatuvar aktiviteleri için test edildi.

2.2.1.2.3. Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi Uygulamaları

2.2.1.2.3.1. Analitik Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi Uygulamaları

Analitik YPSK analizleri Agilent 1260 G1315 DAD cihazı ile ACE 5 C18 (250 x 4,6 mm; 5 µl partikül büyüklüğü) kolon kullanılarak yapıldı.

Hazırlanan ekstrelerin fitokimyasal içerikleri hakkında ön bilgi sahibi olabilmek için Çizelge 2.3 ve 2.4'te verilen analiz koşulları kullanılarak YPSK analizi yapıldı. Kumarin, flavonoit ve fenolik asit içerikleri kalitatif ve kantitatif olarak araştırıldı. Kumarin standardı olarak angelisin, bergapten, ksantotoksin, ostol, edulisin III, edulisin IV, umbelliferon, imperatorin, izoimperatorin, deltoin, kolumbianetin, izoepoksipteriksin; flavonoit standardı olarak amentoflavon, apigenin, apigenin-7-O-β-glikozit, hiperozit, izokersetin, kemferol, kersetin, luteolin, luteolin-7-O-β-glikozit, viteksin-2-O-ramnozid; fenolik asitlerden ise ferulik, gallik, kafeik, kinik, sinapik, siringik, vanilik asit kullanıldı. Diklorometanlı ekstrelerde

kalitatif olarak tespit edilen ksantotoksin, imperatorin, angelisin, bergapten ve ostol için kantitatif analiz yapıldı. Ksantotoksin, imperatorin, angelisin, ve ostolün 0,025; 0,05; 0,1; 0,25 ve 0,5 mg/ml; bergaptenin ise 0,005; 0,01; 0,025; 0,05; 0,1; 0,25 ve 0,5 mg/ml konsantrasyondaki çözeltileri hazırlanarak YPSK cihazına üçer kez enjekte edildi. Furanokumarinlerin 254 nm; ostolün 330 nm'deki pik alanları konsantrasyonlarına karşı grafiğe geçirilerek kalibrasyon grafikleri ve denklemleri elde edildi. Ekstreler 10 mg/ml konsantrasyonlarda hazırlanarak 0,45 µm membran filtreden süzüldü ve YPSK cihazına üçer kez enjekte edildi.

Tespit edilen standart maddelerin Limit of detection (LOD) ve Limit of quantitation (LOQ) değerleri sinyal/gürültü oranı sırasıyla 3 ve 10 olacak şekilde hesaplanarak üç gün boyunca 6'şar kez cihaza enjekte edildi.

Çizelge 2.3. Diklorometanlı ekstrelerin YPSK analizlerinde kullanılan gradient elüsyon sistemi

Zaman (dk)*	%0,2 o-fosforik asit içeren bidistile su (%)	Metanol (%)	Akış Hızı (mL/dak)	Kolon sıcaklığı (°C)
0	55	45	0,5	40°C
5	34,5	65,5	0,5	40°C
25	33,5	67,5	0,5	40°C
30	0	100	0,5	40°C
35	0	100	0,5	40°C

*post time: 5 dk

Çizelge 2.4. Metanollü ekstrelerin YPSK analizlerinde kullanılan gradient elüsyon sistemi

Zaman (dk)*	%0,2 o-fosforik asit içeren bidistile su (%)	Asetonitril (%)	Metanol (%)	Akış Hızı (mL/dak)	Kolon sıcaklığı (°C)
0	90	10	0	1	40°C
35	0	100	0	1	40°C
35,01	0	0	100	1	40°C
40	0	0	100	1	40°C

*post time: 5 dk

Diklorometanlı ekstrelerden elde edilen fraksiyonlar için Çizelge 2.5; metanollü ekstrelerden elde edilen fraksiyonlar için Çizelge 2.6.'te verilen analiz koşulları ile akış sistemleri kullanıldı.

İzole edilen maddelerin saf olup olmadığını anlayabilmek ve izole edildikleri fraksiyonlarla karşılaştırabilmek için Çizelge 2.6.'da verilen akış sistemi kullanılarak YPSK analizleri yapıldı.

Çizelge 2.5. Diklorometanlı ekstreye ait fraksiyonların YPSK analizlerinde kullanılan gradient elüsyon sistemi

Zaman (dk)*	%0,2 o-fosforik asit içeren bidistile su (%)	Asetonitril (%)	Metanol (%)	Akış Hızı (mL/dak)	Kolon sıcaklığı (°C)
0	60	40	0	1	40°C
25	15	85	0	1	40°C
25,01	0	0	100	1	40°C
30	0	0	100	1	40°C

*post time: 5 dk

Çizelge 2.6. Metanollü ekstreye ait fraksiyonların YPSK analizlerinde kullanılan gradient elüsyon sistemi

Zaman (dk)*	%0,2 o-fosforik asit içeren bidistile su (%)	Asetonitril (%)	Metanol (%)	Akış Hızı (mL/dak)	Kolon sıcaklığı (°C)
0	90	10	0	1	40°C
20	40	60	0	1	40°C
20,01	0	0	100	1	40°C
25	0	0	100	1	40°C

*post time: 5 dk

2.2.1.2.3.2. Semi-Preparatif Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi Uygulamaları

Preparatif YPSK çalışmaları, Agilent 1260 G1315 DAD cihazı ile ACE 5 C18 (250 x 4,6 mm; 5 µl partikül büyüklüğü) kolon kullanılarak yapıldı.

Diklorometanlı ekstrenin en aktif bulunan fraksiyonu 127-140 için Çizelge 2.7; metanollü ekstrenin en aktif bulunan fraksiyonu 1-10 için Çizelge 2.8'de verilen akış sistemleri kullanıldı. Semi-preparatif YPSK çalışmalarında kolon fırını kullanılmadı.

Çizelge 2.7. Diklorometanlı ekstrenin aktif fraksiyonu (127-140) için semi-preparatif YPSK çalışmalarında kullanılan gradient elüsyon sistemi

Zaman (dk)*	Bidistile su (%)	Asetonitril (%)	Metanol (%)	Akış Hızı (mL/dak)
0	90	10	0	1,5
20	47,5	52,5	0	1,5
20,01	0	0	100	1,5
26	0	0	100	1,5

*post-time: 4 dk

Çizelge 2.8. Metanollü ekstrenin aktif fraksiyonu (1-10) için semi-preparatif YPSK çalışmalarında kullanılan gradient elüsyon sistemi

Zaman (dk)*	Bidistile su (%)	Asetonitril (%)	Metanol (%)	Akış Hızı (mL/dak)
0	70	0	30	1,5
5	47	0	53	1,5
5,01	47	0	53	1,2
11,00	44,3	0	55,7	1,2
11,01	0	100	0	1
12	0	100	0	1
12,01	0	0	100	1
18	0	0	100	1

*: post-time: 3 dk

2.2.1.3. İzole Edilen Bileşiklerin Yapı Tayini

Semi-preparatif YPSK ile izole edilen maddelerin yapı tayini için KS, ^1H -, ^{13}C - ve 2D NMR (HMBC, COSY, TOCSY, HSQC) teknikleri kullanıldı.

2.2.1.3.1. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

Bileşiklerin dötrometanol (MeOD) ve dötrokloroform (CDCl_3) içinde hazırlanan çözeltilerinin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR ayrıca HMBC, COSY, TOCSY, HSQC spektrumları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı II'de bulunan Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digi NMR Spektrometre cihazı kullanılarak alındı.

2.2.1.3.2. Kütle Spektroskopisi

İzole edilen bileşiklerin kütleleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı II'de bulunan Waters 2695 Allia Micromass ZQ marka Sıvı kromatografisi (KS)-Kütle spektrometresi cihazı ile ölçüldü. Örnekler metanol içinde çözülüp, dilüe edildikten sonra aşağıda verilen şartlar altında analizler yapıldı.

SK/KS Şartlar

YPSK Sistemi	: Waters Alliance
Kolon	: C-18
Hareketli Faz A	: Metanol:Su (50:50)
Hareketli Faz B	: Asetonitril
Akış Hızı	: 0,5mL/dak
Sıcaklık	: 25°C
Enjeksiyon Hacmi	: 10 µL

2.2.2. Antienflamatuvar Etki Çalışmaları

Biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlamanın ilk basamağında hazırlanan ekstrelerin aktiviteleri karagenin, PGE2 ve serotonin nedenli arka pençe ödemi modelleri kullanılarak test edildi. Sonuçlar karşılaştırılarak aktif ekstre/ekstreler tespit edildi. Serotonin nedenli enflamasyonda, ekstrelerde kayda değer sonuçlar elde edilmediği için, bu test fraksiyonlara ve izole edilen maddelere uygulanmadı. Test edilen türler içerisinde *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometan ve metanollü ekstrelerinin aktivitesinin en yüksek olduğunun belirlenmesi sonucunda daha ileri çalışmalar için bu ekstreler tercih edildi ve kolon kromatografisi sonucu elde edilen fraksiyonların ayrıca en yüksek aktivitenin gözlemlendiği fraksiyonlardan elde edilen saf maddelerin antienflamatuvar etki tayinleri karagenin ve PGE2 nedenli enflamasyon modelleri kullanılarak yapıldı.

2.2.2.1. Test Numunelerinin Hazırlanması

Ekstreler %0,5'lik karboksimetil selüloz (CMC) içinde süspansiyon edilerek farelere 100 mg/kg dozda gastrik gavaj ile oral olarak uygulandı. Kontrol grubundaki farelere yalnızca %0,5'lik CMC uygulandı. Referans madde olarak kullanılan indometazin (Nobel) %0,5'lik CMC içinde çözülerek 10 mg/kg dozda uygulandı. Test çözeltileri ve referans maddenin uygulanmasından sonra, karagenin, prostaglandin E2 ve serotonin ayrı ayrı uygulanarak enflamasyon oluşturuldu.

2.2.2.2. Karagenin Nedenli Arka Pençe Ödemi

50 mg karagenin (Sigma Co., No: C-1013) 2,5 ml serum fizyolojik içerisinde süspansiyon edildi. Hayvanların sağ arka ayaklarının subplantar dokularına 25 µl karagenin solüsyonu, sol arka ayaklarının subplantar dokularına ise kontrol amaçlı serum fizyolojik solüsyonu enjekte edilerek ödem oluşturuldu. Mikrometrik kumpas (Ozaki Co., Tokyo, Japan) kullanılarak her bir ayağın şişme kalınlığı 90 dakika aralıklarla 6 saat boyunca ölçüldü. Sağ ve sol pençe kalınlığı arasındaki fark enflamasyon seviyesi olarak değerlendirildi. Her bir grubun ortalaması karşılaştırılarak istatistiksel olarak analiz edildi (Toker ve ark., 2004 ve Yesilada ve Küpeli, 2002).

2.2.2.3. Prostaglandin E2 Nedenli Arka Pençe Ödemi

5 µg PGE2 (Fluka Chemie AG, Art. 82475) 5 µl Tyrode' çözeltisi içinde çözüldü. Hayvanların sağ arka ayaklarının subplantar dokularına 5µl PGE2 çözeltisi, sol arka ayaklarının subplantar dokularına ise kontrol amaçlı 5 µl Tyrode' çözeltisi enjekte edilerek ödem oluşturuldu. Sağ ve sol ayaklardaki şişme farkları mikrometrik kumpas kullanılarak 15 dakika aralıklarla 75 dakika boyunca ölçüldü. Test ve kontrol

grupları arasındaki şişme farkları karşılaştırılarak analiz edildi (Küpeli ve Ercil, 2009 ve Yeşilada ve Küpeli, 2007).

2.2.2.4. Serotonin Nedenli Arka Pençe Ödemi

5 µg serotonin kreatinin sülfat (Merck, Art. 7768) 5 µl Tyrode' çözeltisinde çözüldü. Hayvanların sağ arka ayak subplantar dokularına 5 µl serotonin çözeltisi, sol arka ayak subplantar dokularına ise 5 µl Tyrode' çözeltisi uygulandı. Pençe ödemleri mikrometrik kumpas ile ölçülerek test ve kontrol gruplarının ortalamaları karşılaştırıldı. Ölçümler 6 dakikada bir 30 dakika boyunca yapıldı (Erdemoğlu ve ark., 2009 ve Küpeli ve ark., 2002).

2.2.2.5. Deney Sonuçlarının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Deney sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi ANOVA testi ile yapıldı. Standart hatalar *:p<0,05; **:p<0,01 ve ***:p<0,001 olarak ifade edildi.

3. BULGULAR

3.1. Fitokimyasal Çalışmalara Ait Bulgular

3.1.1. Ekstraksiyon Çalışmalarına Ait Bulgular

H. sphondylium subsp. *cyclocarpum*, *H. sphondylium* subsp. *montanum*, *H. sphondylium* subsp. *ternatum*, *H. paphlagonicum* kök ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometan ve metanollü ekstrelerin verimleri Çizelge 3.1.'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. *Heracleum* türlerinden elde edilen diklorometan ve metanollü ekstrelerin yüzde verimleri

Bitki Adı	Kullanılan kısım	Diklorometanlı ekstre-% verim (g/g)	Metanollü ekstre-% verim (g/g)
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i>	K	3,90	8,69
	T	4,39	5,37
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i>	K	4,18	6,21
	T	2,28	7,54
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>	K	1,35	7,17
	T	3,73	7,11
<i>H. paphlagonicum</i>	K	2,72	6,30
	T	2,12	9,51

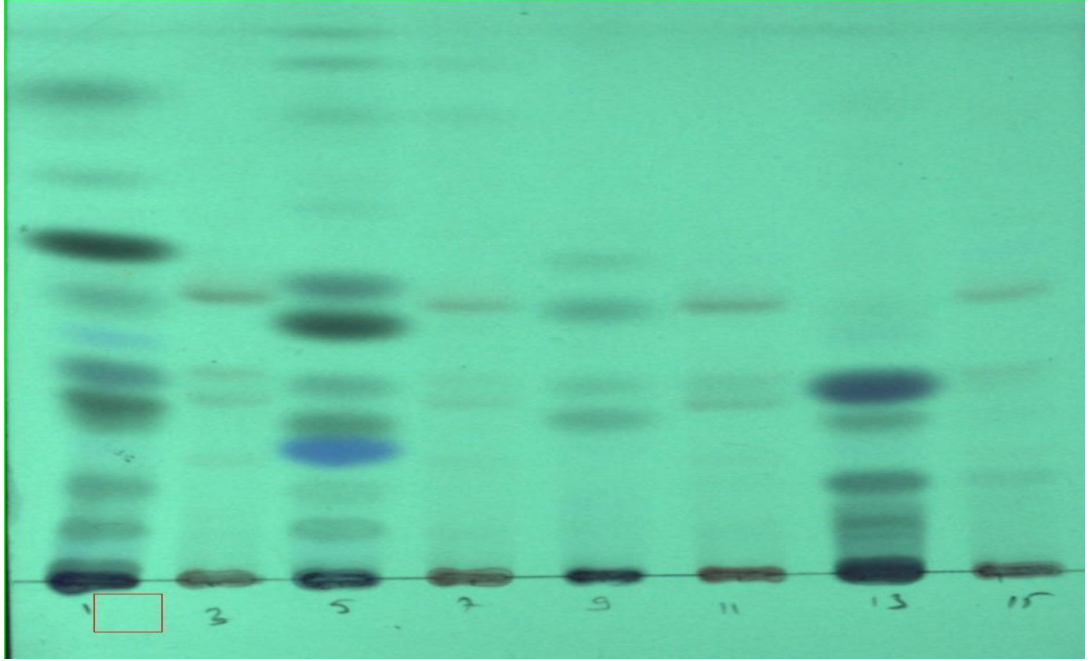
K: Kök, T: Toprak üstü

Ekstrelerin biyolojik aktivite testleri yapıldıktan sonra en aktif çıkan ekstreler, *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometan ve metanollü ekstreleri olarak belirlendi ve çalışmalara bu ekstreler ile devam edildi. İzolasyon çalışmalarında kullanılmak üzere *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinden, 225,64 g bitkisel materyalden hareketle 8,0583 g diklorometanlı, 17,8045 g metanollü ekstre hazırlandı.

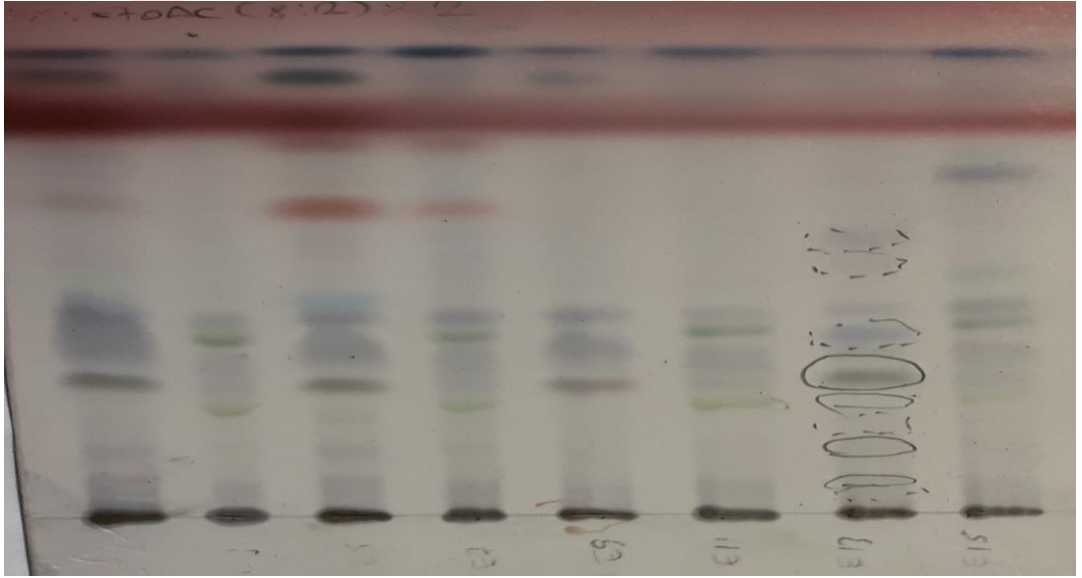
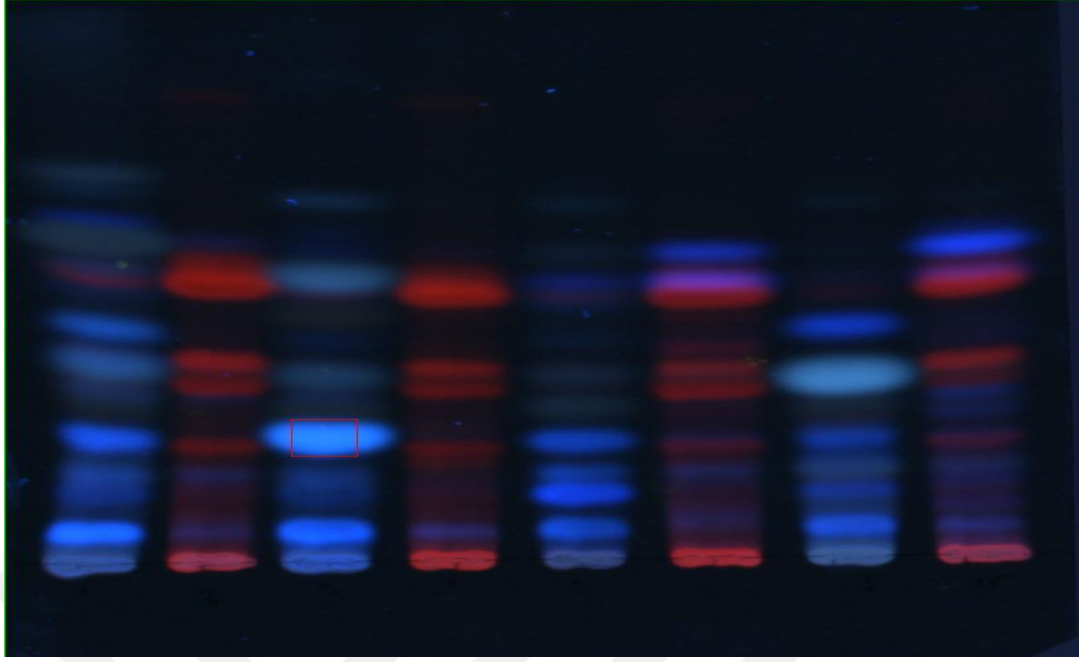
3.1.2. Kromatografi Çalışmalarına Ait Bulgular

3.1.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi Çalışmalarına Ait Bulgular

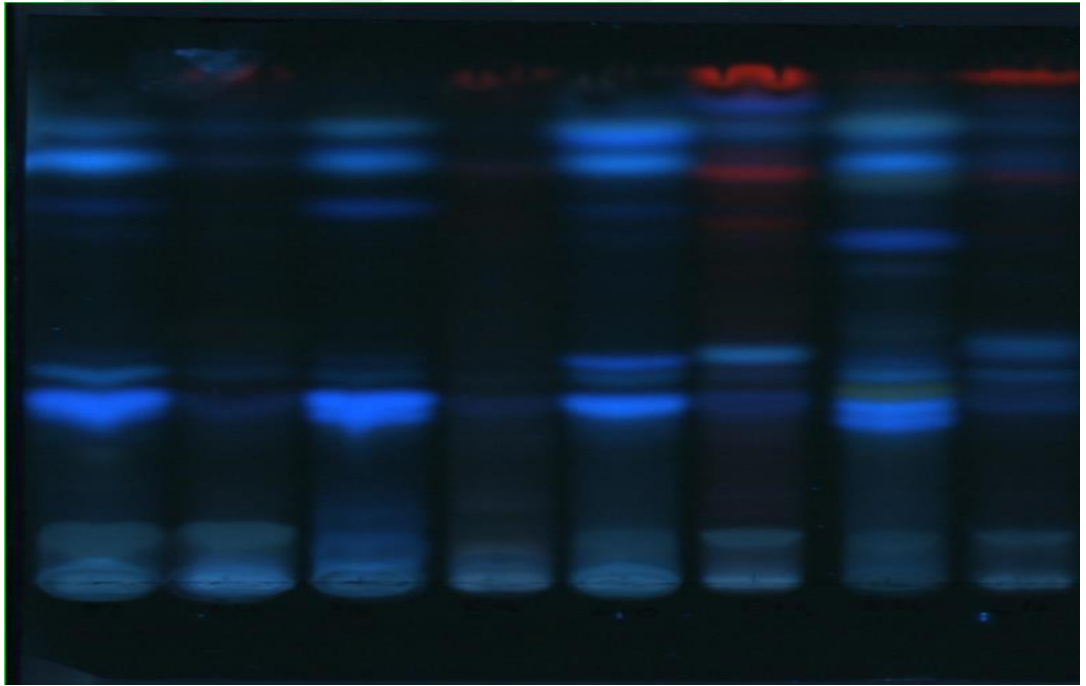
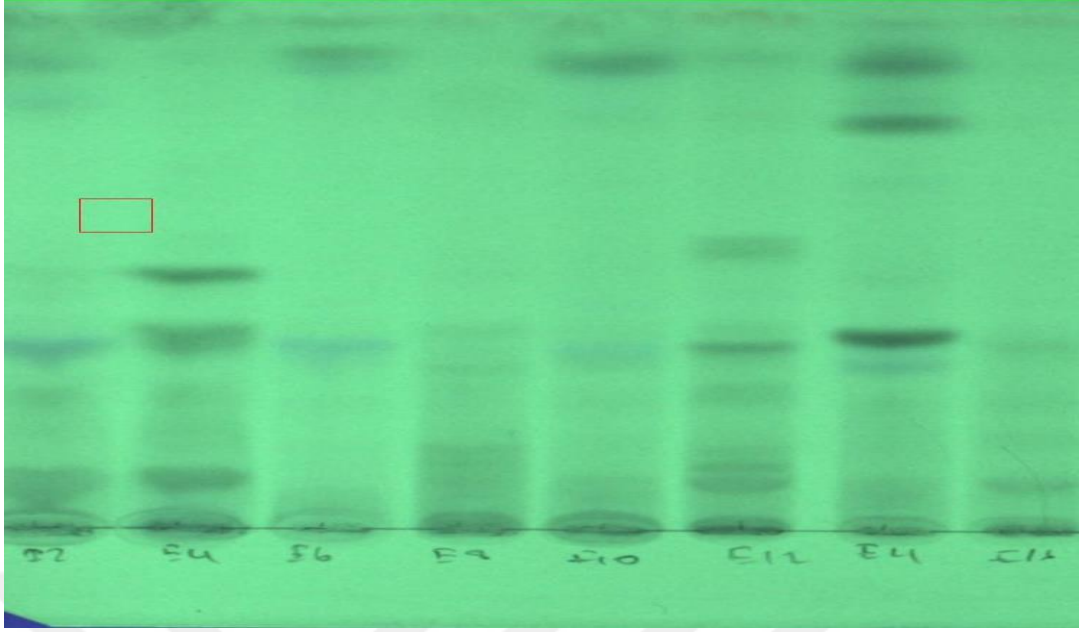
Ekstrelerin fitokimyasal içerikleri hakkında bilgi sahibi olabilmek ve en iyi ayrımın görüldüğü çözücü sistemini/sistemlerini saptayabilmek için İTK çalışmaları yapıldı. Diklorometanlı ekstreler için *n*-hekzan:etilasetat (8:2) çözücü sistemi; metanollü ekstrelerin ise etilasetat:metanol:su (80:13,5:10) çözücü sistemi ile elde edilen İTK kromatogramları Şekil 3.1 ve 3.2’de gösterilmiştir.



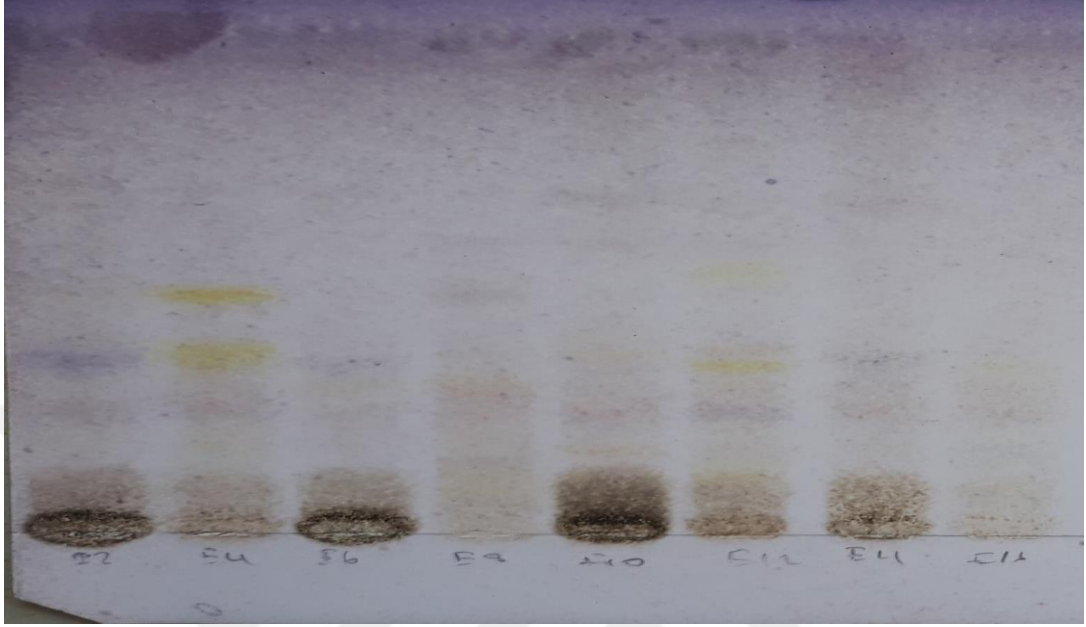
Şekil 3.1. *Heracleum* türlerinin diklorometanlı ekstrelerinin İTK uygulamaları. 254 nm ve 366 nm ışık ile H₂SO₄-Vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonraki kromatogramları. Sırasıyla; *H. paphlagonicum* kök ekstresi (1); *H. paphlagonicum* toprak üstü ekstresi (3); *H. sphondylium* subsp. *ternatum* kök ekstresi (5); *H. sphondylium* subsp. *ternatum* toprak üstü ekstresi (7); *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi (9); *H. sphondylium* subsp. *montanum* toprak üstü ekstresi (11); *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* kök ekstresi (13); *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* toprak üstü ekstresi (15).



Şekil 3.1. Devam. *Heracleum* türlerinin diklormetanlı ekstrelerinin İTK uygulamaları. 254 nm ve 366 nm ışık ile H₂SO₄-Vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonraki kromatogramları. Sırasıyla; *H. paphlagonicum* kök ekstresi (1); *H. paphlagonicum* toprak üstü ekstresi (3); *H. sphondylium* subsp. *ternatum* kök ekstresi (5); *H. sphondylium* subsp. *ternatum* toprak üstü ekstresi (7); *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi (9); *H. sphondylium* subsp. *montanum* toprak üstü ekstresi (11); *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* kök ekstresi (13); *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* toprak üstü ekstresi (15).

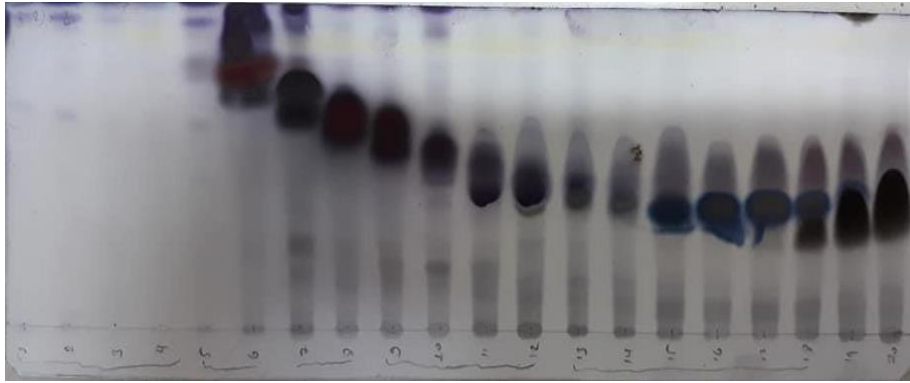
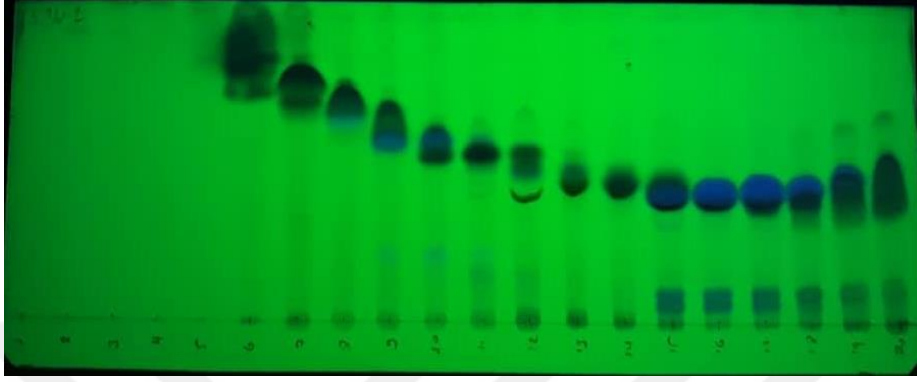


Şekil 3.2. *Heracleum* türlerinin metanollü ekstralarının İTK uygulamaları. 254 nm ve 366 nm ışık ile H₂SO₄-Vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonraki kromatogramları. Sırasıyla; *H. paphlagicum* kök ekstresi (2); *H. paphlagicum* toprak üstü ekstresi (4); *H. sphondylium* subsp. *ternatum* kök ekstresi (6); *H. sphondylium* subsp. *ternatum* toprak üstü ekstresi (8); *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi (10); *H. sphondylium* subsp. *montanum* toprak üstü ekstresi (12); *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* kök ekstresi (14); *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* toprak üstü ekstresi (16).

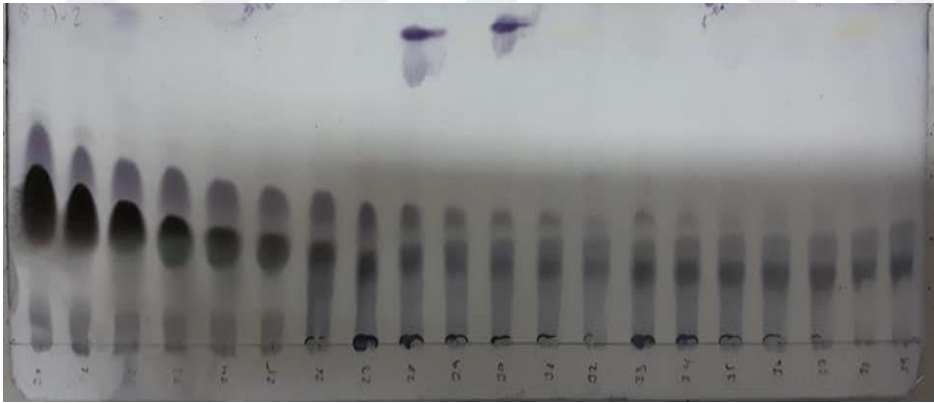
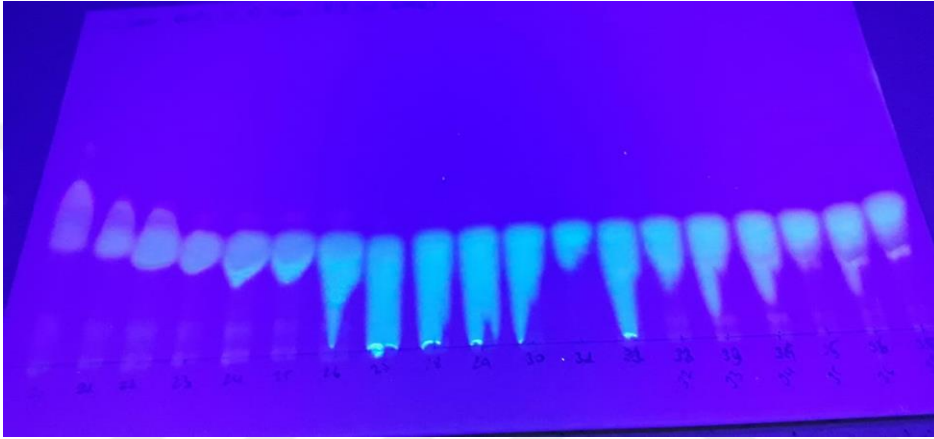
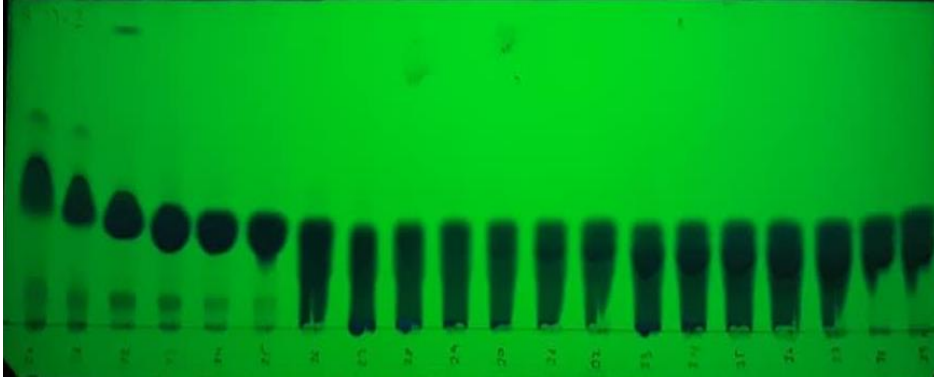


Şekil 3.2. Devam. *Heracleum* türlerinin metanollü ekstrelerinin İTK uygulamaları. 254 nm ve 366 nm ışık ile H₂SO₄-Vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonraki kromatogramları. Sırasıyla; *H. paphlagicum* kök ekstresi (2); *H. paphlagicum* toprak üstü ekstresi (4); *H. sphondylium* subsp. *ternatum* kök ekstresi (6); *H. sphondylium* subsp. *ternatum* toprak üstü ekstresi (8); *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök ekstresi (10); *H. sphondylium* subsp. *montanum* toprak üstü ekstresi (12); *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* kök ekstresi (14); *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* toprak üstü ekstresi (16).

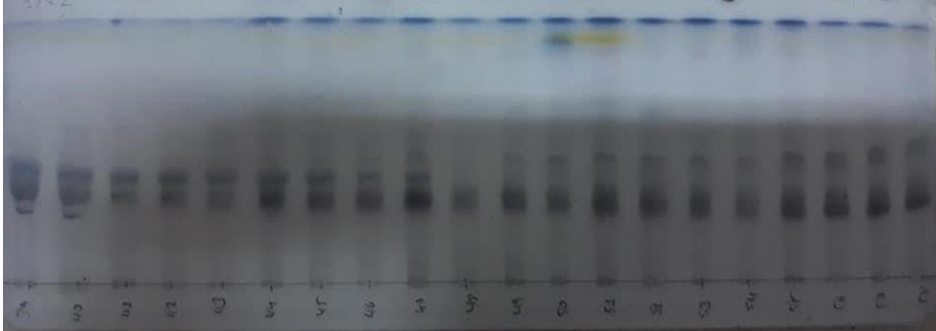
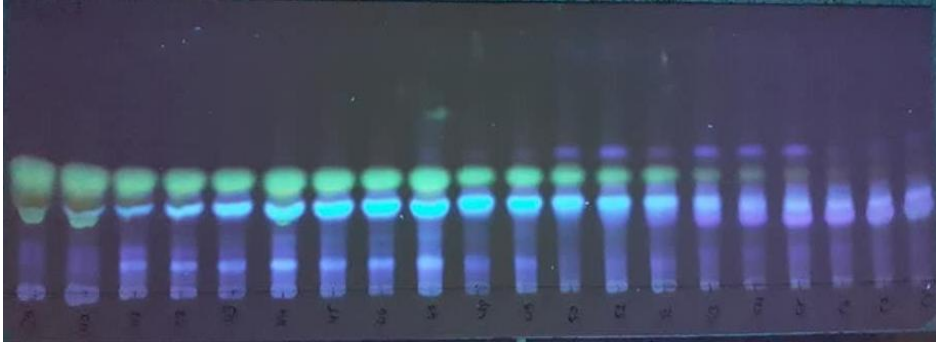
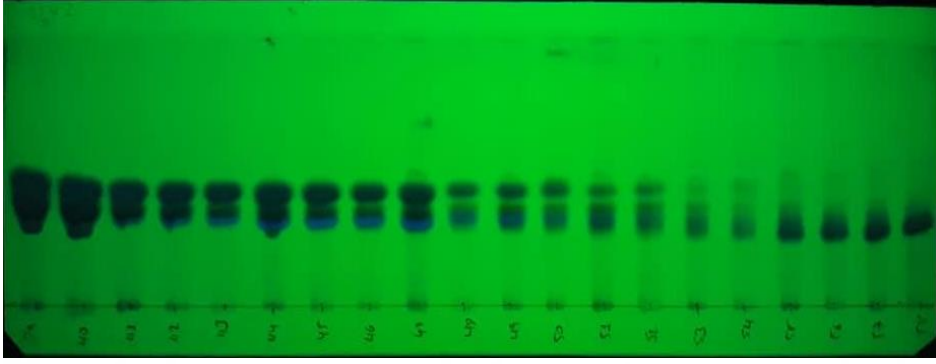
Diklorometanlı ekstrenin silikajel kolonda elüsyonundan elde edilen fraksiyonlar İTK plakları üzerinde *n*-hekzan:etilasetat (8:2), *n*-hekzan:etilasetat (7:3), *n*-hekzan:etilasetat (6:4) ve etilasetat:metanol:su (80:13,5:10) çözücü sistemleri ile analiz edildi. Diklorometanlı ekstreye ait kromatogramlar Şekil 3.3-3.10'da gösterilmiştir.



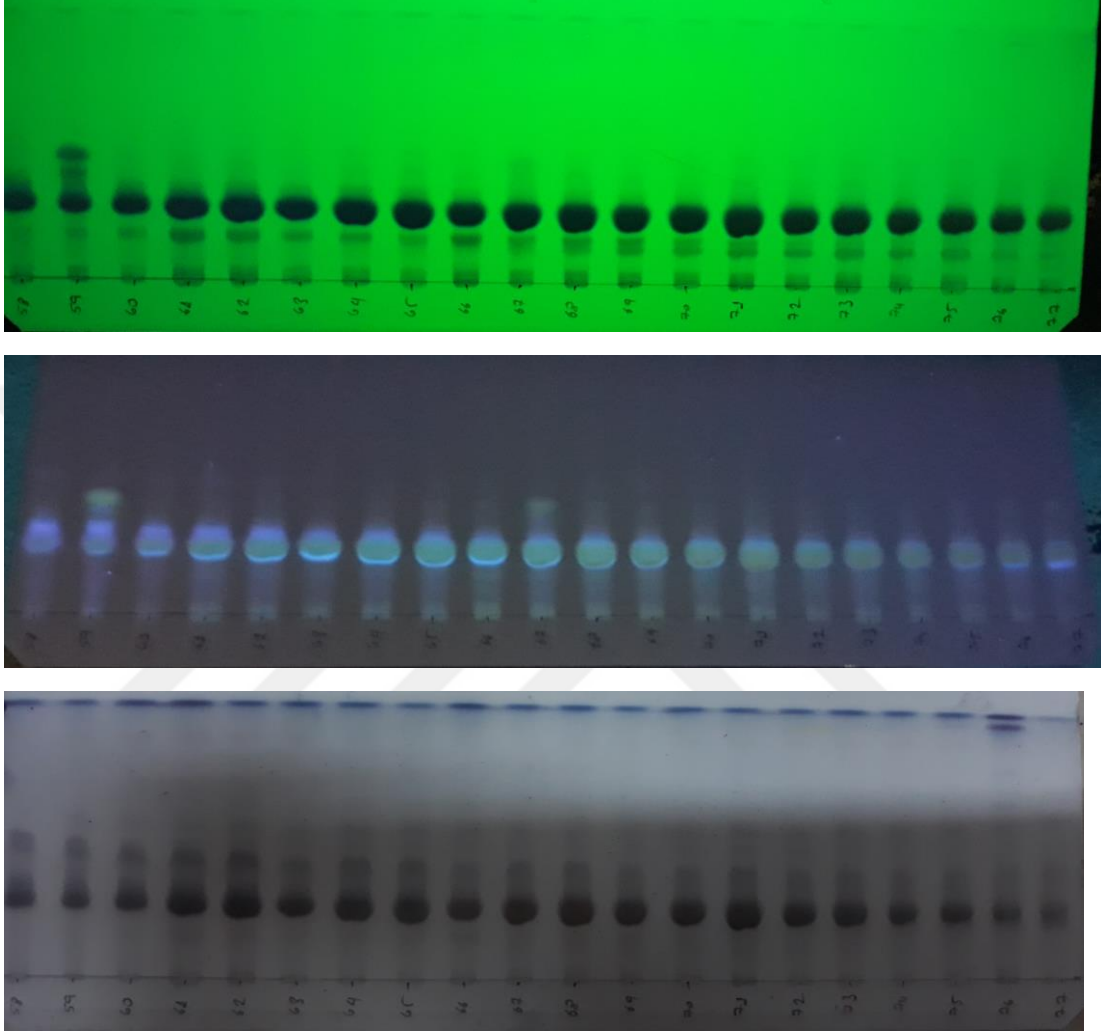
Şekil 3.3. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 1-20). Silikajel plaklar üzerinde *n*-hekzan:etilasetat (8:2) çözücü sistemiyle yürütülerek UV₂₅₄, UV₃₆₆ ışık altında ve H₂SO₄-vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonra.



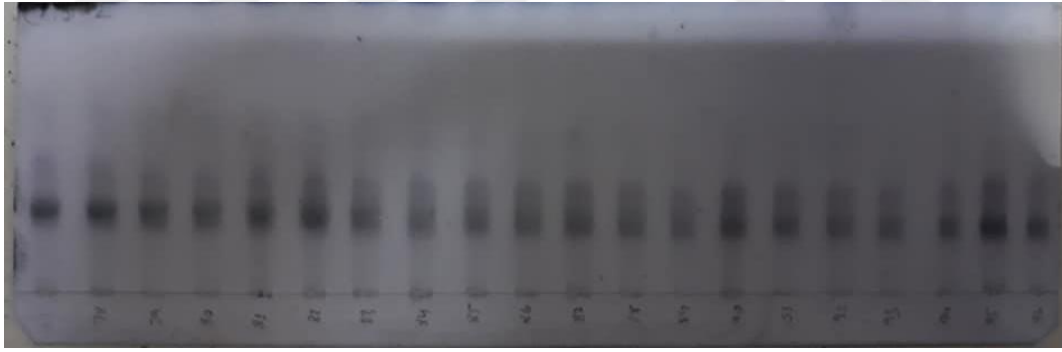
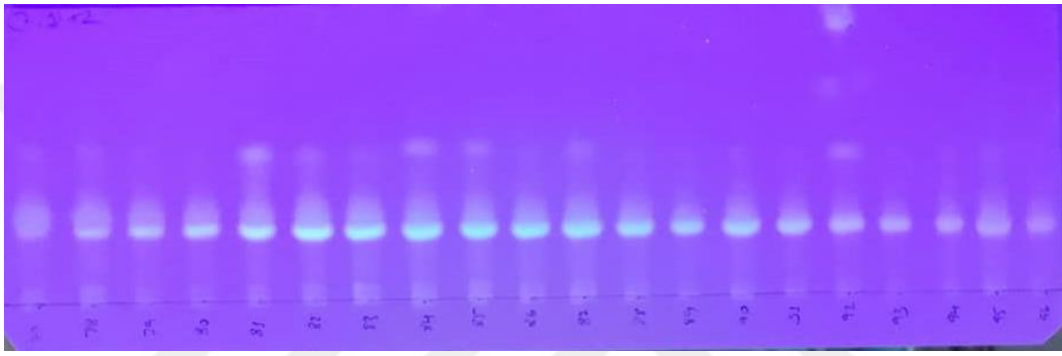
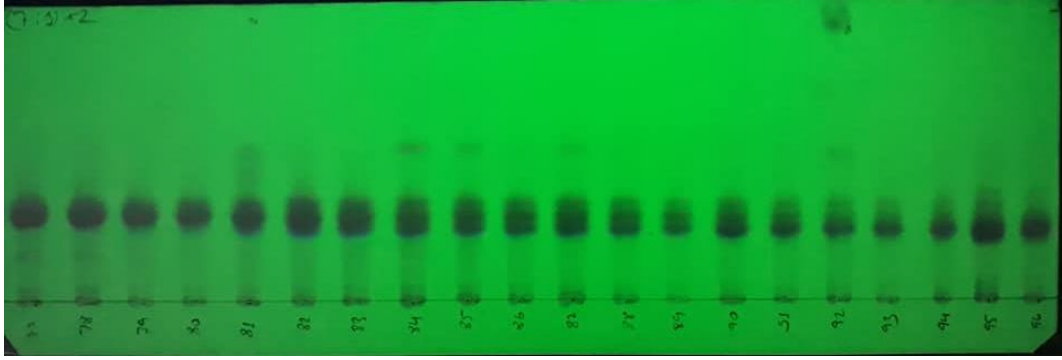
Şekil 3.4. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 20-39). Silikajel plaklar üzerinde *n*-hekzan:etilasetat (8:2) çözücü sistemiyle yürütülerek UV₂₅₄, UV₃₆₆ ışık altında ve H₂SO₄-vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonra



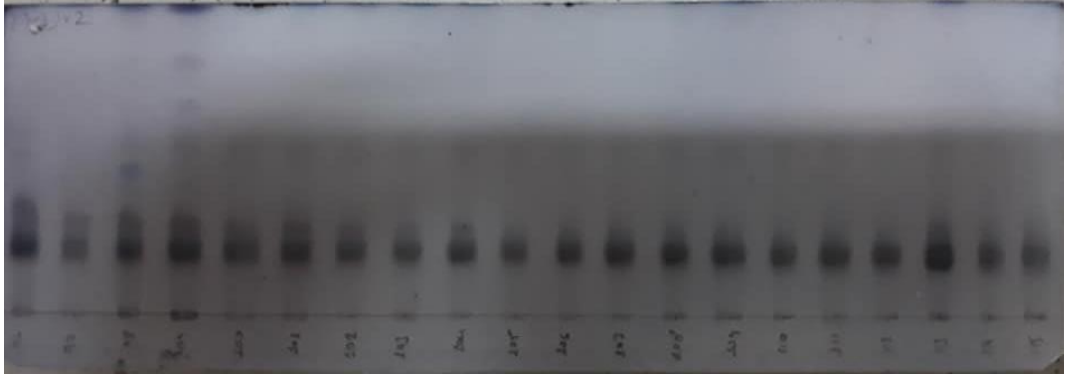
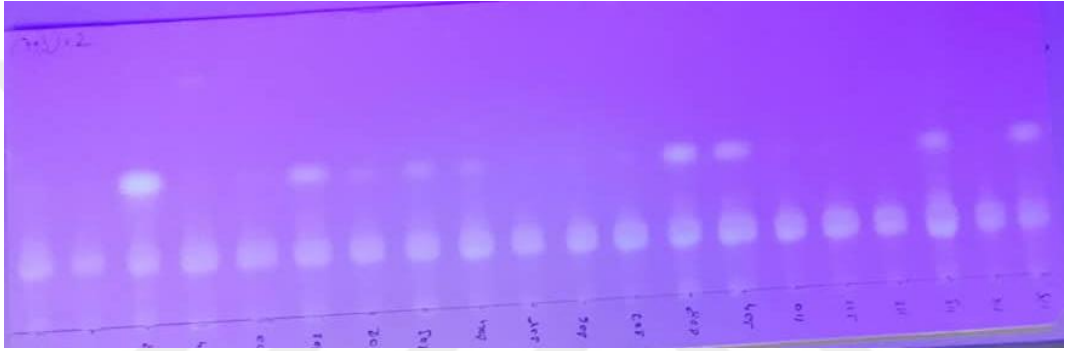
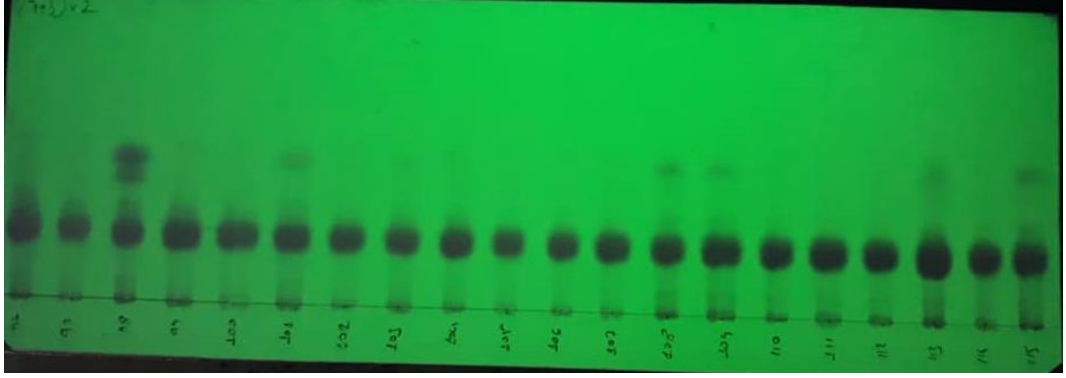
Şekil 3.5. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 39-58). Silikajel plaklar üzerinde *n*-hekzan:etilasetat (7:3) çözücü sistemiyle yürütülerek UV₂₅₄, UV₃₆₆ ışık altında ve H₂SO₄-vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonraki İTK kromatogramları



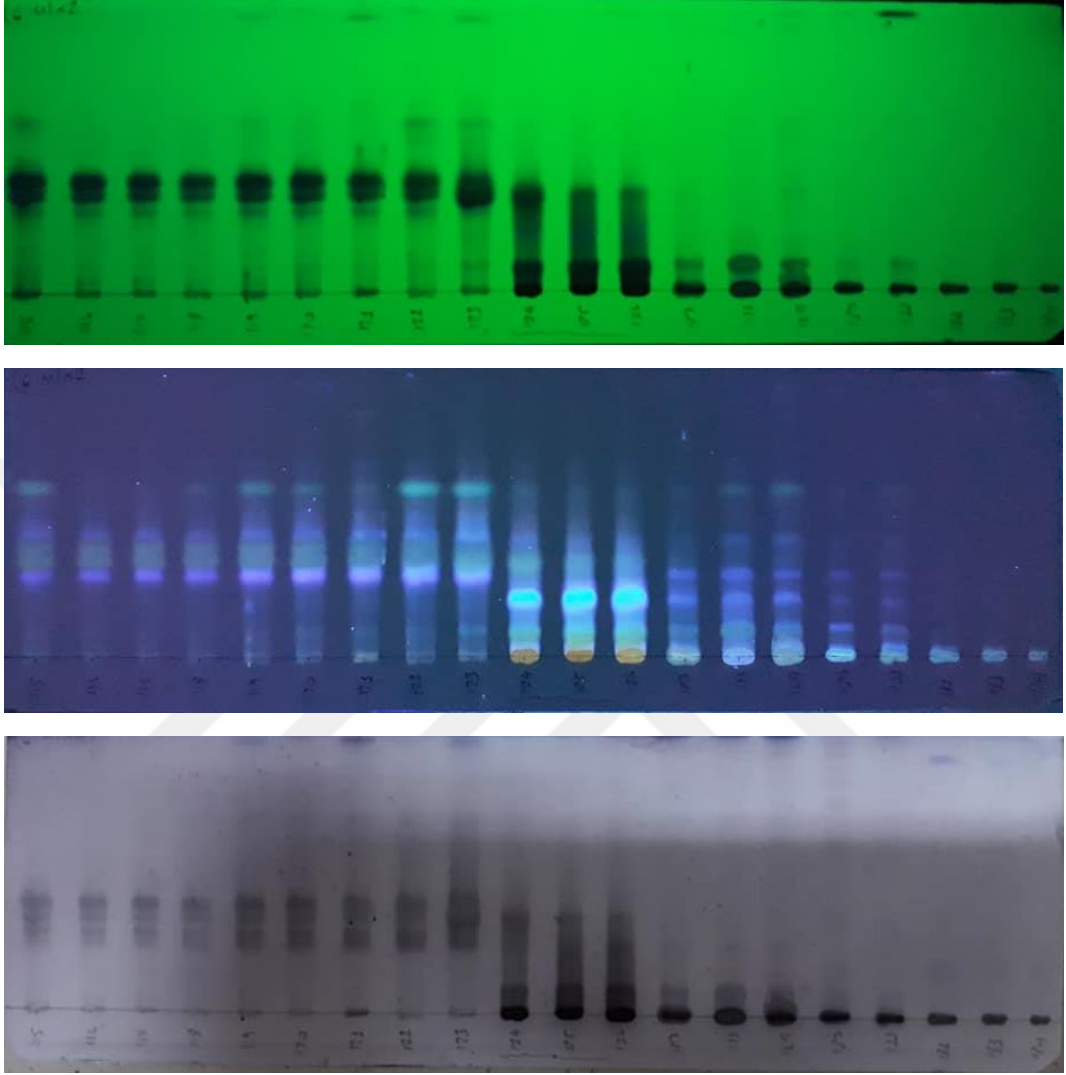
Şekil 3.6. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 58-77). Silikajel plaklar üzerinde *n*-hekzan:etilasetat (7:3) çözücü sistemiyle yürütülerek UV₂₅₄, UV₃₆₆ ışık altında ve H₂SO₄-vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonra



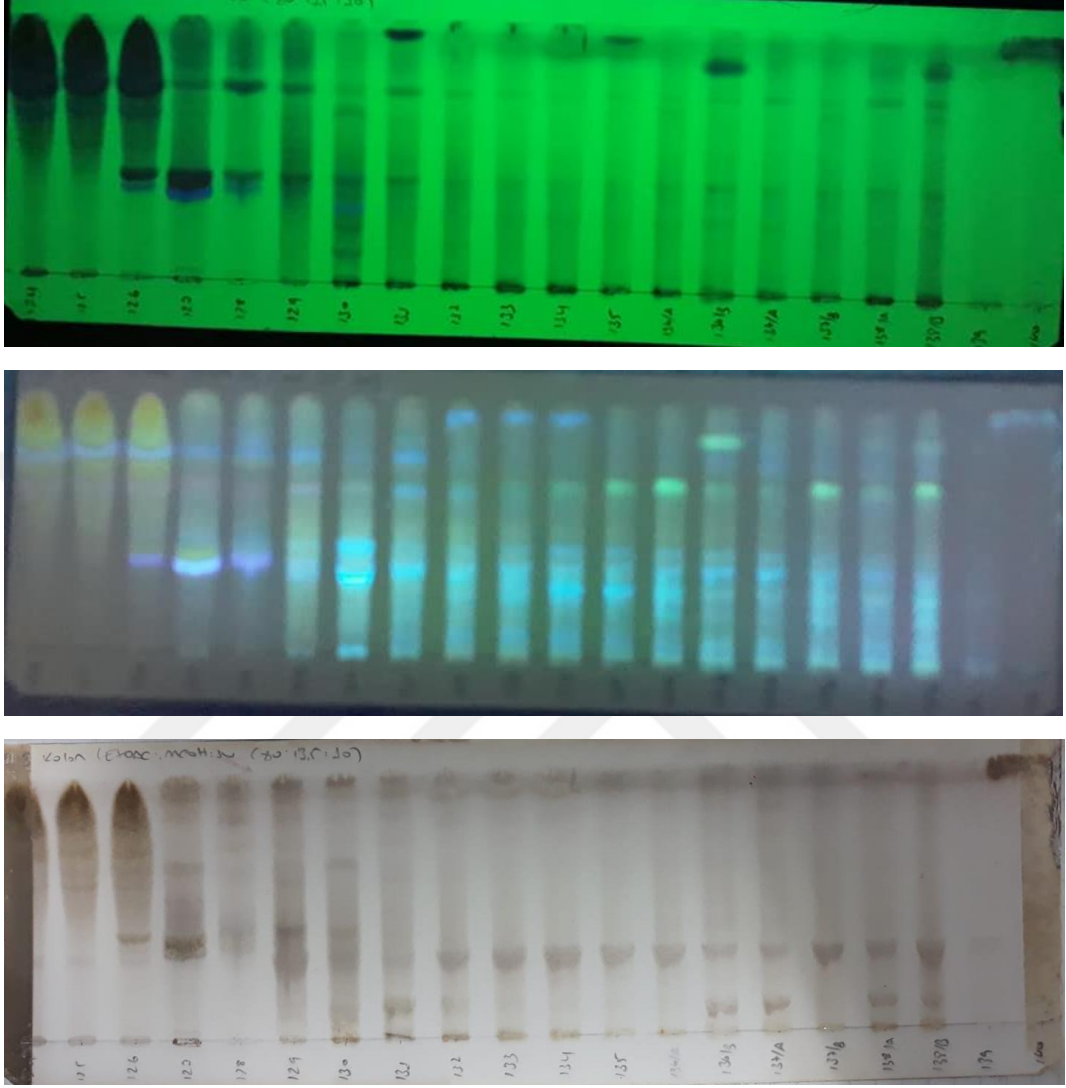
Şekil 3.7. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 77-96). Silikajel plaklar üzerinde *n*-hekzan:etilasetat (7:3) çözücü sistemiyle yürütülerek UV₂₅₄, UV₃₆₆ ışık altında ve H₂SO₄-vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonra.



Şekil 3.8. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 96-115). Silikajel plaklar üzerinde *n*-hekzan:etilasetat (7:3) çözücü sistemiyle yürütülerek UV₂₅₄, UV₃₆₆ ışık altında ve H₂SO₄-vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonra

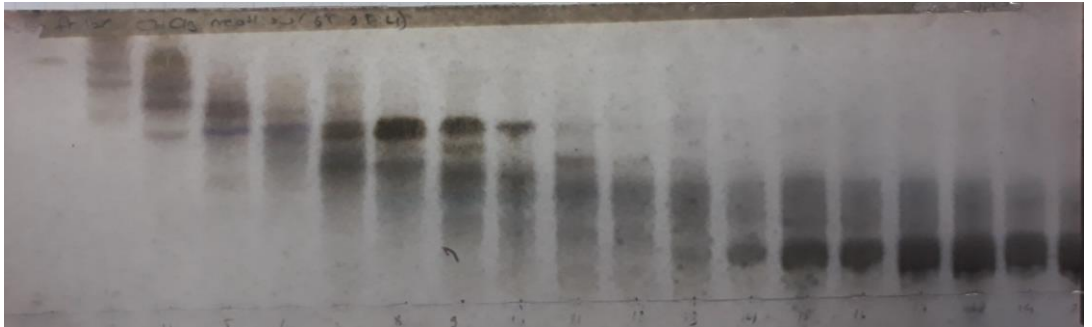
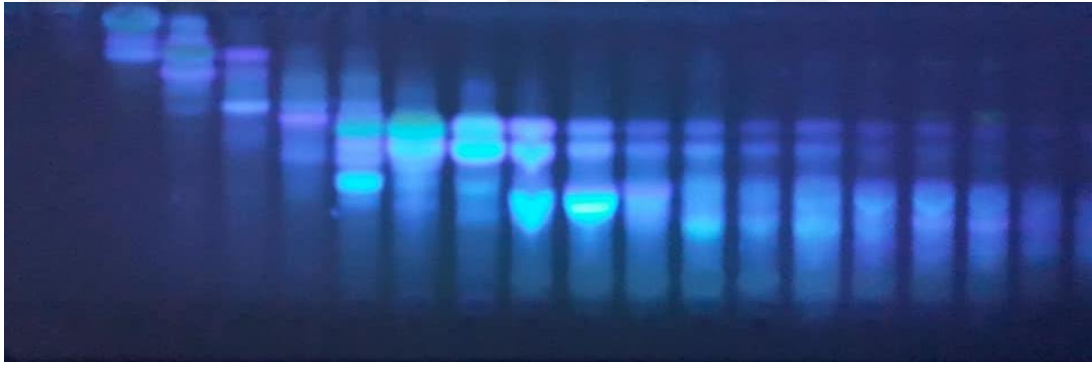
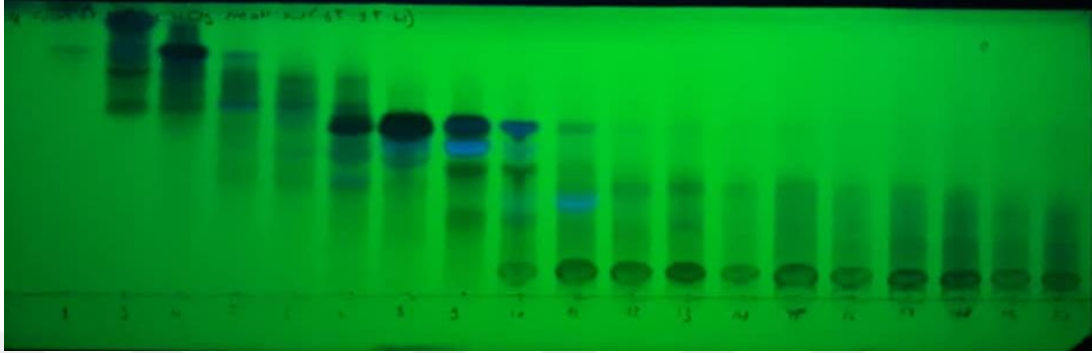


Şekil 3.9. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 115-134). Silikajel plaklar üzerinde *n*-hekzan:etilasetat (6:4) çözücü sistemiyle yürütülerek UV₂₅₄, UV₃₆₆ ışık altında ve H₂SO₄-vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonra

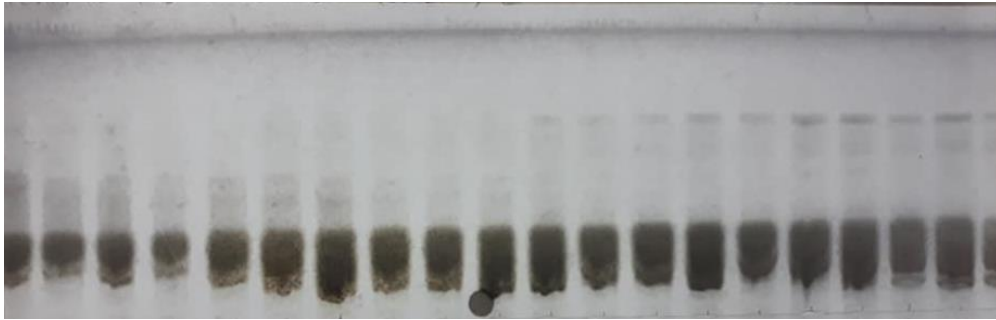
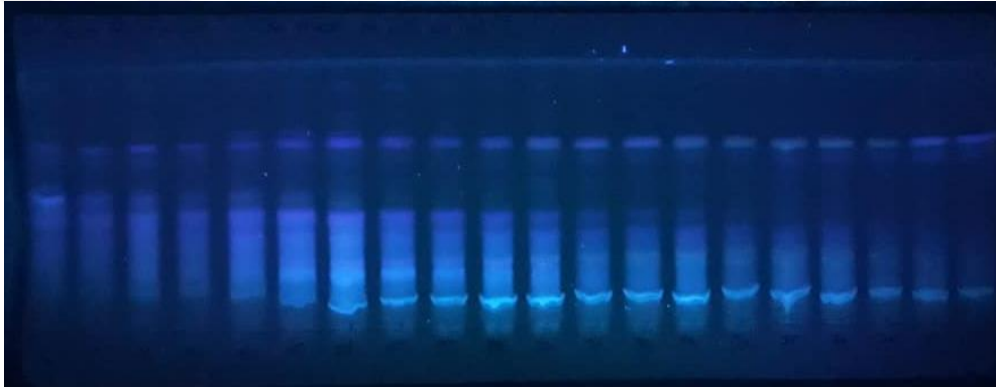
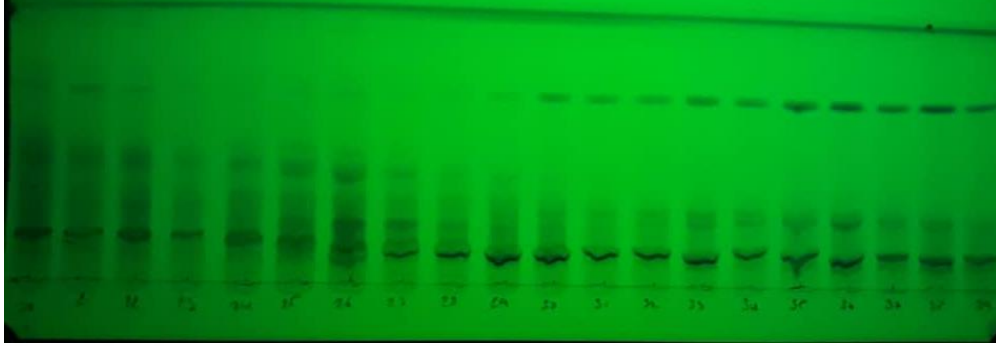


Şekil 3.10. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 124-140). Silikajel plaklar üzerinde etilasetat:metanol:su (80:13,5:10) çözücü sistemiyle yürütülerek UV₂₅₄, UV₃₆₆ ışık ve H₂SO₄-vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonra

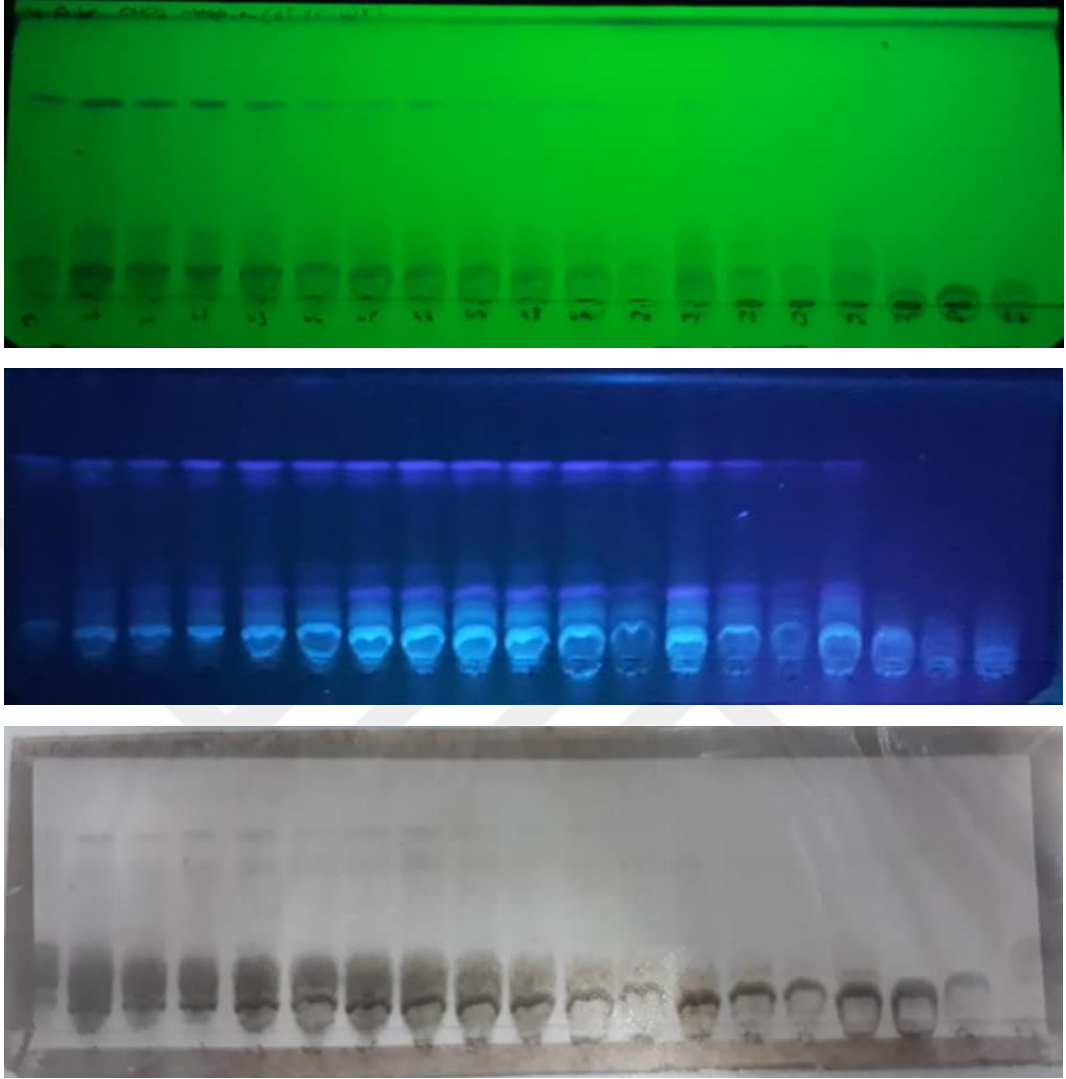
Metanollü ekstresinden elde edilen fraksiyonlar silikajel kaplı plaklar üzerinde kloroform:metanol:su (65:25:4) çözücü sisteminde yürütülerek incelendi. Kromatogramlar Şekil 3.11-3.13’de verilmiştir.



Şekil 3.11. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin metanollü ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 1-20). Silikajel plaklar üzerinde kloroform:metanol:su (65:25:4) çözücü sistemiyle yürütülerek UV₂₅₄, UV₃₆₆ ışık ve H₂SO₄-vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonra.

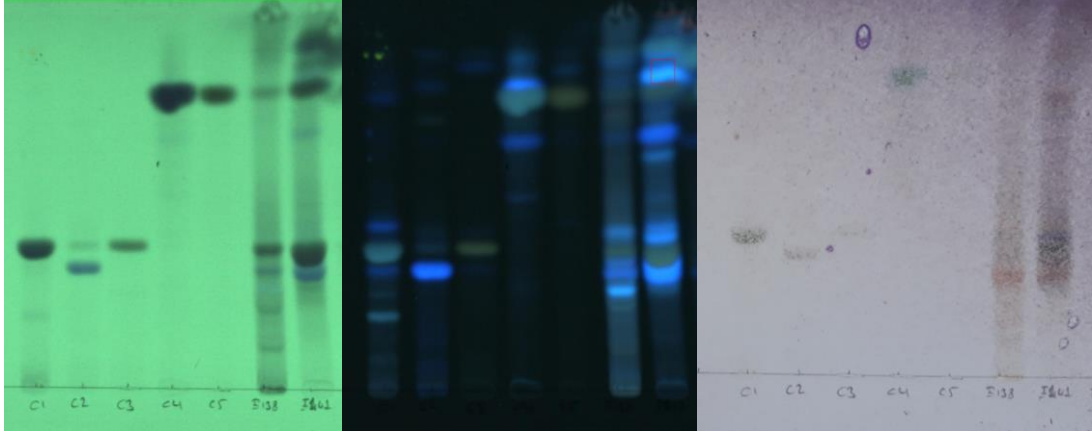


Şekil 3.12. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin metanollü ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 20-39). Silikajel plaklar üzerinde kloroform:metanol:su (65:25:4) çözücü sistemiyle yürütülerek UV₂₅₄, UV₃₆₆ ışık ve H₂SO₄-vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonra.



Şekil 3.13. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin metanollü ekstresinin kolon kromatografisiyle elde edilen fraksiyonlarının İTK kromatogramları (Fraksiyon 39-57). Silikajel plaklar üzerinde kloroform:metanol:su (65:25:4) çözücü sistemiyle yürütülerek UV₂₅₄, UV₃₆₆ ışık ve H₂SO₄-vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonra.

İzole edilen bileşikler ile bunları içeren fraksiyonlara ait İTK kromatogramları Şekil 3.14'te verilmiştir.



Şekil 3.14. İzole edilen bileşikler ile bunları içeren fraksiyonlara ait İTK kromatogramları. Sırasıyla, C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, diklorometanlı ekstrenin aktif fraksiyonu (127-140), metanollü ekstrenin aktif fraksiyonu, Silikajel plaklar üzerinde etilasetat:metanol:su (80:13,5:10) çözücü sistemiyle yürütülerek UV₂₅₄, UV₃₆₆ ışık ve H₂SO₄-vanilin reaktifi ile muamele edildikten sonraki İTK kromatogramları

3.1.2.2. Kolon Kromatografisi Uygulamalarına Ait Bulgular

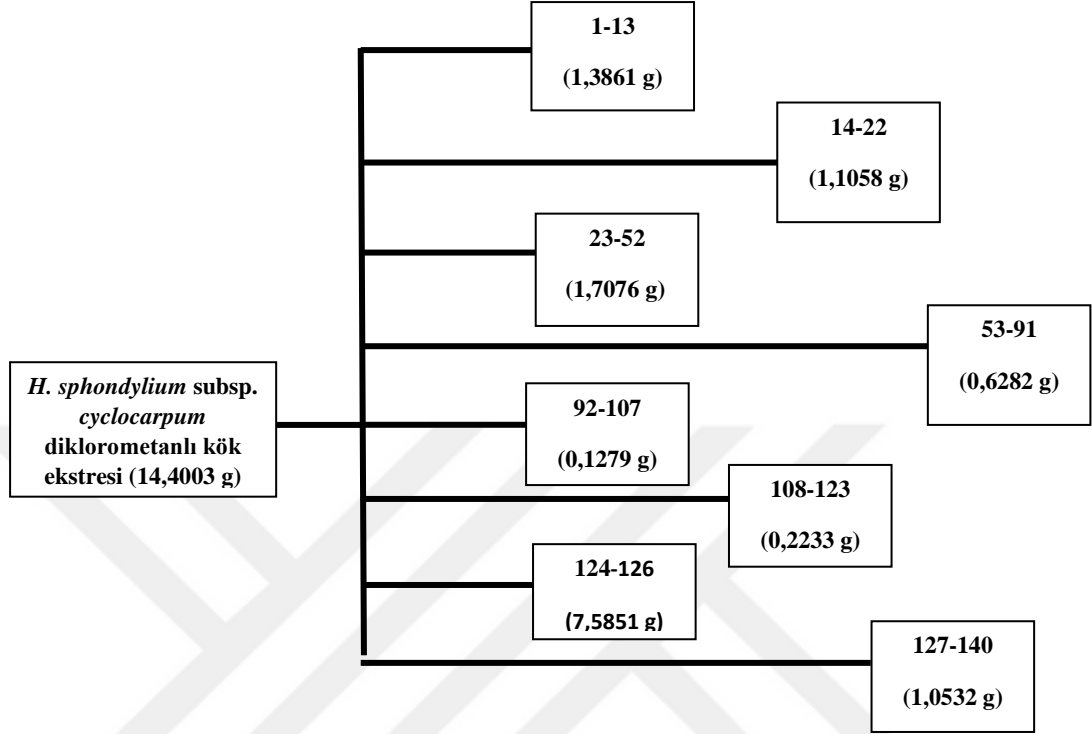
3.1.2.2.1. Diklorometanlı Ekstrenin Silikajel Kolon Uygulamalarına Ait Bulgular

H. sphondylium subsp. *cyclocarpum* köklerinden hazırlanan diklorometanlı ekstre 14,4003 g tartılarak kolona uygulandı. *n*-Hekzan:etilasetat (8:2), diklorometan:metanol (8:2) ve %100 metanol çözücü sistemleri ile elüe edilerek 140 fraksiyon toplandı. Fraksiyonların İTK ve YPSK analizleri sonucunda benzer içeriğe sahip olanlar birleştirilip tartıldı (Şekil 3.15).

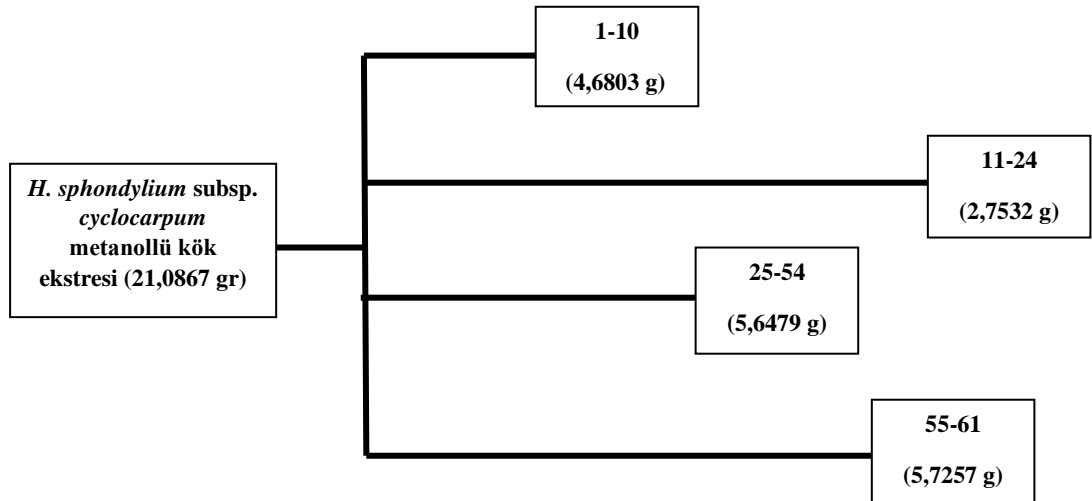
3.1.2.2.2. Metanollü Ekstrenin Silikajel Kolon Uygulamalarına Ait Bulgular

H. sphondylium subsp. *cyclocarpum* köklerinin metanollü ekstresi 21,0867 g olarak silikajel kolona uygulandı. etilasetat:metanol:su (80:13,5:10) ve % metanol ile

61 fraksiyon toplandı. Fraksiyonların İTK ve YPSK kromatogramları incelenerek benzer fraksiyonlar birleştirildi ve tartıldı (Şekil 3.16).



Şekil 3.15. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* diklorometanlı kök ekstresinin silikajel kolon uygulamaları sonucu elde edilen fraksiyonlar

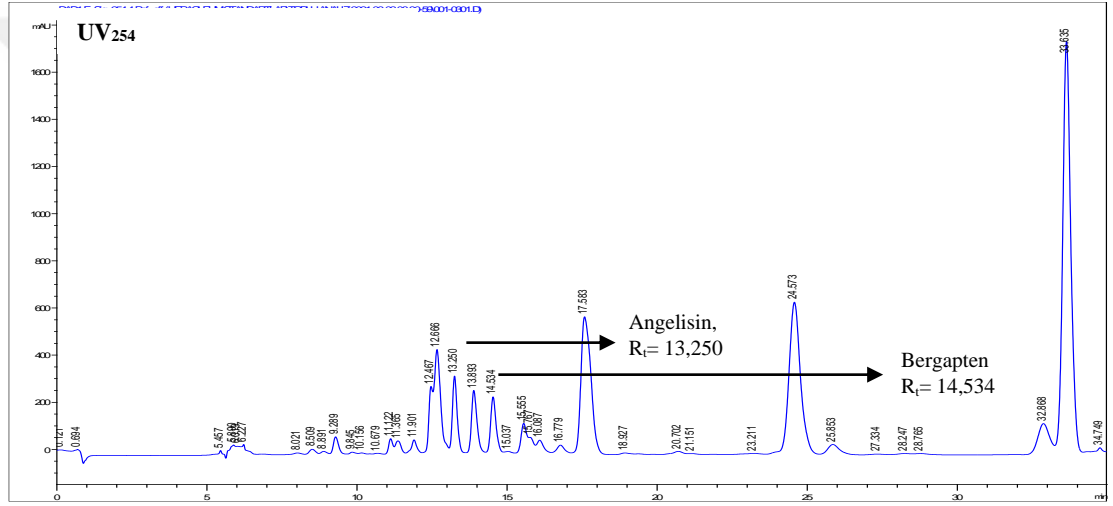


Şekil 3.16. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* metanollü kök ekstresinin silikajel kolon uygulamaları sonucu elde edilen fraksiyonlar

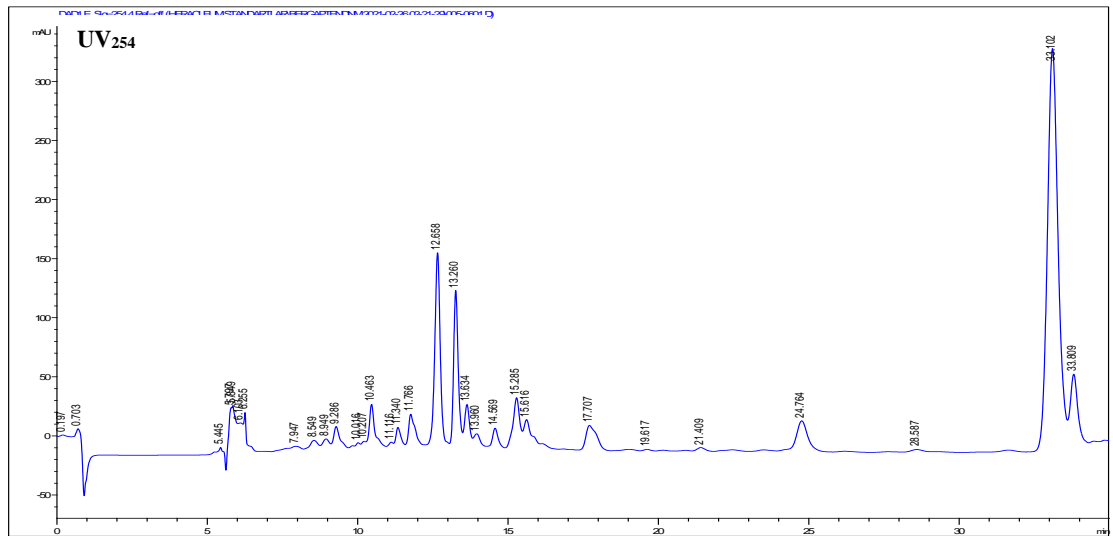
3.1.2.3. Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi Uygulamalarına Ait Bulgular

3.1.2.3.1. Analitik Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi Uygulamalarına Ait Bulgular

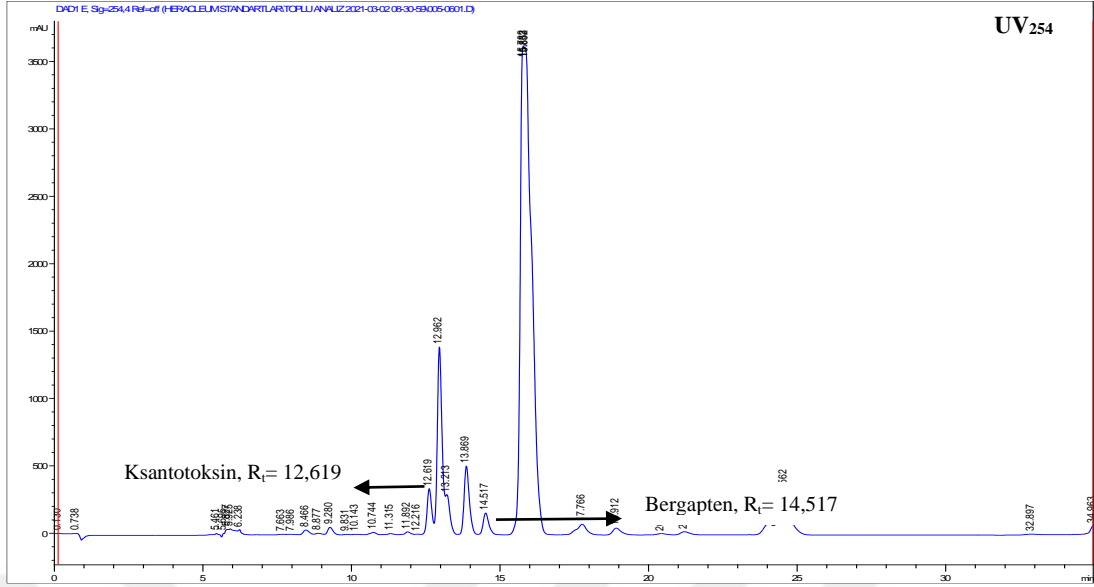
Diklorometanlı ekstrelerin YPSK kromatogramları ile tespit edilen maddelerin retansiyon zamanları Şekil 3.17-3.24'te verilmiştir.



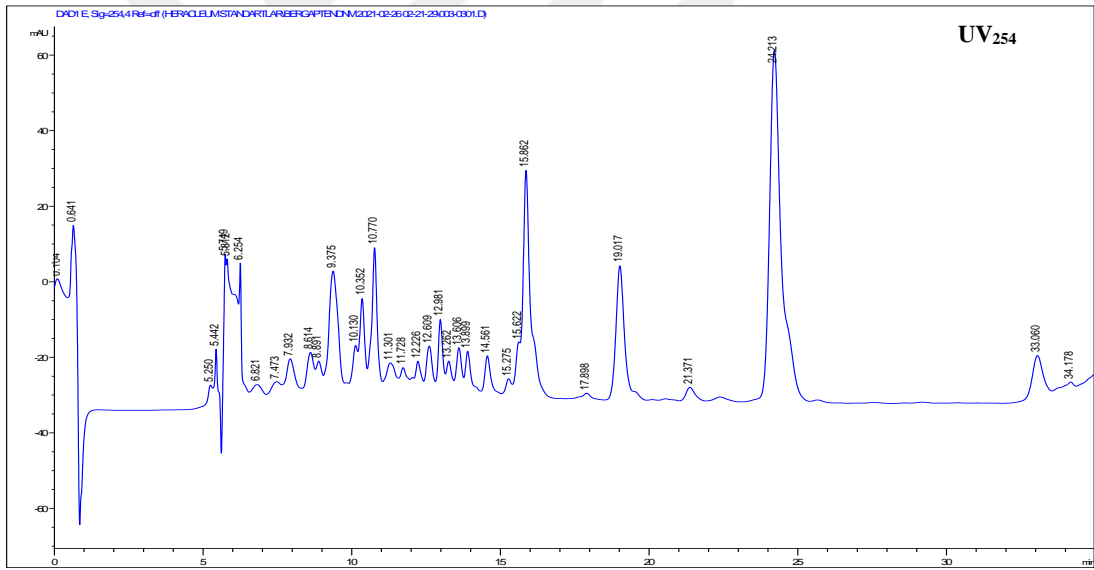
Şekil 3.17. *H. paphlagonicum* diklorometanlı kök ekstresine ait YPSK kromatogramı



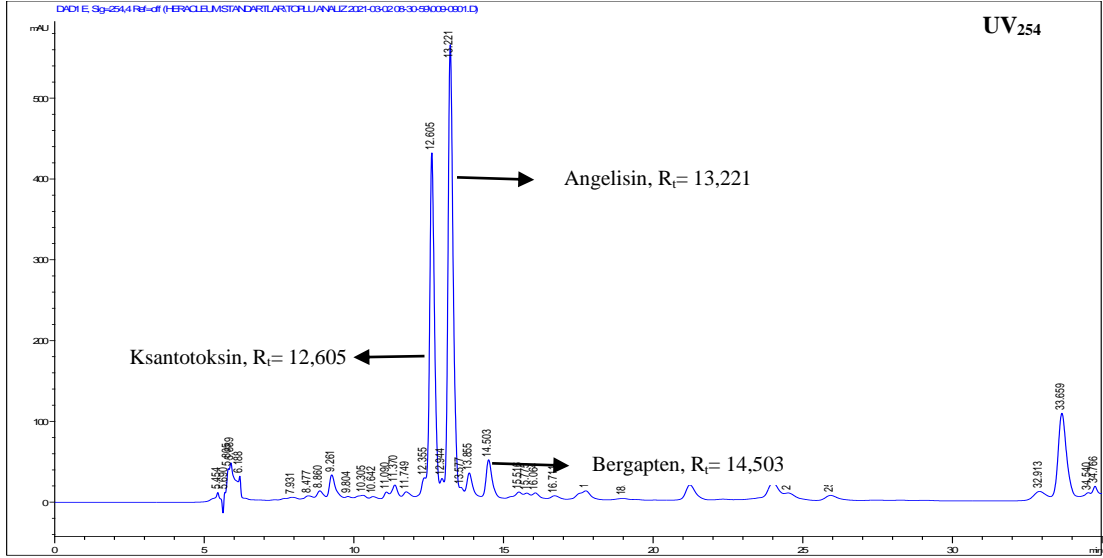
Şekil 3.18. *H. paphlagonicum* diklorometanlı toprak üstü ekstresine ait YPSK kromatogramı



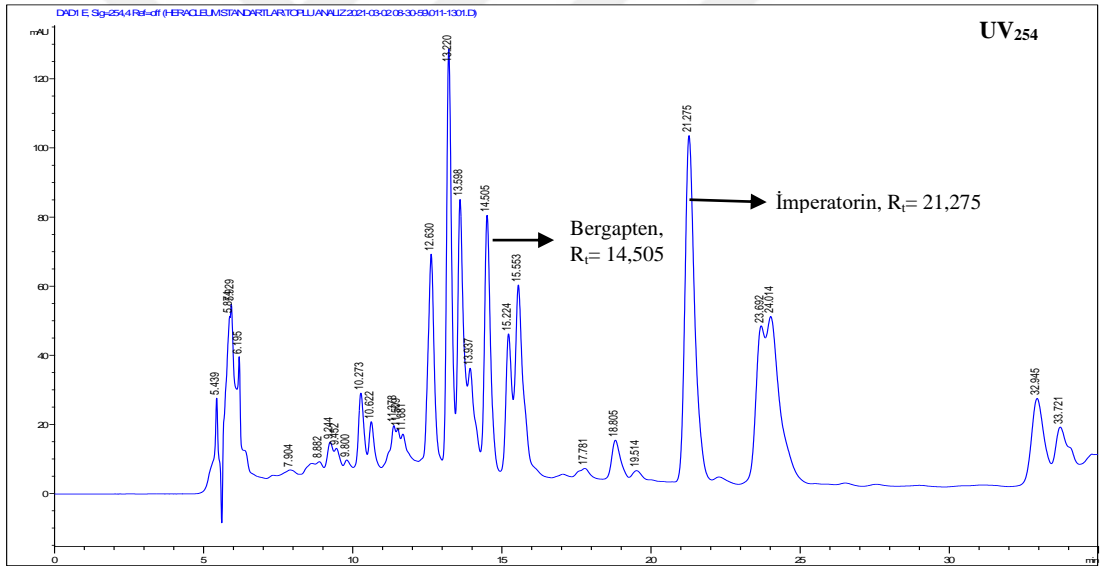
Şekil 3.19. *H. sphondylium* subsp. *ternatum* diklorometanlı kök ekstresine ait YPSK kromatogramı



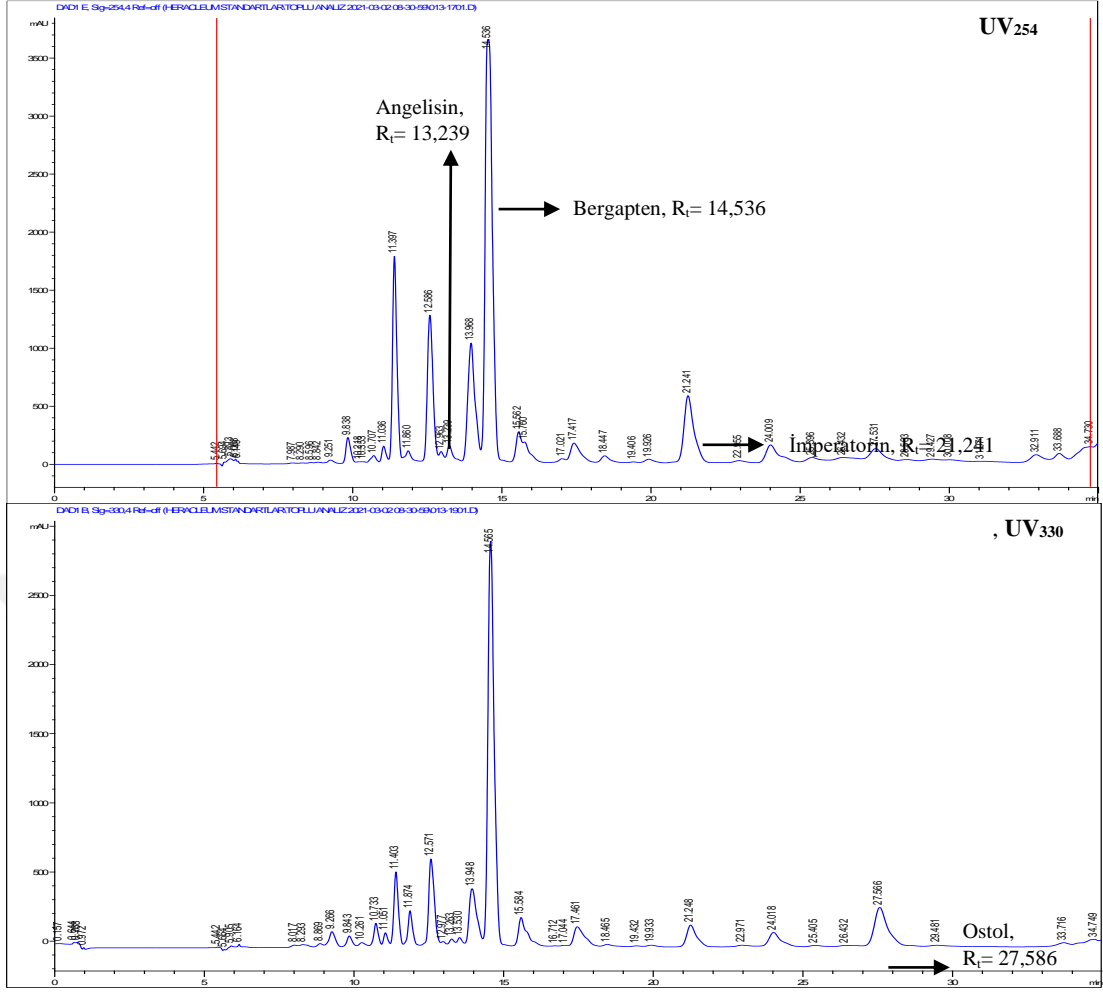
Şekil 3.20. *H. sphondylium* subsp. *ternatum* diklorometanlı toprak üstü ekstresine ait YPSK kromatogramı



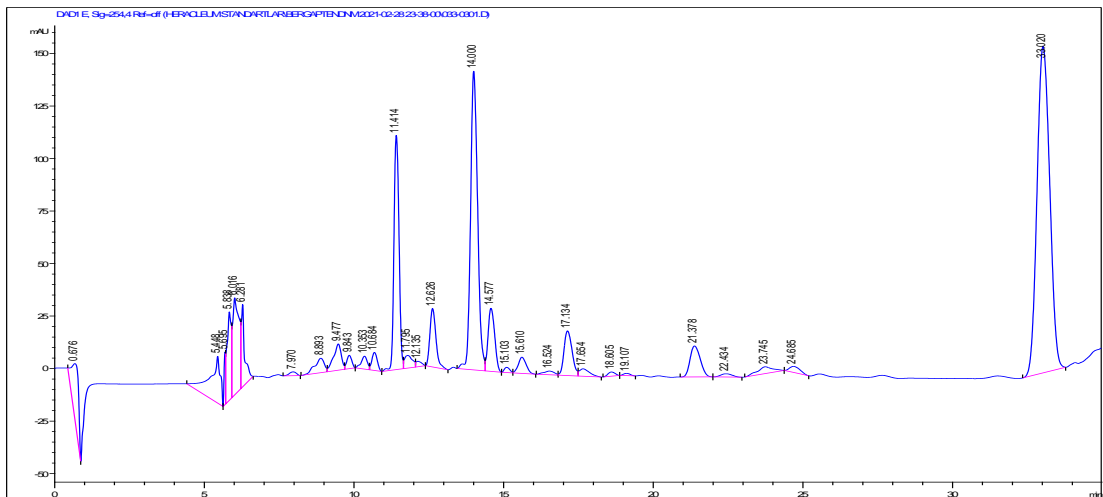
Şekil 3.21. *H. sphondylium subsp. montanum* diklorometanlı kök ekstresine ait YPSK kromatogramı



Şekil 3.22. *H. sphondylium subsp. montanum* diklorometanlı toprak üstü ekstresine ait YPSK kromatogramı

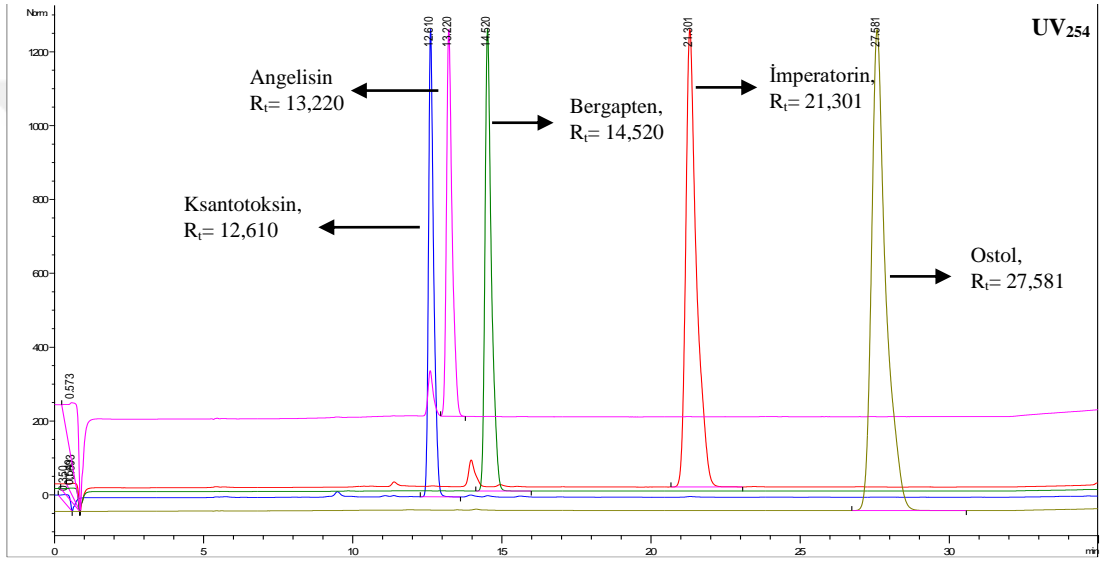


Şekil 3.23. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* diklorometanlı kök ekstresine ait YPSK kromatogramı



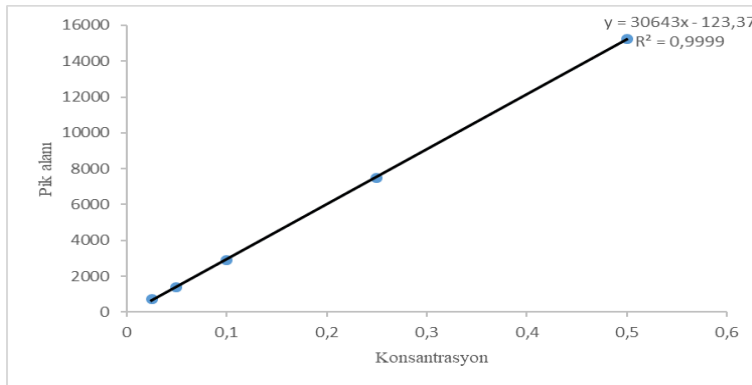
Şekil 3.24. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* diklorometanlı toprak üstü ekstresine ait YPSK kromatogramı

H. paphlagonicum köklerinin diklorometanlı ekstresinde angelisin ve bergapten; *H. sphondylium* subsp. *ternatum* köklerinin diklorometanlı ekstresinde ksantotoksin ve bergapten; *H. sphondylium* subsp. *montanum* köklerinin diklorometanlı ekstresinde ksantotoksin, angelisin ve bergapten; *H. sphondylium* subsp. *montanum* toprak üstü kısımlarının diklorometanlı ekstresinde imperatorin ve bergapten; *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinde imperatorin, angelisin, bergapten ve ostol tespit edildi ve kantitatif YPSK analizleri yapıldı. Tespit edilen maddelere ait YPSK kromatogramı Şekil 3.25'te verilmiştir.

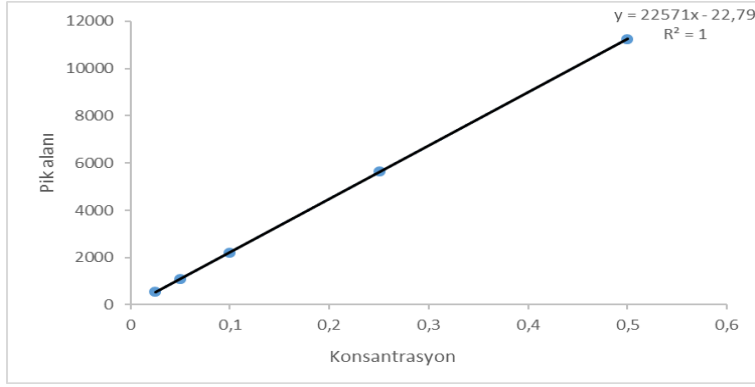


Şekil 3.25. *Heracleum* ekstrelerinde tespit edilen kumarinlerin YPSK kromatogramları

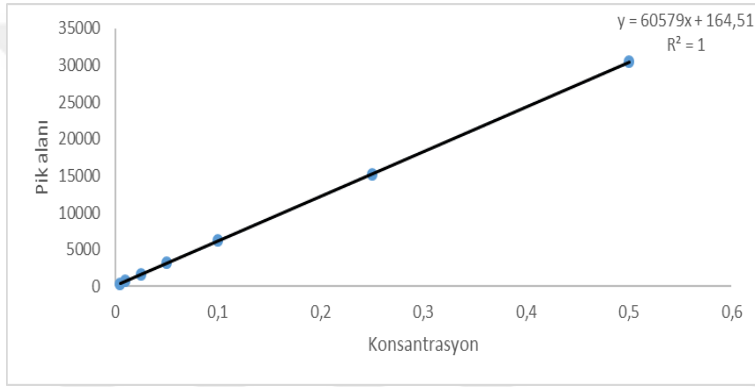
Tespit edilen kumarin türevlerine ait kalibrasyon grafikleri ve denklemleri Şekil 3.26-3.30'da verilmiştir.



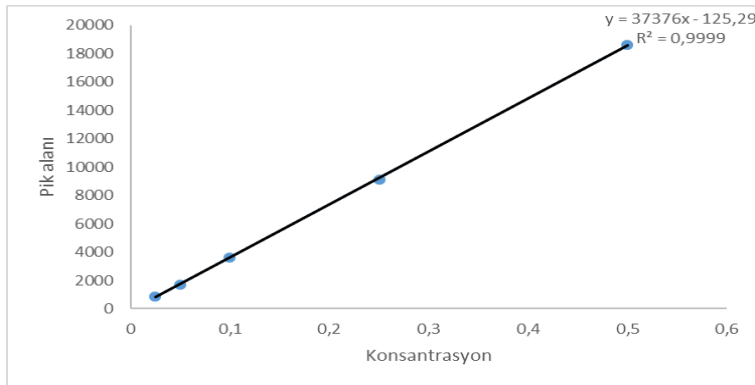
Şekil 3.26. Ksantotoksin kalibrasyon grafiği ve denklemi



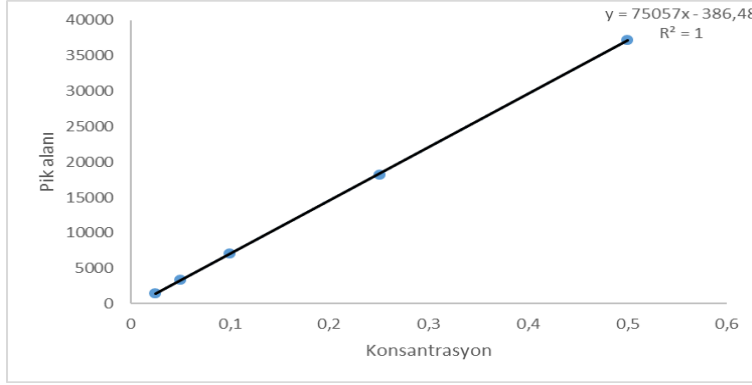
Şekil 3.27. Angelisin kalibrasyon grafiği ve denklemi



Şekil 3.28. Bergapten kalibrasyon grafiği ve denklemi



Şekil 3.29. İmperatorin kalibrasyon grafiği ve denklemi



Şekil 3.30. Ostol kalibrasyon grafiği ve denklemi

Ekstrelerde maddelere ait pik alanları kalibrasyon denklemlerinde yerine konularak her bir ekstredeki maddelerin miktarı hesaplandı. Madde miktarları ile maddelerin LOD ve LOQ değerleri Çizelge 3.2’de verilmiştir.

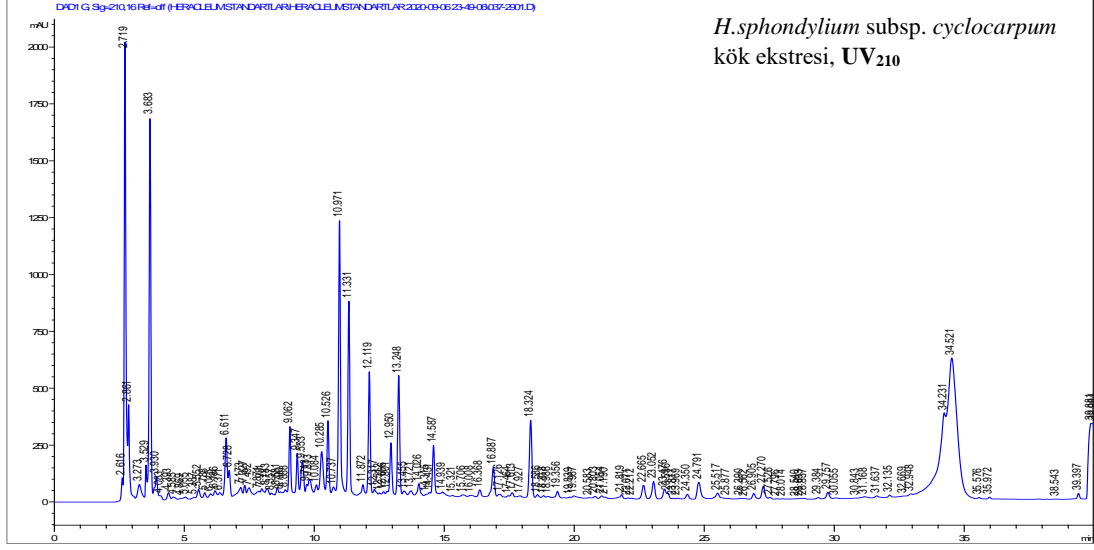
Çizelge 3.2. *Heracleum* türlerinde YPSK ile tespit edilen kumarin miktarları

	Bitki kısımlarındaki madde miktarları (% mg/gr)				
	Ksantotoksin	Angelisin	Bergapten	İmperatorin	Ostol
HPK	-	0,0399±0,0001	0,0125±0,0001	-	-
HSTK	0,0361±0,0001	-	0,0089±0,0000	-	-
HSMK	0,0586±0,0001	0,0380±0,0006	0,0010±0,0000	-	-
HSMT	-	-	0,0047±0,0000	0,0238±0,0000	-
HSCK	-	0,0218±0,0001	0,4982±0,0015	0,1411±0,0093	0,0522±0,0006
LOD	0,00079	0,00079	0,00044	0,00022	0,00559
LOQ	0,0024	0,0024	0,00147	0,00075	0,01863

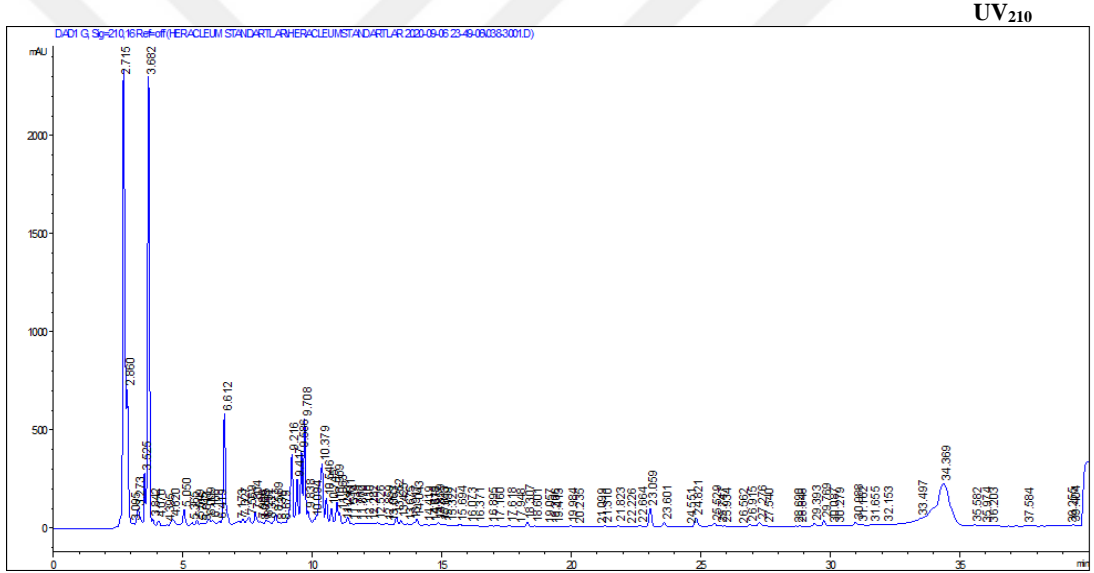
HPK: *H. paphlagicum* kök, HSTK: *H. sphondylium* subsp. *ternatum* kök, HSMK: *H. sphondylium* subsp. *montanum* kök, HSMT: *H. sphondylium* subsp. *montanum* toprak üstü, HSCK: *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* kök

Diklorometanlı ekstrelerin kumarin içerikleri incelendiğinde ksantotoksin, angelisin, bergapten, imperatorin ve ostol varlığı görüldü. En yüksek bergapten ve imperatorin içeriği *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinde (%0,49 mg/g ve %0,14 mg/g) tespit edildi. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerindeki ostol oranı %0,05 mg/g olarak bulundu. *H. sphondylium* subsp. *montanum* kökleri en yüksek ksantotoksin içeriğine (%0,06 mg/g), *H. paphlagicum* kökleri ise en yüksek angelisin içeriğine (%0,04) sahip ekstreler olarak saptandı.

Metanollü ekstrelerin YPSK kromatogramları Şekil 3.31-3.38’de verilmiştir. Analizi yapılan flavonoit ve fenolik asit türevlerine test edilen ekstrelerde rastlanmadı.

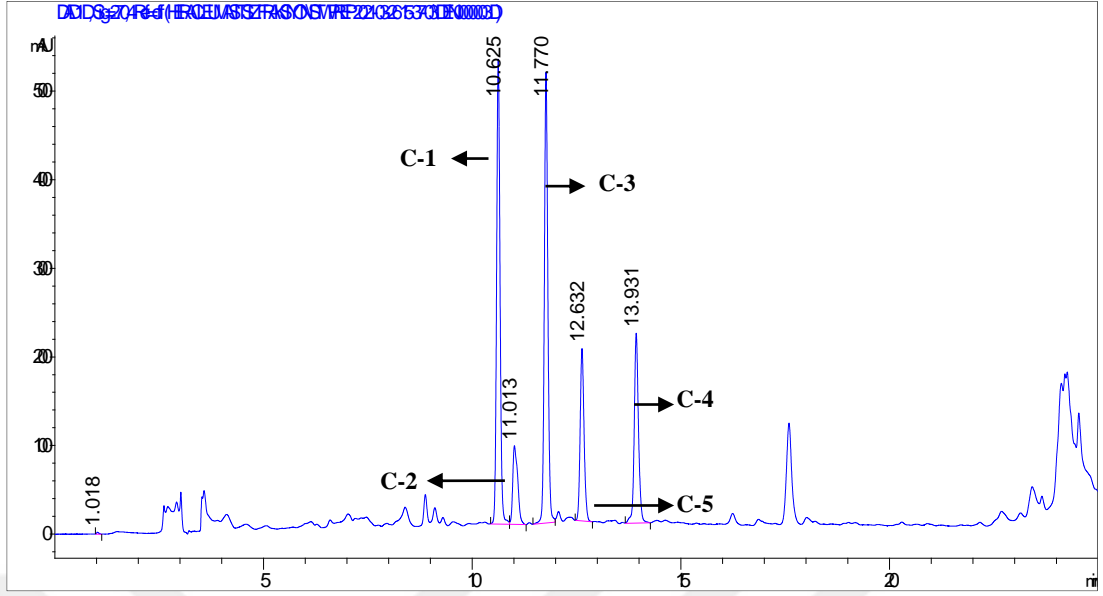


Şekil 3.37. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* metanollü kök ekstresine ait YPSK kromatogramı

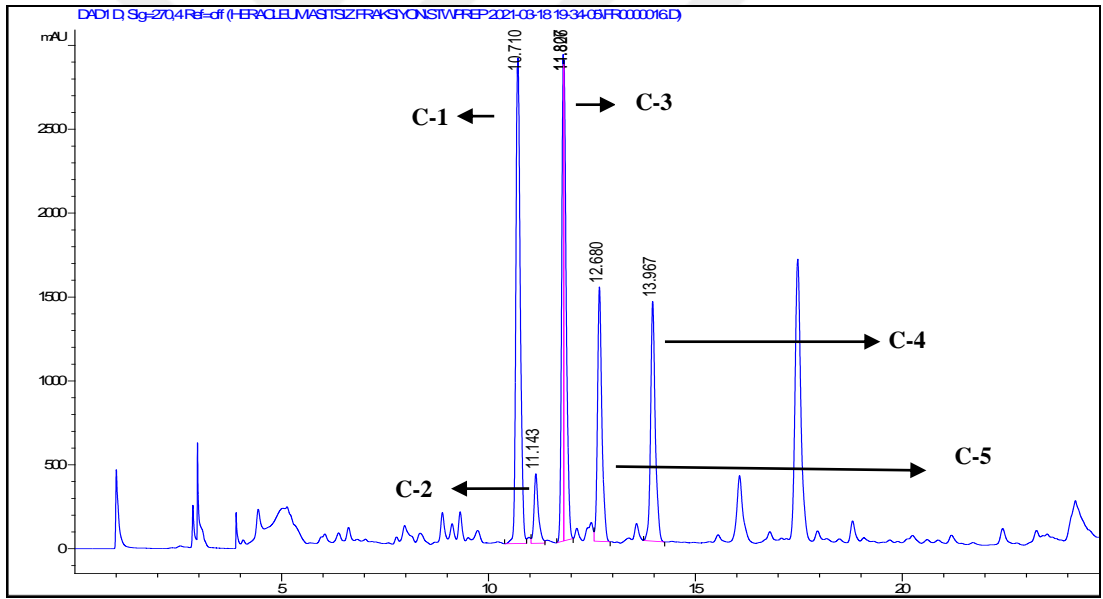


Şekil 3.38. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* metanollü toprak üstü ekstresine ait YPSK kromatogramı

Diklorometanlı ekstrenin en yüksek aktiviteye sahip 127-140 numaralı fraksiyonuna ait YPSK kromatogramı Şekil 3.39’da, metanollü ekstrenin aktivitesi en yüksek fraksiyon grubu 1-10 numaralı fraksiyona ait YPSK kromatogramı Şekil 3.40’ta verilmiştir. Kromatogramlarda ayrıca izole edilen bileşikler gösterilmiştir. İki fraksiyondan izole edilen bileşiklerin her iki fraksiyonda da bulunduğu tespit edilmiştir.

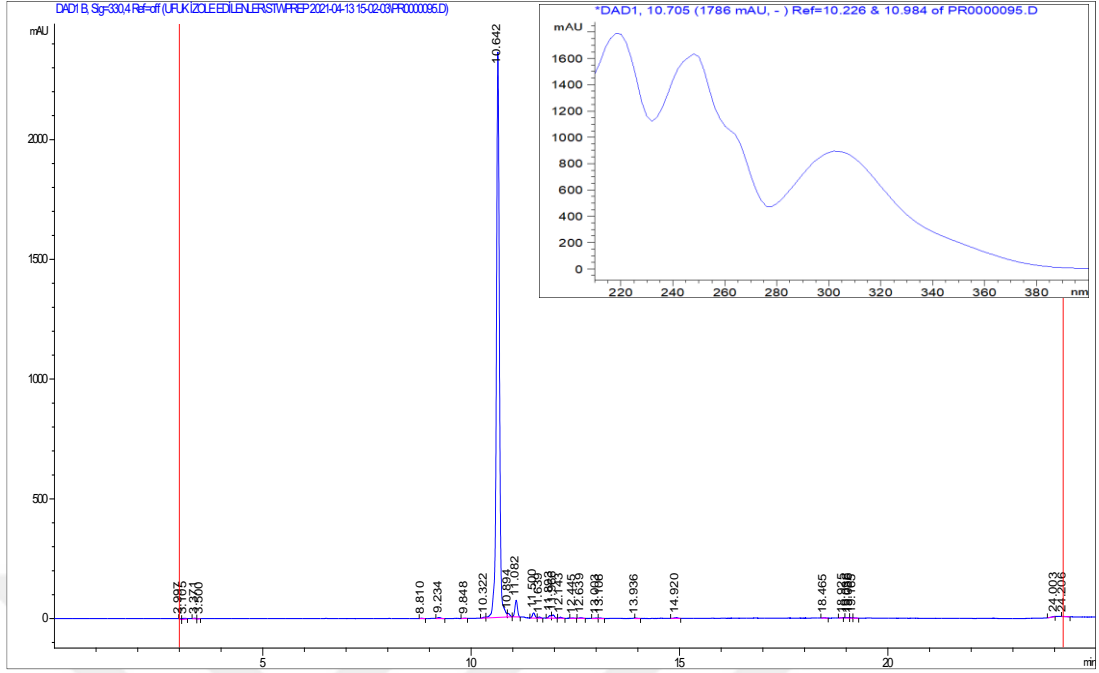


Şekil 3.39. Diklorometanlı ekstrenin 127-140 numaralı fraksiyonuna ait YPSK kromatogramı

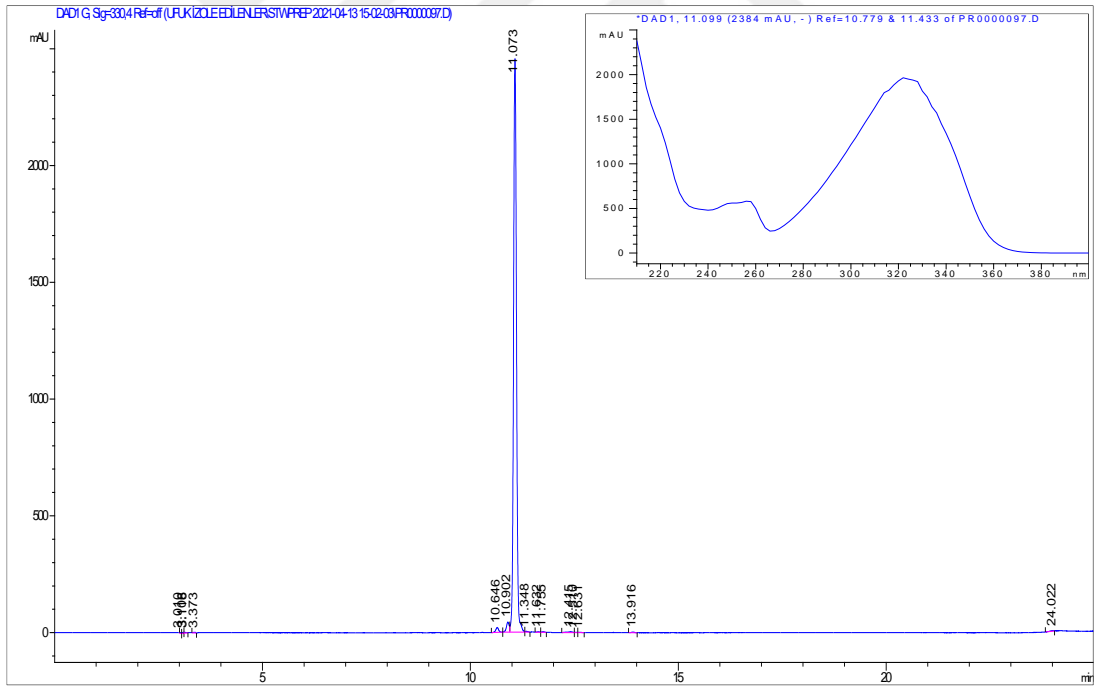


Şekil 3.40. Metanollü ekstrenin 1-10 numaralı fraksiyonuna ait YPSK kromatogramı

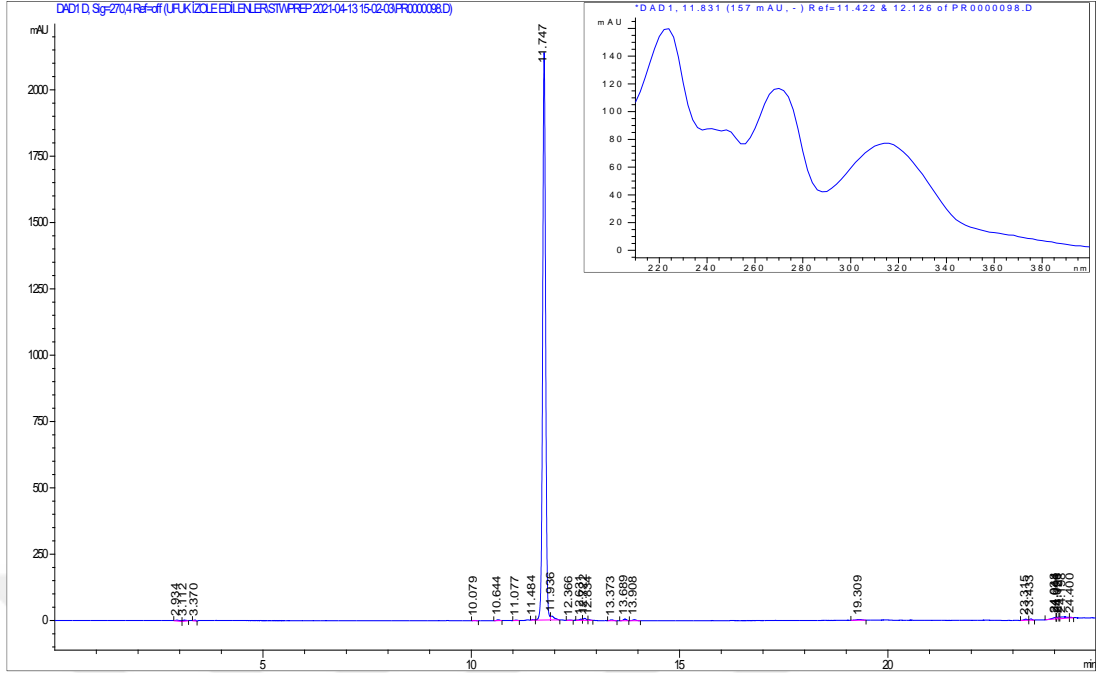
İzole edilen maddelerin YPSK kromatogramları ile UV spektrumları Şekil 3.41-3.45'te gösterilmiştir.



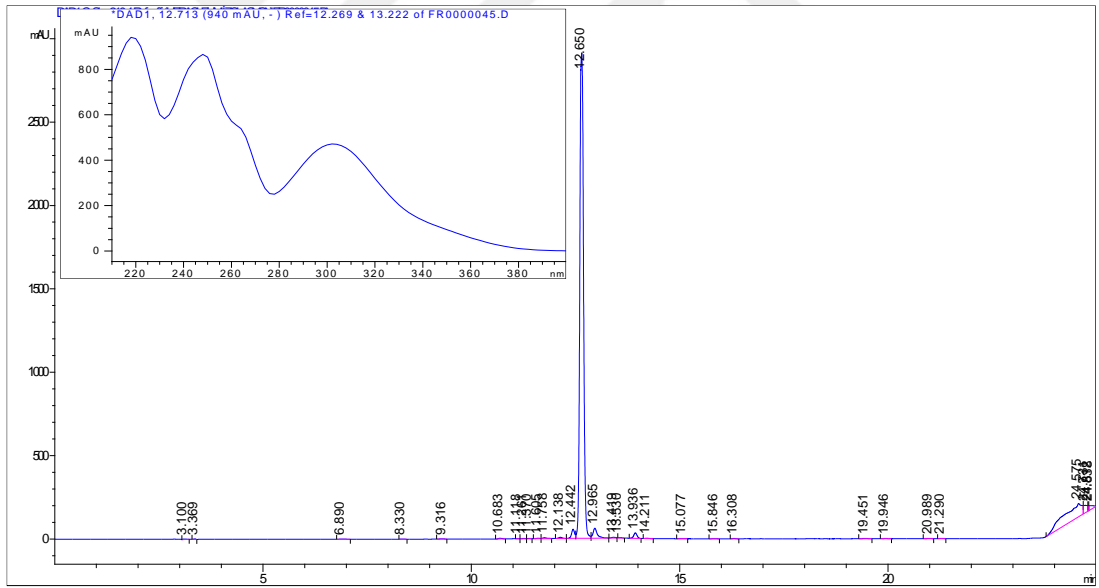
Şekil 3.41. C-1 bileşiğine ait YPSK kromatogramı ve UV spektrumu



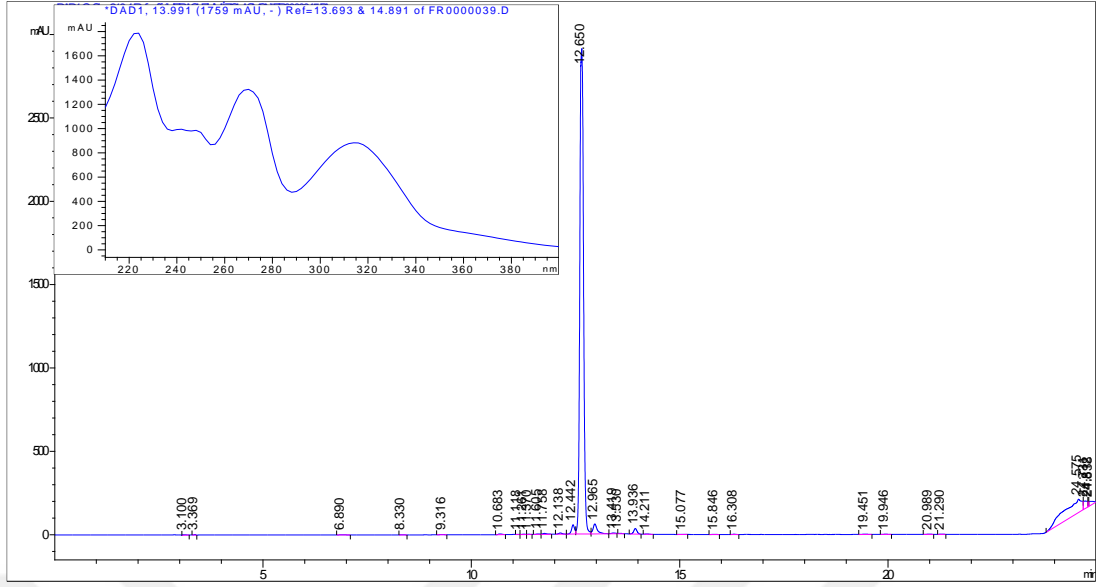
Şekil 3.42. C-2 bileşiğine ait YPSK kromatogramı ve UV spektrumu



Şekil 3.43. C-3 bileşiğine ait YPSK kromatogramı ve UV spektrumu



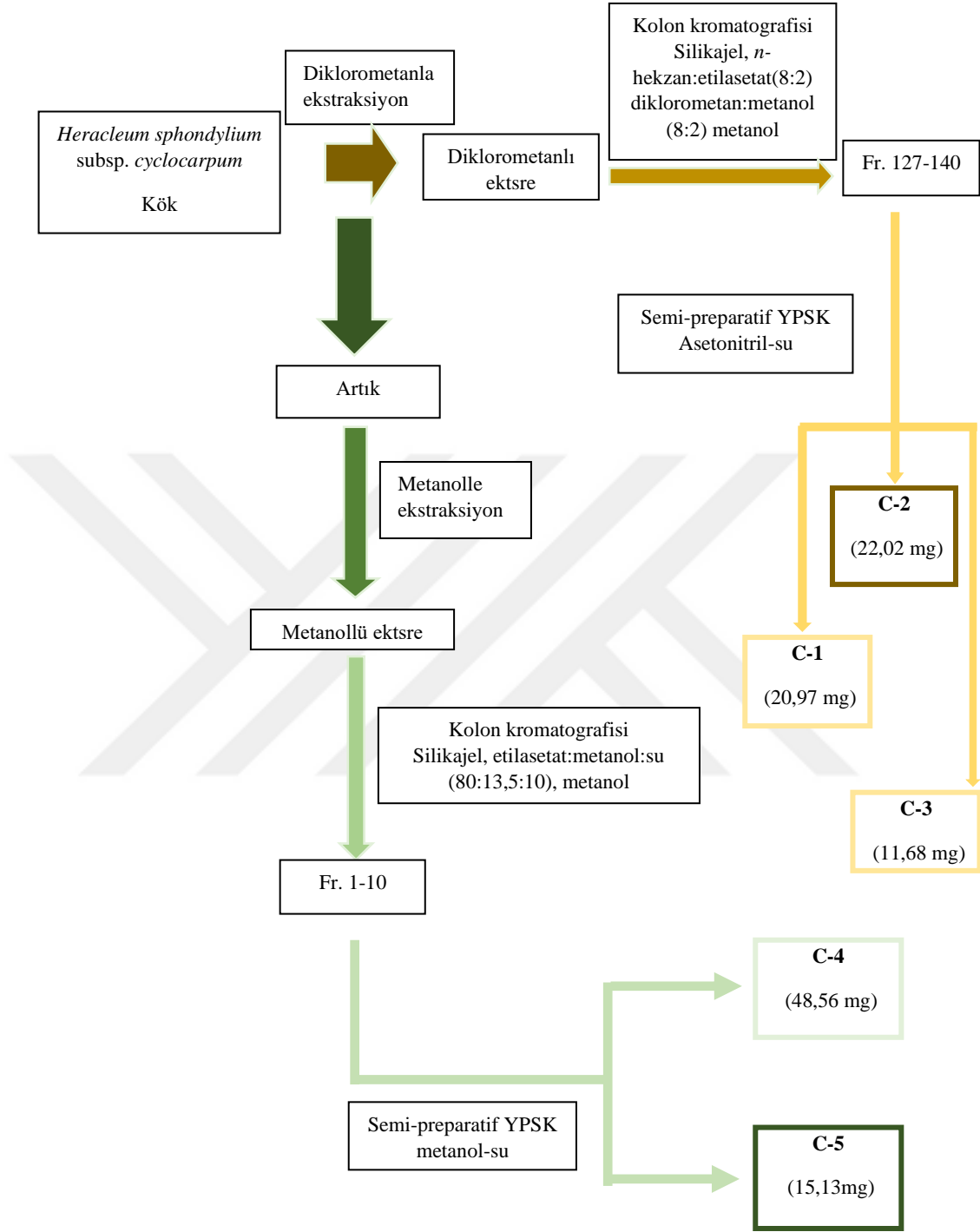
Şekil 3.44. C-4 bileşiğine ait YPSK kromatogramı ve UV spektrumu



Şekil 3.45. C-5 bileşiğine ait YPSK kromatogramı ve UV spektrumu

3.1.2.3.2. Semi-Preparatif Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi Uygulamalarına Ait Bulgular

H. sphondylium subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresine ait 127-140 numaralı fraksiyondan semi-preparatif YPSK ile C-1 (20,97 mg), C-2 (22,02 mg) ve C-3 (11,68 mg) bileşikleri izole edilmiştir. Metanollü ekstrenin 1-10 numaralı fraksiyonundan C-4 (48,56 mg) ve C-5 (15,13 mg) bileşikleri izole edilmiştir. C-1, C-2, C-3, C-4, C-5 bileşiklerine ait izolasyon şeması Şekil 3.46'da gösterilmiştir.



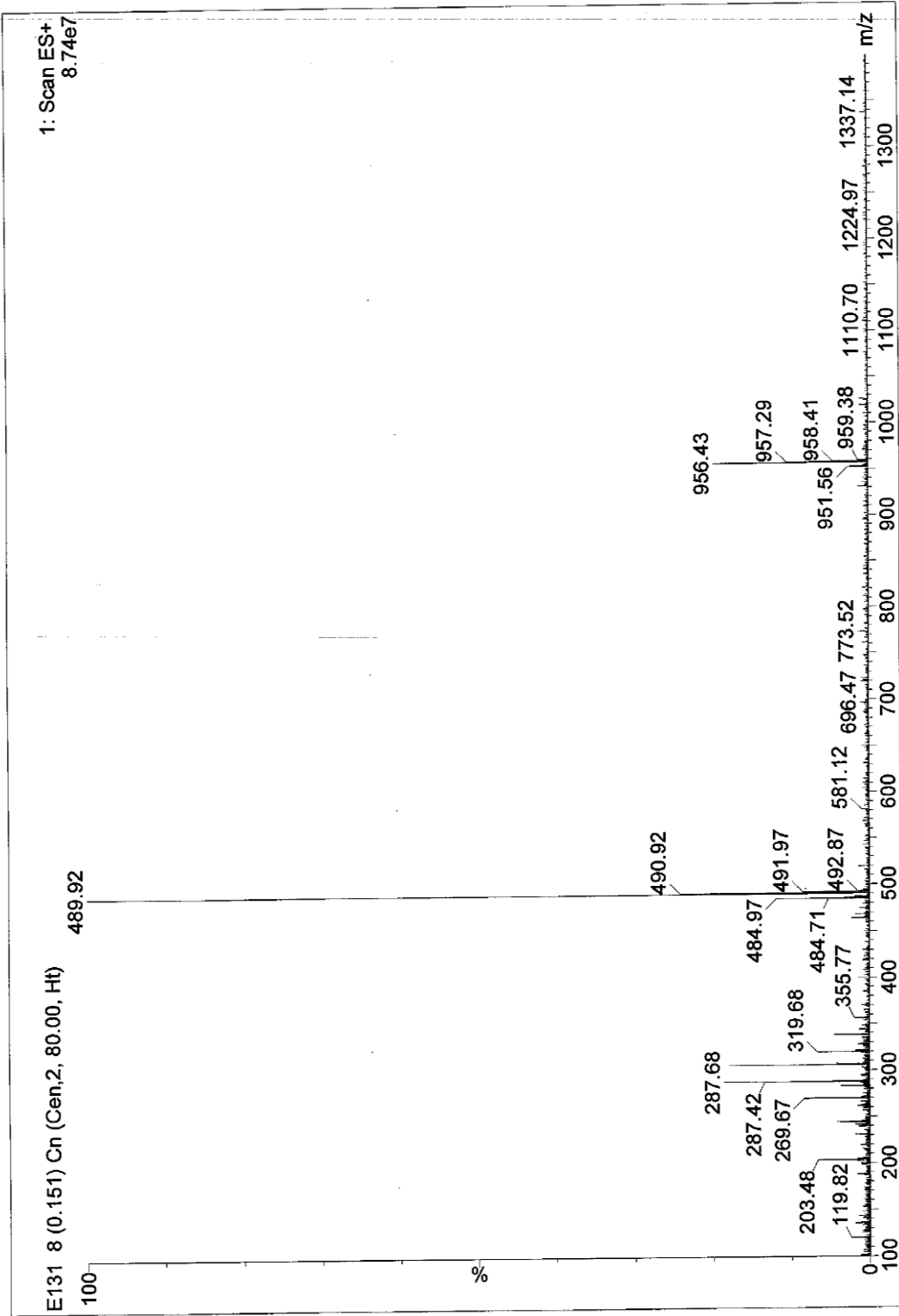
Şekil 3.46. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* kök ekstrelerinden izole edilen C-1, C-2, C-3, C-4 ve C-5 bileşiklerine ait izolasyon şeması

3.1.3. Yapı Tayini Çalışmalarına Ait Bulgular

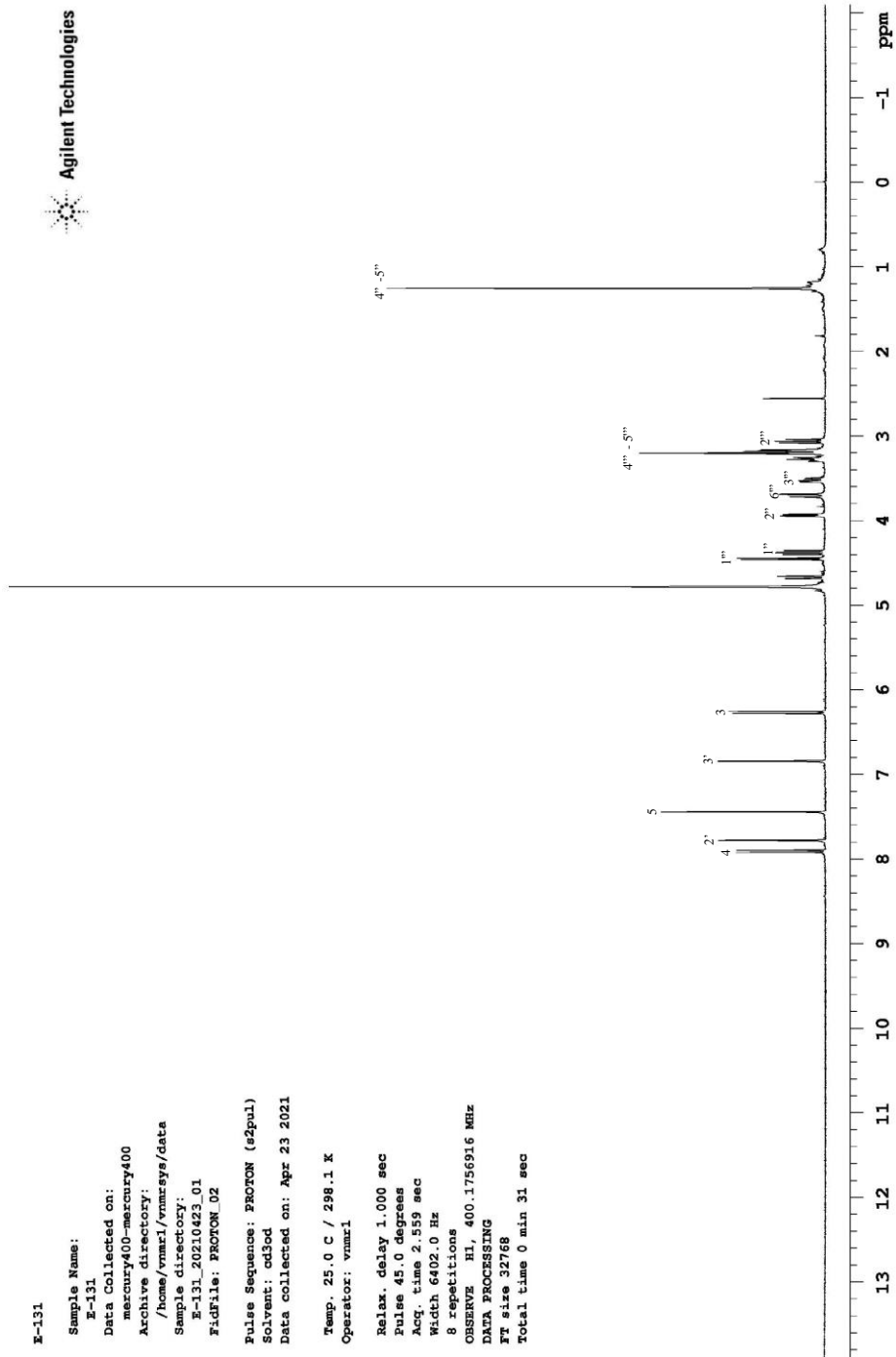
3.1.3.1. C-1 Bileşiminin Yapı Tayini

C-1 bileşimine ait kütle spektrumu Şekil 3.47’de verilmiştir. ^1H ve ^{13}C NMR ile 2D NMR spektrumları Şekil 3.48-3.53’te verilmiştir. C-1 bileşiminin ^1H ve ^{13}C NMR bulguları Çizelge 3.3’te gösterilmiştir.





Şekil 3.47. C-1 bileşiğine ait kütle spektrumu



E-131

Sample Name:
E-131

Data Collected on:
mercury400-mercury400

Archive directory:
/home/vmari/vnmrSYS/data

Sample directory:
E-131_20210423_01

FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)

Solvent: cd3od

Data collected on: Apr 23 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vmari

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.559 sec

Width 6402.0 Hz

8 repetitions

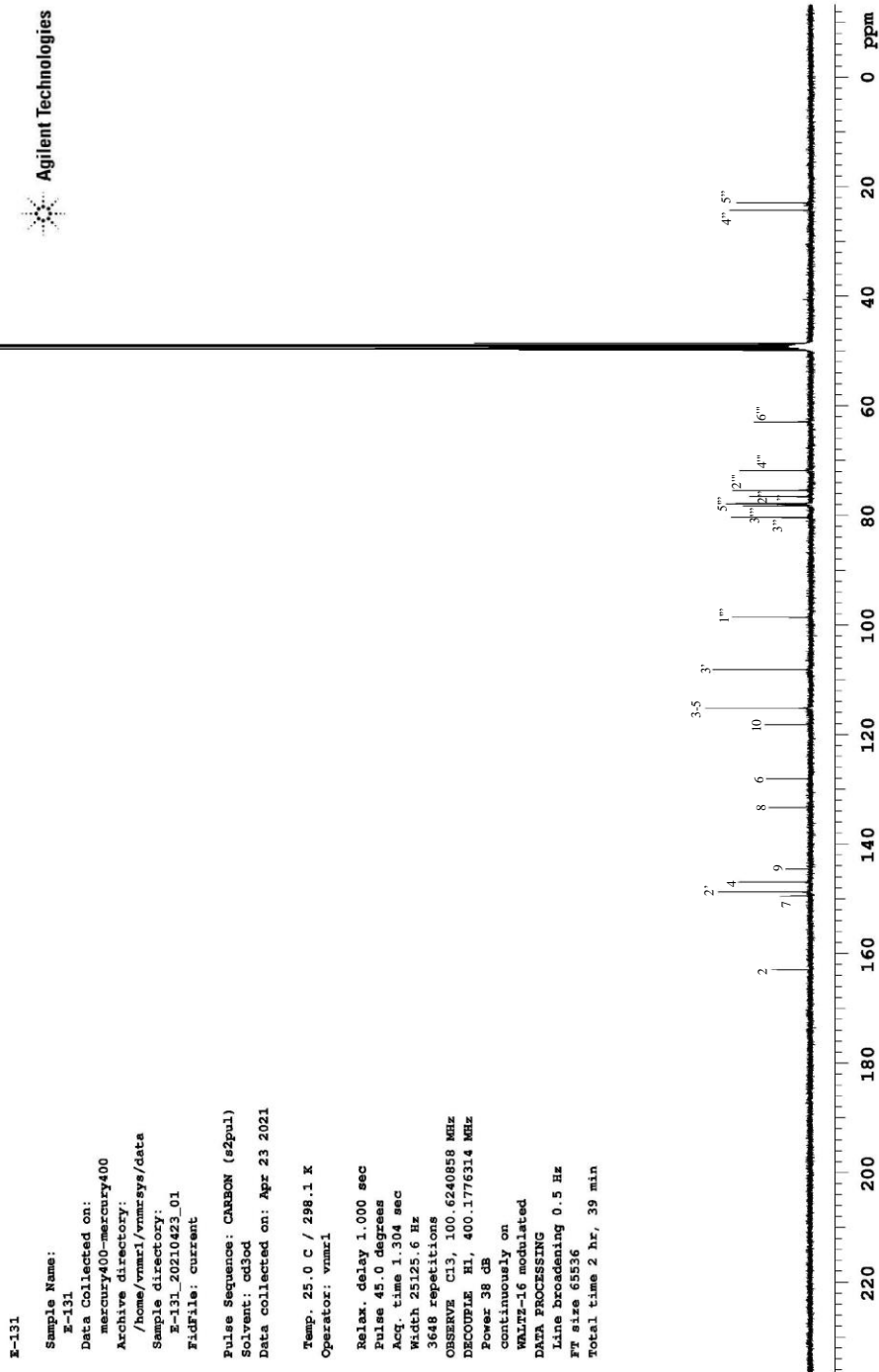
OBSERVE H1, 400.1756916 MHz

DATA PROCESSING

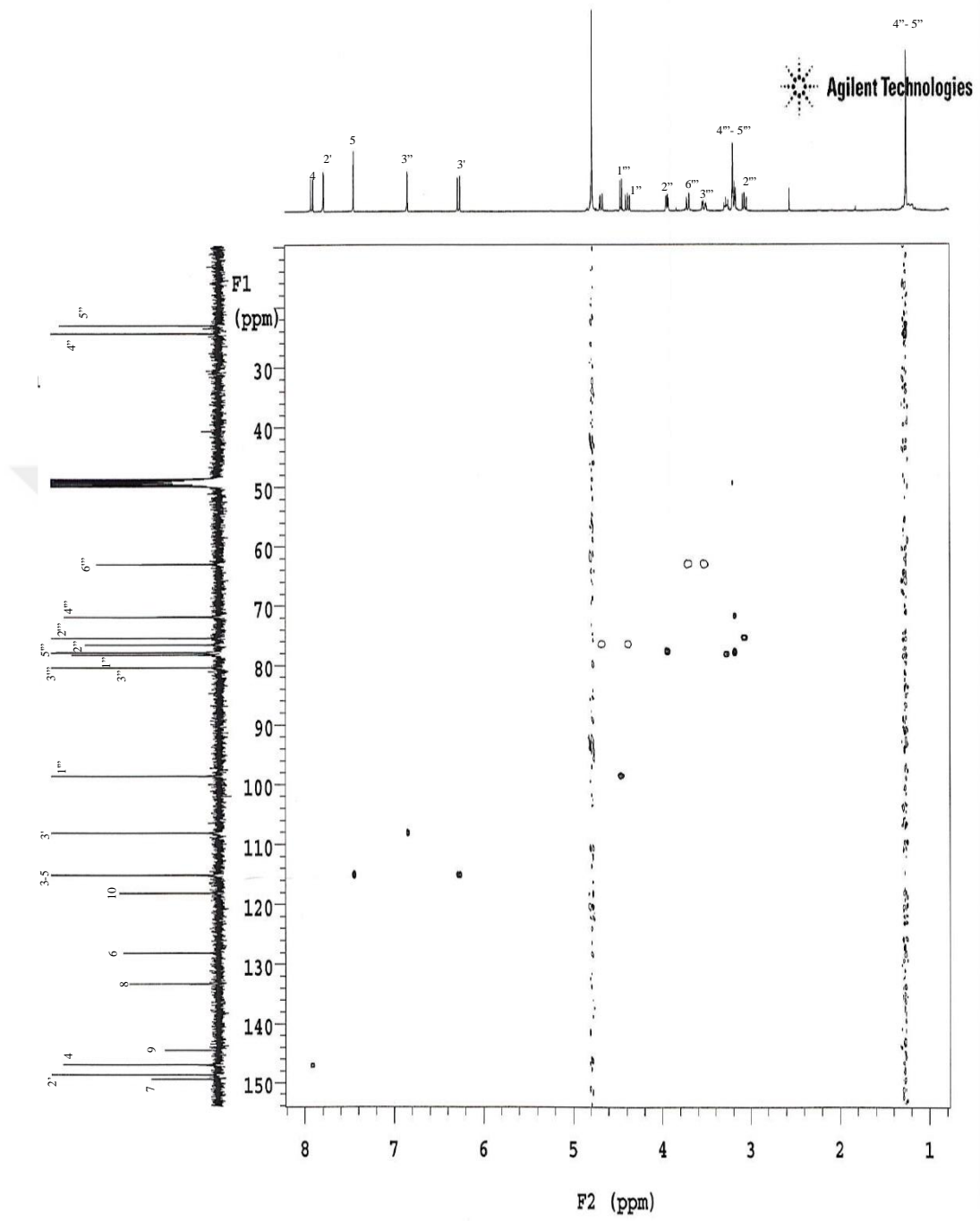
FT size 32768

Total time 0 min 31 sec

Şekil 3.48. C-1 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.49. C-1 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 3.50. C-1 bileşiğine ait HSQC spektrumu

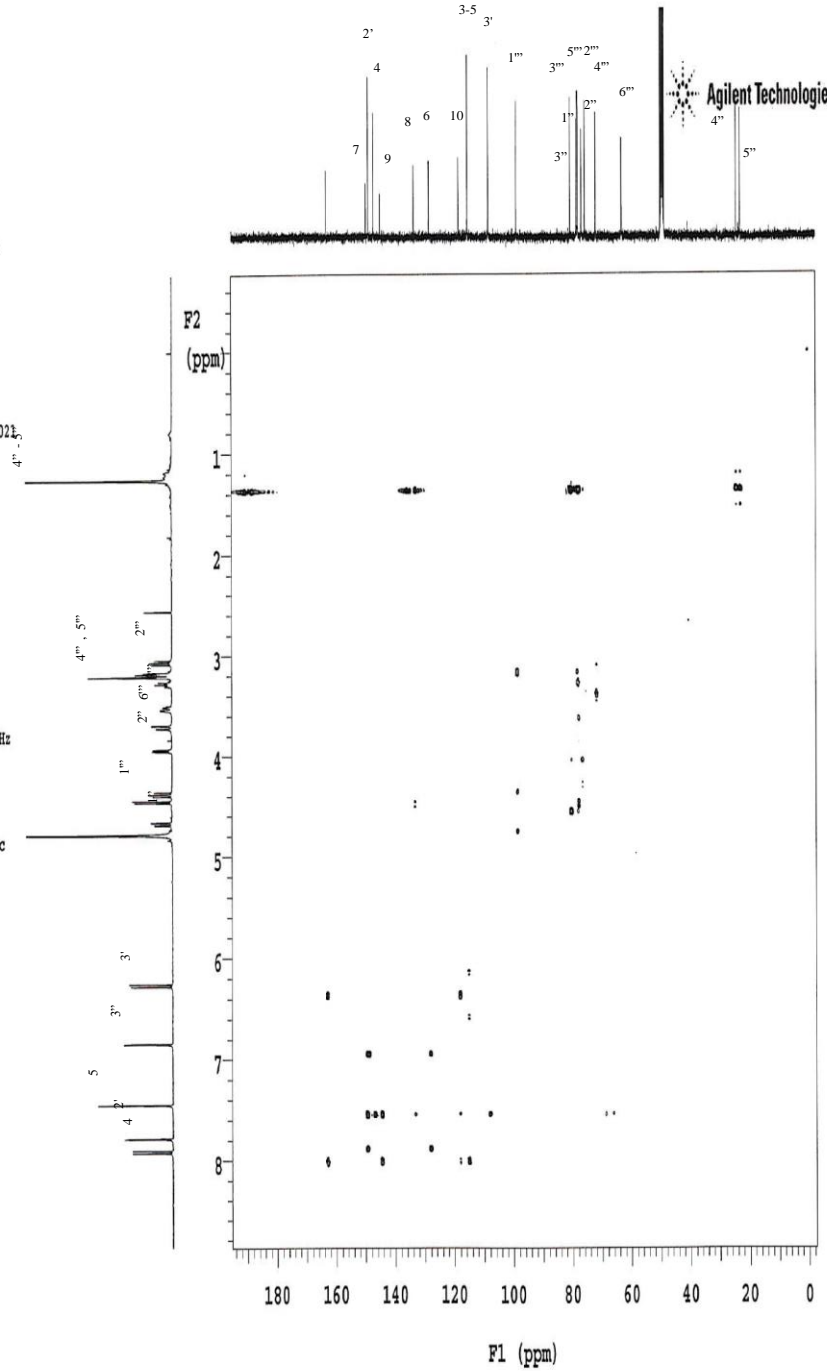
E-131

Sample Name:
E-131
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
E-131_20210423_01
FidFile: gHMBC_01

Pulse Sequence: gHMBC
Solvent: cd3od
Data collected on: May 7 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 6402.0 Hz
2D Width 24147.3 Hz
4 repetitions
2 x 200 increments
OBSERVE H1, 400.1756437 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.075 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.008 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 37 min



Şekil 3.51. C-1 bileşiğine ait HMBC spektrumu

E-131

Sample Name:

E-131

Data Collected on:

mercury400-mercury400

Archive directory:

/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory:

E-131_20210423_01

FidFile: gCOSY_01

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: cd3od

Data collected on: May 7 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.150 sec

Width 3885.0 Hz

2D Width 3885.0 Hz

4 repetitions

128 increments

OBSERVE EL, 400.1756444 MHz

DATA PROCESSING

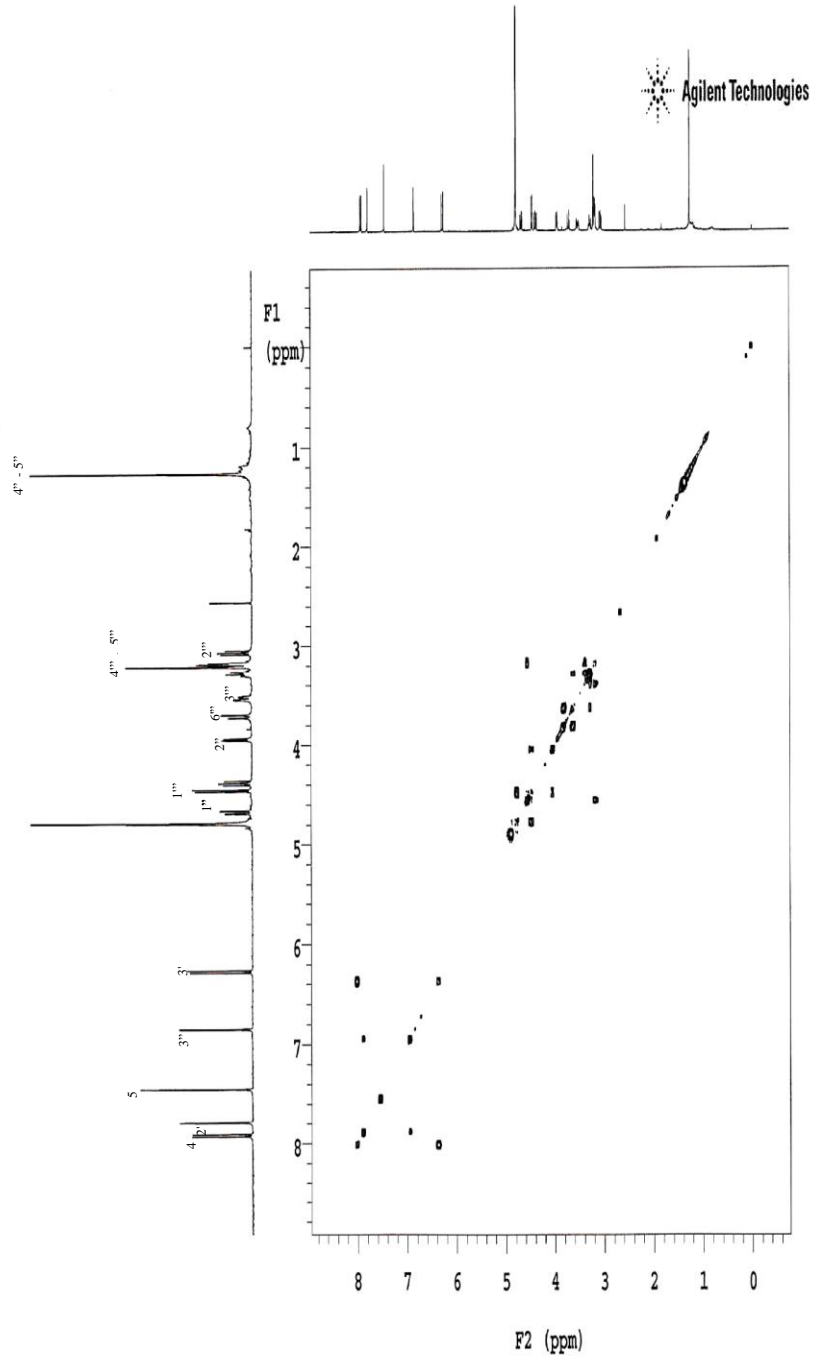
Sq. sine bell 0.075 sec

F1 DATA PROCESSING

Sq. sine bell 0.033 sec

FT size 2048 x 2048

Total time 11 min



Şekil 3.52. C-1 bileşiğine ait COSY spektrumu

E-131

Sample Name:
E-131

Data Collected on:
mercury400-mercury400

Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory:
E-131_20210423_01

FidFile: TOCSY_01

Pulse Sequence: TOCSY

Solvent: cd3od

Data collected on: May 7 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.150 sec

Width 3885.0 Hz

2D Width 3885.0 Hz

2 repetitions

2 x 200 increments

OBSERVE H1, 400.1756497 MHz

DATA PROCESSING

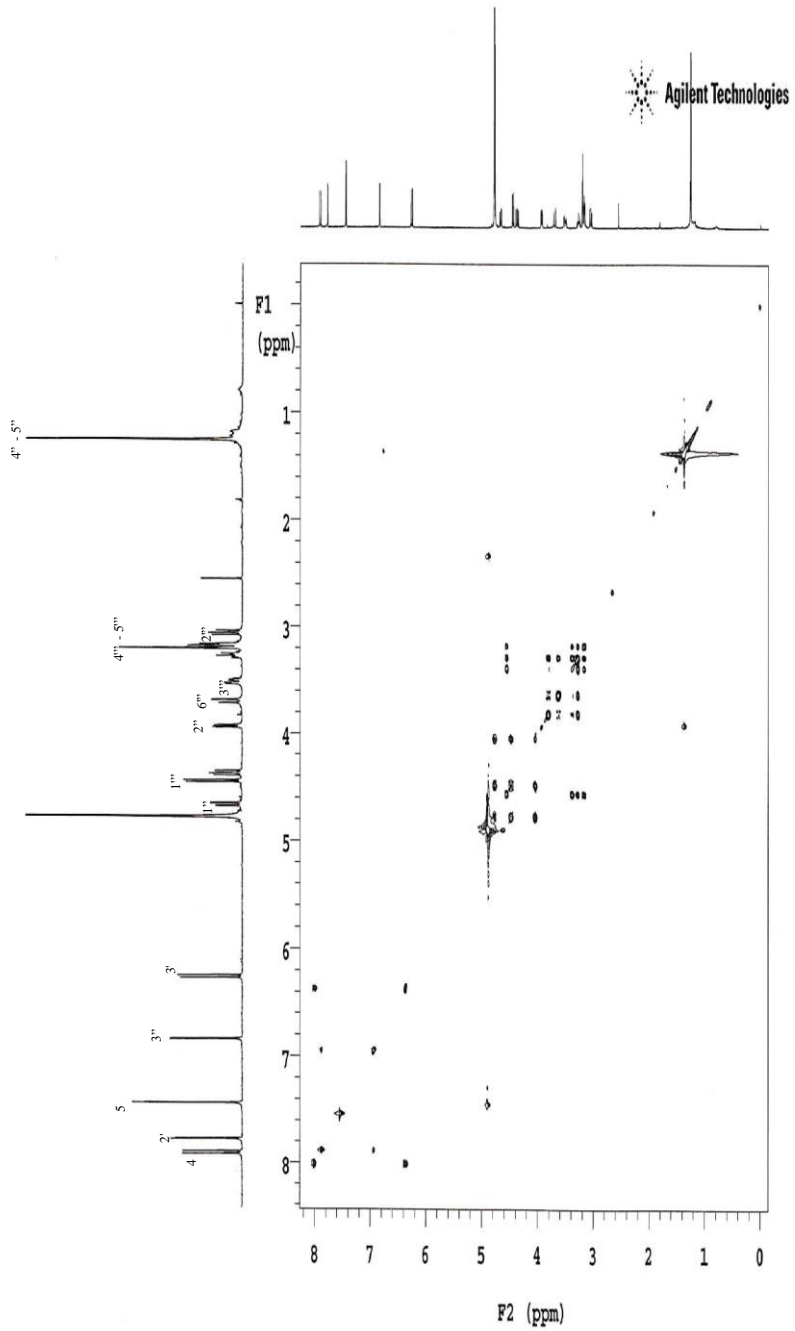
Gauss apodization 0.069 sec

F1 DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.047 sec

FT size 2048 x 2048

Total time 20 min



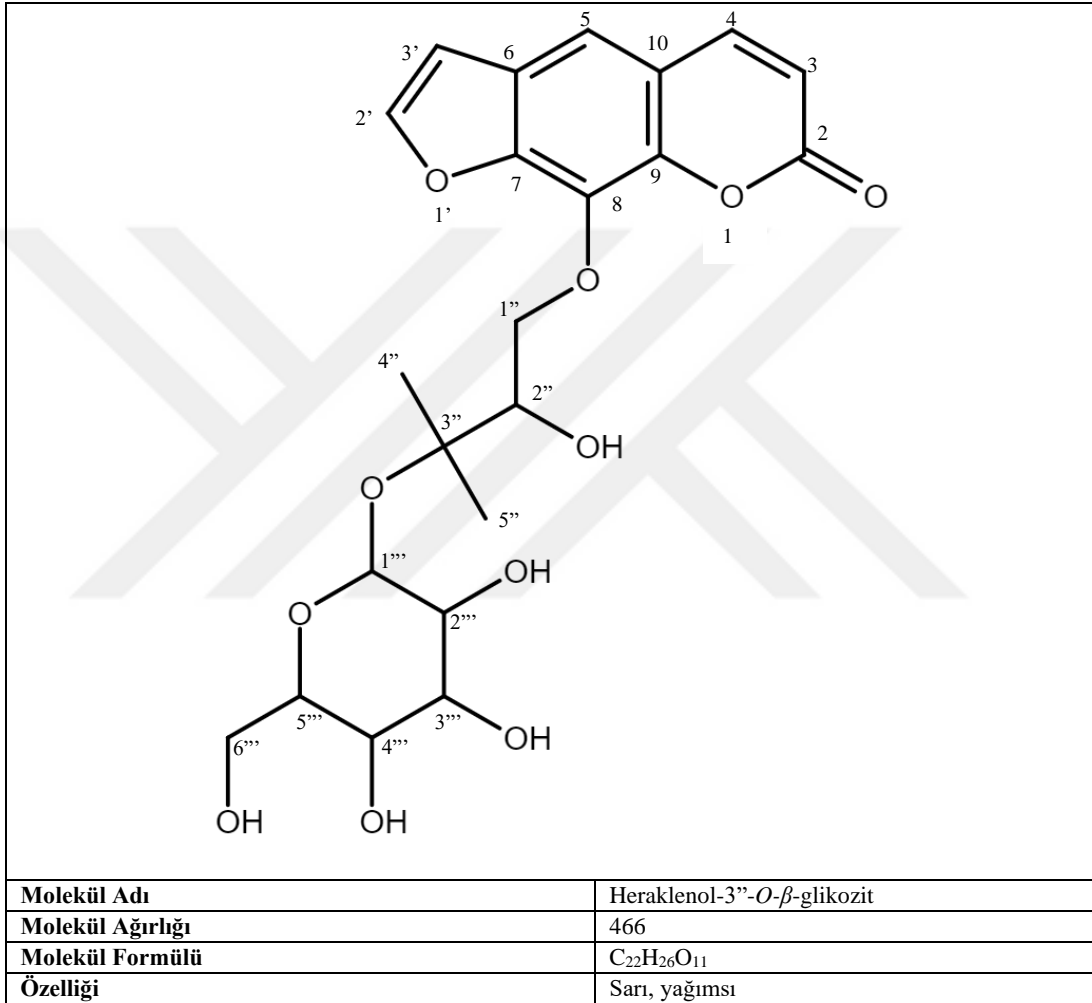
Şekil 3.53. C-1 bileşiğine ait TOCSY spektrumu

Çizelge 3.3. C-1 bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR bulguları

Kimyasal kayma	Proton	C	δ (ppm)
-	-	-	-
-	-	C-2	162,954
6,26 (1H, d, J= 10)	H-3	C-3	115,168
7,90 (1H, d, J= 9,6)	H-4	C-4	146,936
7,44 (1H, s)	H-5	C-5	115,168
-	-	C-6	128,115
-	-	C-7	149,482
-	-	C-8	133,334
-	-	C-9	144,605
-	-	C-10	118,115
-	-	-	-
7,77 (1H, d, J=2)	H-2'	C-2'	148,720
6,84 (1H, d, J=2)	H-3'	C-3'	108,157
4,37 (1H, dd, J=8; 9,2); 4,67 (1H, dd, J=2,4; 10,4)	H-1''	C-1''	76,564
3,93 (1H, dd, J=2; 8)	H-2''	C-2''	77,829
-	-	C-3''	80,382
1,25 (3H, s)	H-4''	C-4''	24,933
1,25 (3H, s)	H-5''	C-5''	24,282
4,45 (1H, d, J= 8,0)	H-1'''	C-1'''	98,617
3,06 (1H, dd, J= 8,0; 9,2)	H-2'''	C-2'''	75,413
3,27 (1H, m)	H-3'''	C-3'''	78,263
3,18 (1H, m)	H-4'''	C-4'''	71,840
3,18 (1H, m)	H-5'''	C-5'''	77,913
3,51 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J=1,2; 11,2)	H-6'''	C-6'''	62,970

C-1 bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR spektrumları incelendiğinde (Çizelge 3.3.), δ6,26 (1H, d, J= 10), δ7,90 (1H, d, J= 9,6) ppm'lerde gözlenen karakteristik dubletler kumarin yapısını işaret etmiştir. δ162,954 ppm'de gözlenen karbon sinyali ise kumarin iskeletinin karbonil grubu için karakteristik olup kumarin yapısını doğrulamıştır. Bileşiğe ait diğer aromatik protonlar δ7,44 ppm'de singlet, δ7,77 (J=2) ve δ6,84 (J=2) ppm'de iki ayrı dublet olarak görülmüştür. δ7,77 ve δ6,84 protonları ise kumarin halkasına kondanse bir furan halkasının varlığını ortaya koymuştur. Aromatik protonların yanı sıra δ4,37 (1H, dd, J=8; 9,2); δ4,67 (1H, dd, J=2,4; 10,4) ve δ3,93 (1H, dd, J=2; 8) ppm'de aromatik olmayan proton sinyalleri izlenmiştir. δ4,37 ve δ4,67 ppm'lerde dubletin dubleti olarak görülen proton sinyallerinin kimyasal kaymaları göz önünde bulundurularak oksijen atomuna bağlı -CH₂ grubuna ait olduğu belirlenmiş, HMBC spektrumunda δ133,334 ppm'de gözlenen karbon sinyali ile etkileşimi olduğu görülmüştür. δ3,06 ppm'de dubletin dubleti olarak gözlenen proton sinyalinin -CH₂ grubuna komşu karbondaki olduğu kimyasal kayma değeri ile anlaşılmıştır. δ1,25 ppm'de metil protonlarına ait iki singlet gözlenmiştir. HMBC verileri metil gruplarının δ80,382 ppm'deki karbona bağlandığını göstermiştir. δ4,45 (1H, d, J= 8,0) sinyali β-konumundan bağlı bir

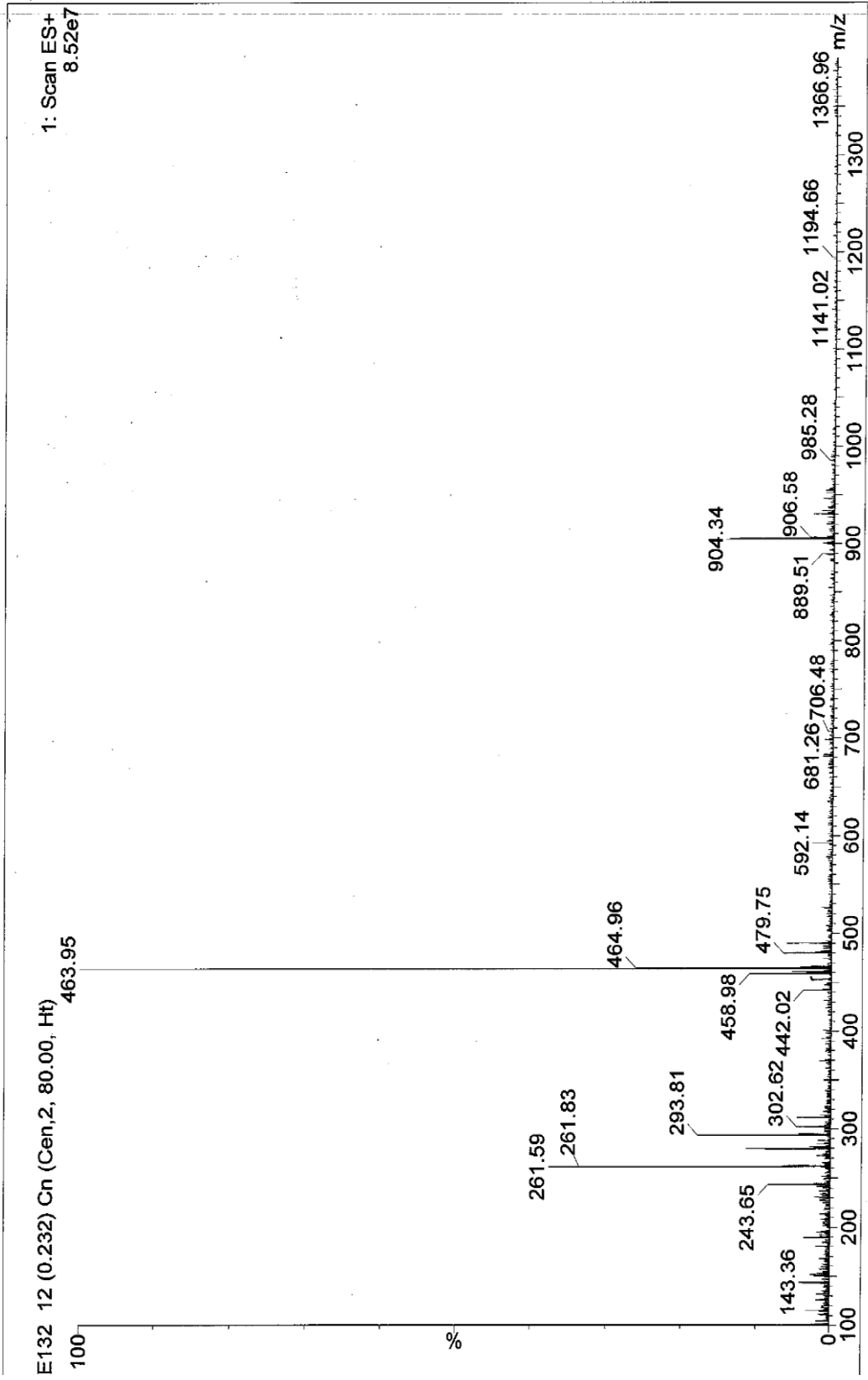
anomerik protonu işaret etmiştir. HMBC spektrumuna bakıldığında $\delta 98,617$ karbonuna bağlı bir ozun varlığı anlaşılmıştır. ^1H ve ^{13}C NMR bulguları ozun glikoz olduğunu ortaya koymuştur. Elde edilen bilgiler literatür verileriyle (Niu ve ark., 2002) karşılaştırılarak C-1 bileşiği “heraklenol-3- O - β -glikozit” olarak tayin edilmiştir (Şekil 3.54).



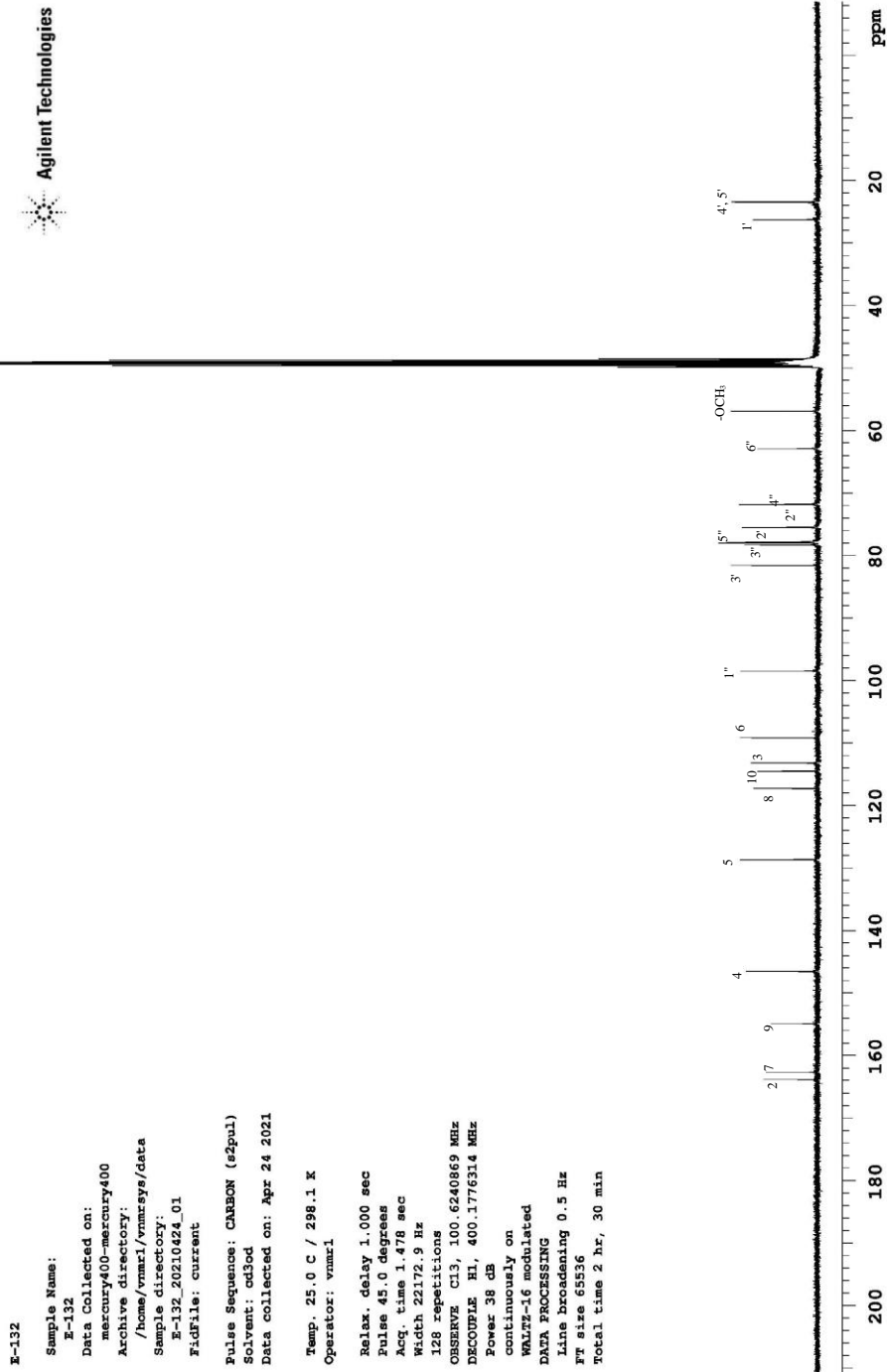
Şekil 3.54. C-1 bileşiğinin yapı tayini bulguları

3.1.3.2. C-2 Bileşiğinin Yapı Tayini

C-2 bileşiğine ait kütle spektrumu ile ^1H ve ^{13}C NMR ile 2D NMR spektrumları Şekil 3.55-3.61’de verilmiştir. ^1H ve ^{13}C NMR bulguları Çizelge 3.4’te sunulmuştur. C-2 bileşiğinin yapı tayini bulguları Şekil 3.62’de gösterilmiştir.



Şekil 3.55. C-2 bileşiğine ait kütle spektrumu



E-132

Sample Name:
E-132

Data Collected on:
mercury400-mercury400

Archive directory:
/home/vmari/vnmrSYS/data

Sample directory:
E-132_20210424_01

FidFile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)

Solvent: cd3od

Data collected on: Apr 24 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vmari

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.478 sec

Width 22172.9 Hz

128 repetitions

OBSERVE C13, 100.6240869 MHz

DECOUPLE H1, 400.1776314 MHz

Power 38 dB

continuously on

WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

Total time 2 hr, 30 min

Şekil 3.57. C-2 bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu

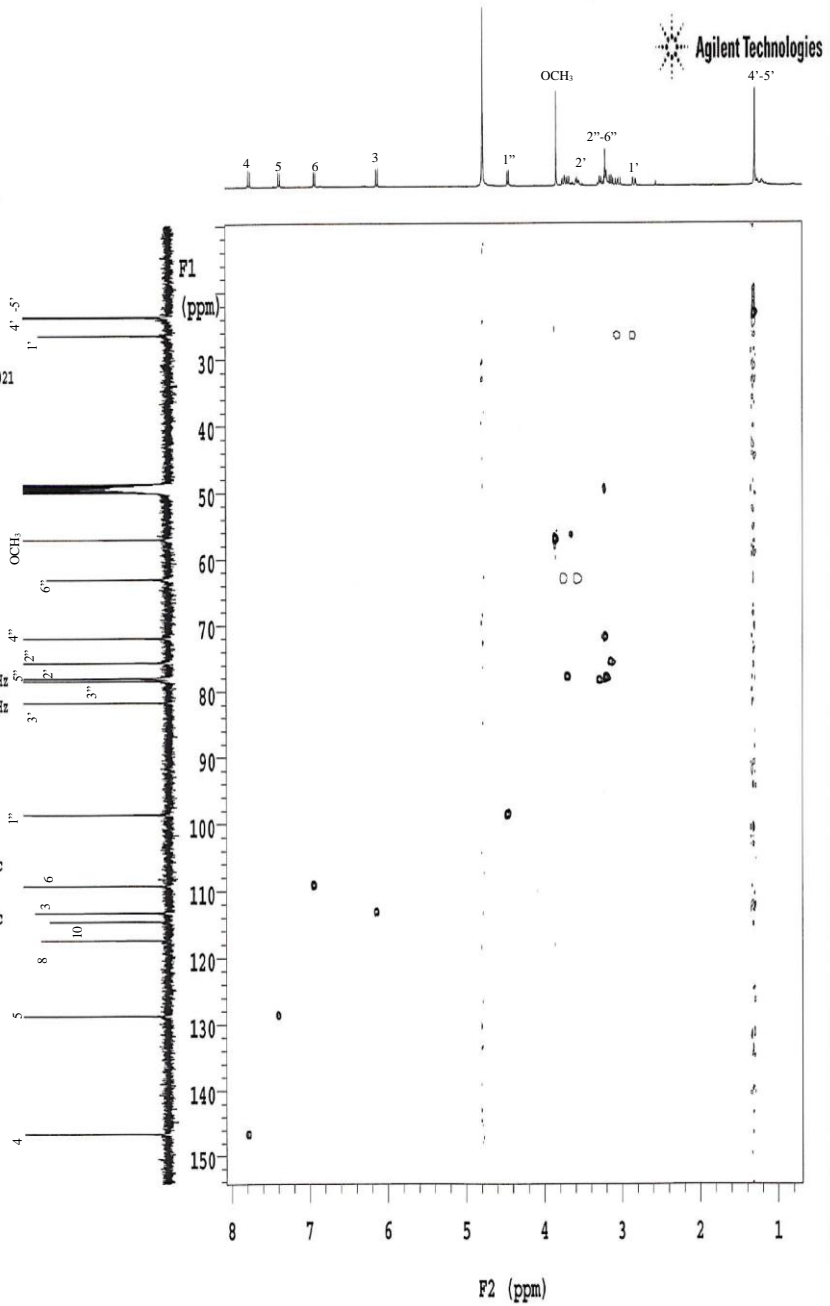
E-132

Sample Name:
E-132
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
E-132_20210424_01
FidFile: gHSQC_02

Pulse Sequence: gHSQC
Solvent: cd3od
Data collected on: May 8 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 6402.0 Hz
2D Width 17105.0 Hz
8 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 400.1756824 MHz
DECOUPLE C13, 100.6317945 MHz
Power 45 dB
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.069 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.007 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 44 min



Şekil 3.58. C-2 bileşiğine ait HSQC spektrumu

E-132

Sample Name:

E-132

Data Collected on:

mercury400-mercury400

Archive directory:

/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory:

E-132_20210424_01

FidFile: gHMBC_01

Pulse Sequence: gHMBC

Solvent: cd3od

Data collected on: May 7 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.150 sec

Width 6402.0 Hz

2D Width 24147.3 Hz

4 repetitions

2 x 200 increments

OBSERVE H1, 400.1756474 MHz

DATA PROCESSING

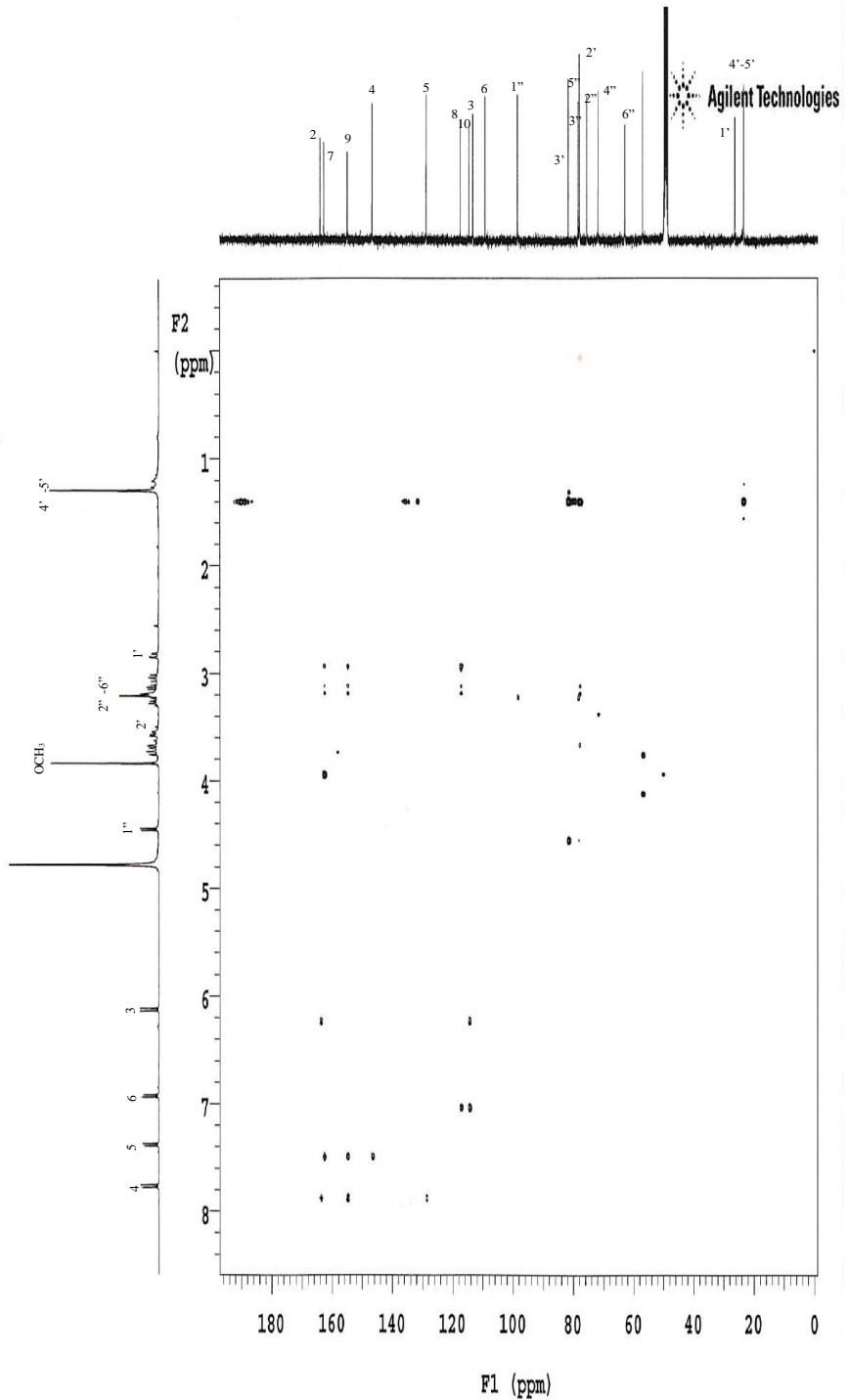
Sq. sine bell 0.075 sec

F1 DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.008 sec

FT size 2048 x 2048

Total time 37 min



Şekil 3.59. C-2 bileşiğine ait HMBC spektrumu

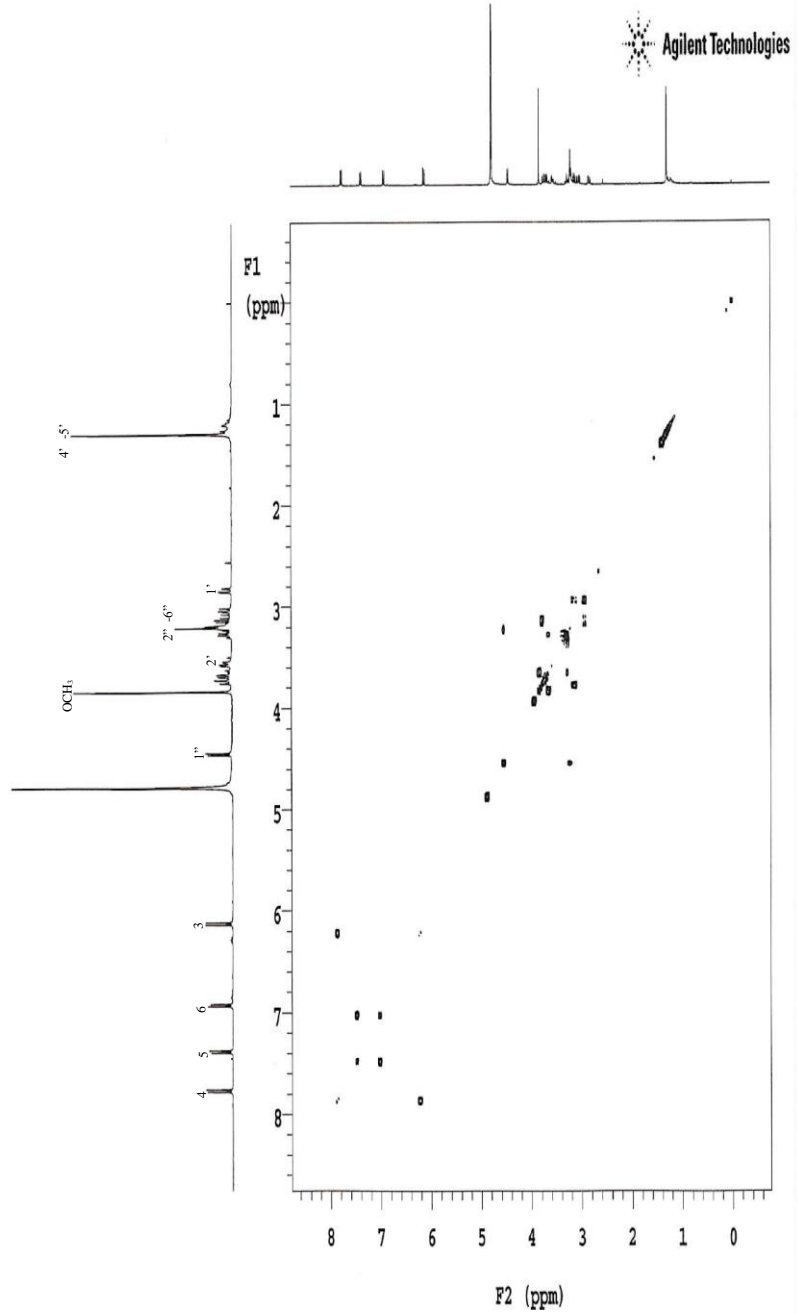
E-132

Sample Name:
E-132
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
E-132_20210424_01
FidFile: gCOSY_01

Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: cd3od
Data collected on: May 7 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 3818.3 Hz
2D Width 3818.3 Hz
4 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 400.1756484 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.075 sec
F1 DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.034 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 11 min



Şekil 3.60. C-2 bileşiğine ait COSY spektrumu

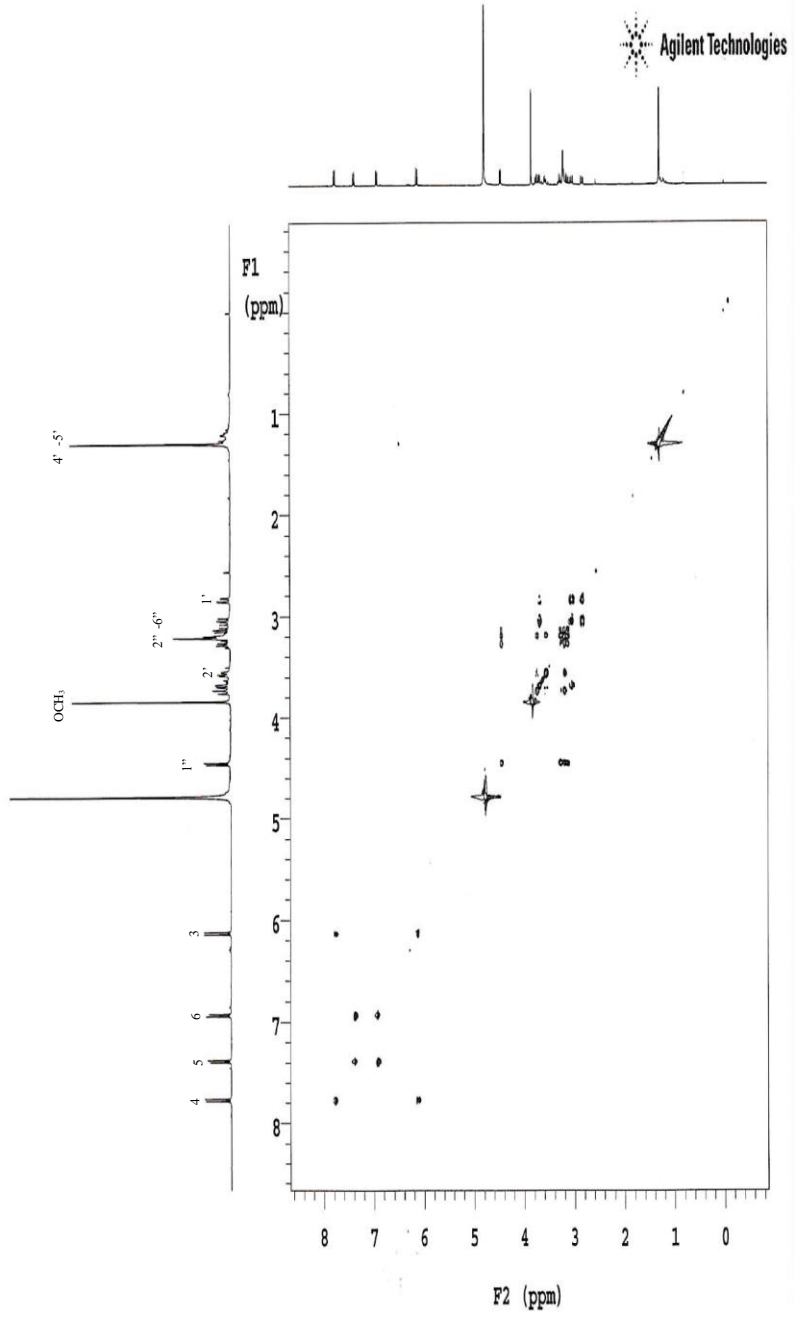
E-132

Sample Name:
E-132
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
E-132_20210424_01
FidFile: TOCSY_01

Pulse Sequence: TOCSY
Solvent: cd3od
Data collected on: May 7 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 3818.3 Hz
2D Width 3818.3 Hz
2 repetitions
2 x 200 increments
OBSERVE H1, 400.1756901 MHz
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.069 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.048 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 20 min



Şekil 3.61. C-2 bileşiğine ait TOCSY spektrumu

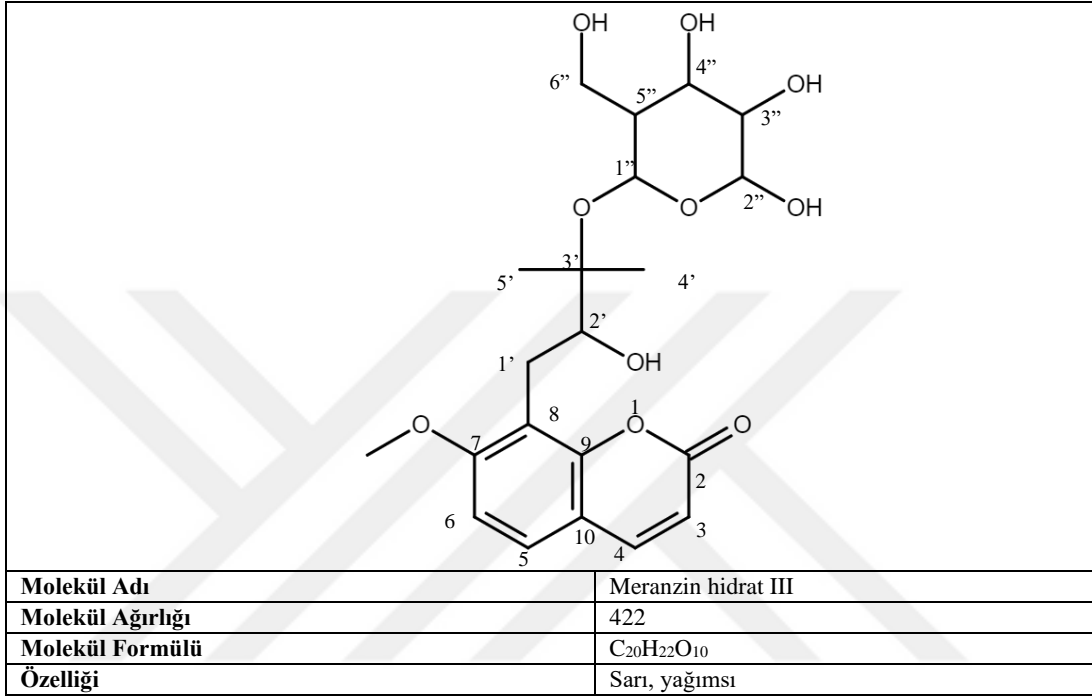
C-2 bileşiminin ^1H ve ^{13}C NMR bulguları Çizelge 3.4.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.4. C-2 bileşiminin ^1H ve ^{13}C NMR bulguları

Kimyasal kayma	Proton	C	δ (ppm)
-	-	-	-
-	-	C-2	163,842
6,12 (1H, d, $J=9,2$)	H-3	C-3	113,226
7,76 (1H, d, $J=9,2$)	H-4	C-4	146,546
7,38 (1H, d, $J=8,8$)	H-5	C-5	128,659
6,92 (1H, d, $J=8,8$)	H-6	C-6	109,177
-	-	C-7	162,679
-	-	C-8	117,294
-	-	C-9	154,885
-	-	C-10	114,510
2,83 (1H, dd, $J=13,6; 2,4$); 3,06 (1H, d, $J=10,4$)	H-1'	C-1'	26,269
3,68 (1H, dd, $J=2,4; 10$)	H-2'	C-2'	77,854
-	-	C-3'	81,600
1,29 (3H, s)	H-4'	C-4'	23,545
1,27 (3H, s)	H-5'	C-5'	23,404
4,45 (1H, d, $J=7,6$)	H-1''	C-1''	98,499
3,06 (1H, d, $J=10$)	H-2''	C-2''	75,534
3,25 (1H, m)	H-3''	C-3''	78,311
3,18, (1H, m)	H-4''	C-4''	71,822
3,10 (1H, m)	H-5''	C-5''	77,968
3,57, (1H, dd, $J=5,2; 12$; 3,73, dd, $J=1,2; 12$)	H-6''	C-6''	62,939
3,83 (3H, s)	7-OCH ₃	7-OCH ₃	56,913

C-2 bileşiminin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları incelendiğinde 21 C atomu içerdiği görülmüştür. $\delta 163,842$ ppm'de gözlenen kumarin yapısının karbonil grubuna ait karakteristik karbon sinyali ile $\delta 6,12$ ve $\delta 7,76$ ppm'lerde $J=9,2$ değeriyle gözlenen dubletler kumarin iskeletinin varlığını ortaya koymuştur. $\delta 7,38$ ve $\delta 7,76$ sinyalleri ise kumarin iskeletine ait diğer aromatik protonları işaret etmiştir. $\delta 3,83$ (3H, s) ppm'de gözlenen metoksi sinyalinin HMBC spektrumunda $\delta 162,679$ ppm'deki karbon ile etkileştiği belirlenmiş ve metoksi grubunun iskelete 7. konumdan bağlandığı anlaşılmıştır. Bir diğer süstitüsyonun ise iskelete 8.konumdan bağlanan $\delta 26,269$ sinyalinin temsil ettiği C-1' karbonu olduğunu, H-1' protonlarının HMBC spektrumunda $\delta 117,294$ karbonuyla gösterdiği etkileşim ortaya koymuştur. C-2 bileşiminin TOCSY spektrumu incelendiğinde $\delta 26,269$ protonlarının, $\delta 2,83$ (1H, dd, $J=13,6; 2,4$) ve $\delta 3,06$ (1H, d, $J=10,4$), $\delta 77,854$ protonuna komşu olduğu görülmüştür. $\delta 1,293$ (3H, s) ve $\delta 1,271$ (3H, s) sinyallerinin temsil ettiği metil protonları ile $\delta 2,83$ (1H, dd, $J=13,6; 2,4$); $\delta 3,06$ (1H, d, $J=10,4$); $\delta 3,68$ (1H, dd, $J=2,4; 10$) sinyalleri iki oksijen atomu bağlı alifatik butil grubunu göstermiştir. $\delta 4,45$ (1H, d, $J=7,6$) δC 98.499 ppm'deki anomerik karbon sinyali şeker ünitesinin varlığını ifade etmiş, ^1H ve ^{13}C şekerin glukoz olduğunu doğrulamıştır. Glukozun

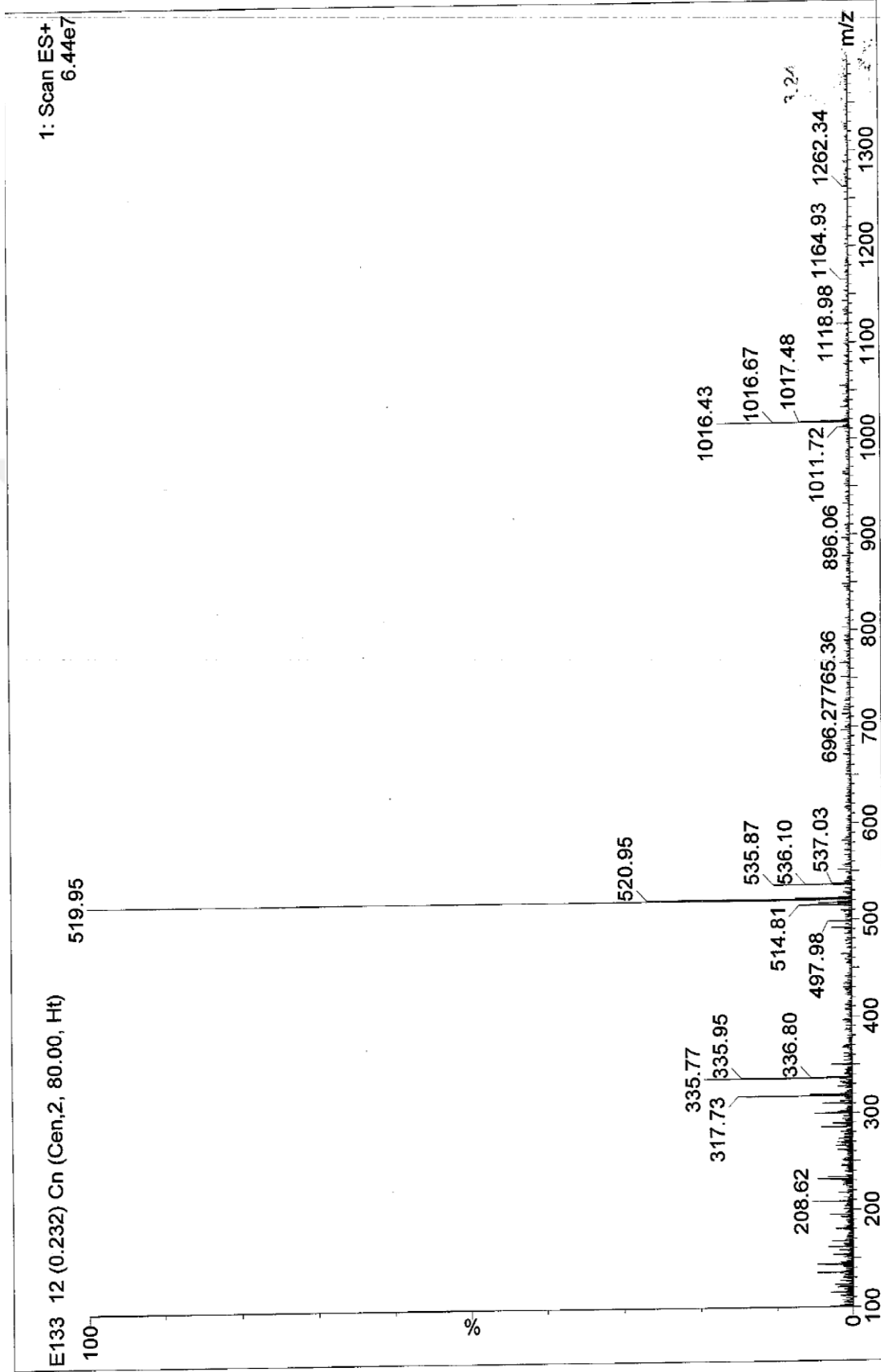
anomerik protonu $\delta 4,45$ $J=7,6$ değeriyle β konumundan bağlandığını göstermiştir. Literatür verileri ile karşılaştırıldığında C-2 bileşiğinin 3'-*O*- β -glikozilmeranzin hidrat olduğu ortaya çıkmıştır ve meranzin hidrat III olarak isimlendirilmiştir (Tian ve ark., 2019). C-2 bileşiğinin yapı tayini bulguları Şekil 3.62'de verilmiştir.



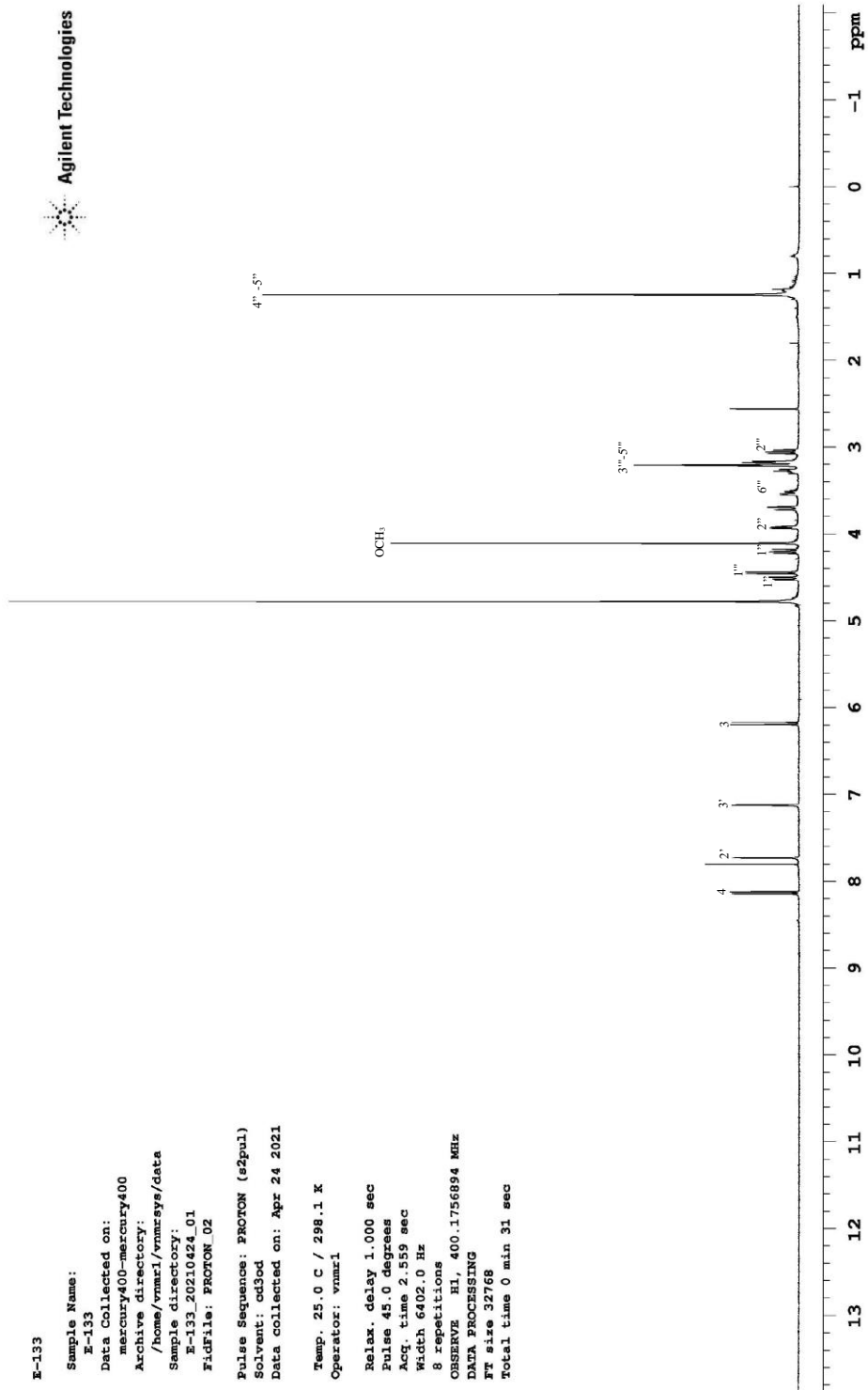
Şekil 3.62. C-2 bileşiğinin yapı tayini bulguları

3.1.3.3. C-3 Bileşiğinin Yapı Tayini

C-3 bileşiğine ait kütle spektrumu ile ¹H ve ¹³C NMR ile 2D NMR spektrumları Şekil 3.63-3.69'da verilmiştir.

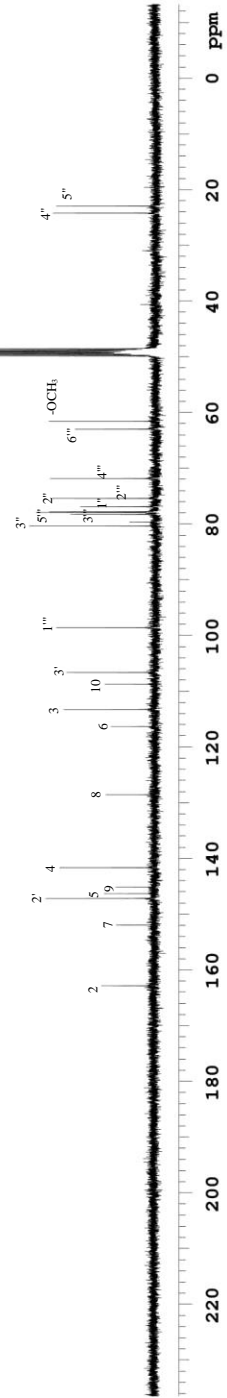


Şekil 3.63. C-3 bileşiğine ait kütle spektrumu



Şekil 3.64. C-3 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu

E-133
 Sample Name:
 E-133
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrSYS/data
 Sample directory:
 E-133_20210424_01
 FidFile: CARBON_01
 Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: cd3od
 Data collected on: Apr 24 2021
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.304 sec
 Width 25125.6 Hz
 3512 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6240850 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1776314 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 2 hr, 20 min



Şekil 3.65. C-3 bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu

E-133

Sample Name:

E-133

Data Collected on:

mercury400-mercury400

Archive directory:

/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory:

E-133_20210424_01

FidFile: gHSQC_01

Pulse Sequence: gHSQC

Solvent: cd3od

Data collected on: May 8 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.150 sec

Width 6402.0 Hz

2D Width 17105.0 Hz

8 repetitions

2 x 128 increments

OBSERVE H1, 400.1756497 MHz

DECOUPLE C13, 100.6317945 MHz

Power 45 dB

on during acquisition

off during delay

GARP-1 modulated

DATA PROCESSING

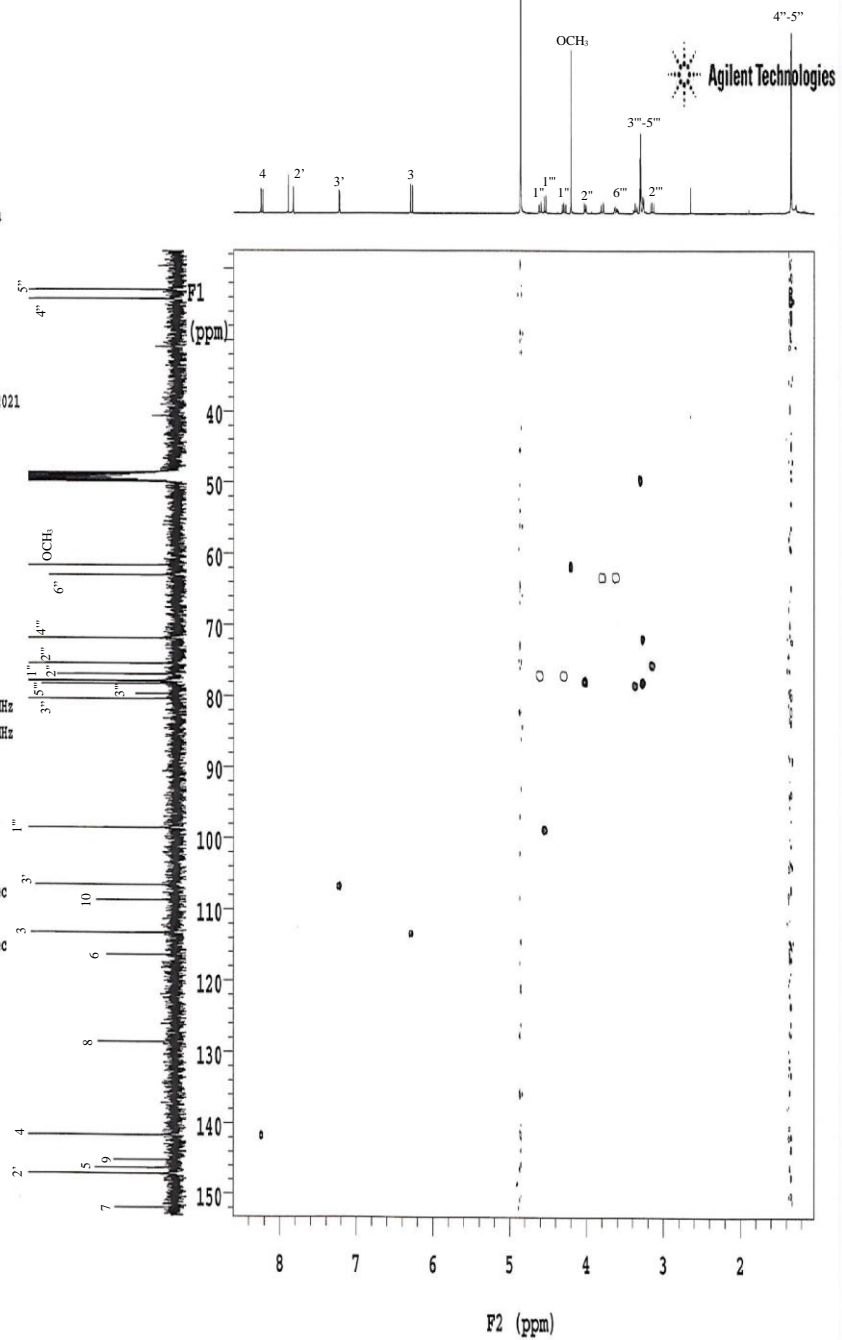
Gauss apodization 0.069 sec

F1 DATA PROCESSING

Gauss apodization 0.007 sec

FT size 2048 x 2048

Total time 44 min



Şekil 3.66. C-3 bileşiğine ait HSQC spektrumu

E-133

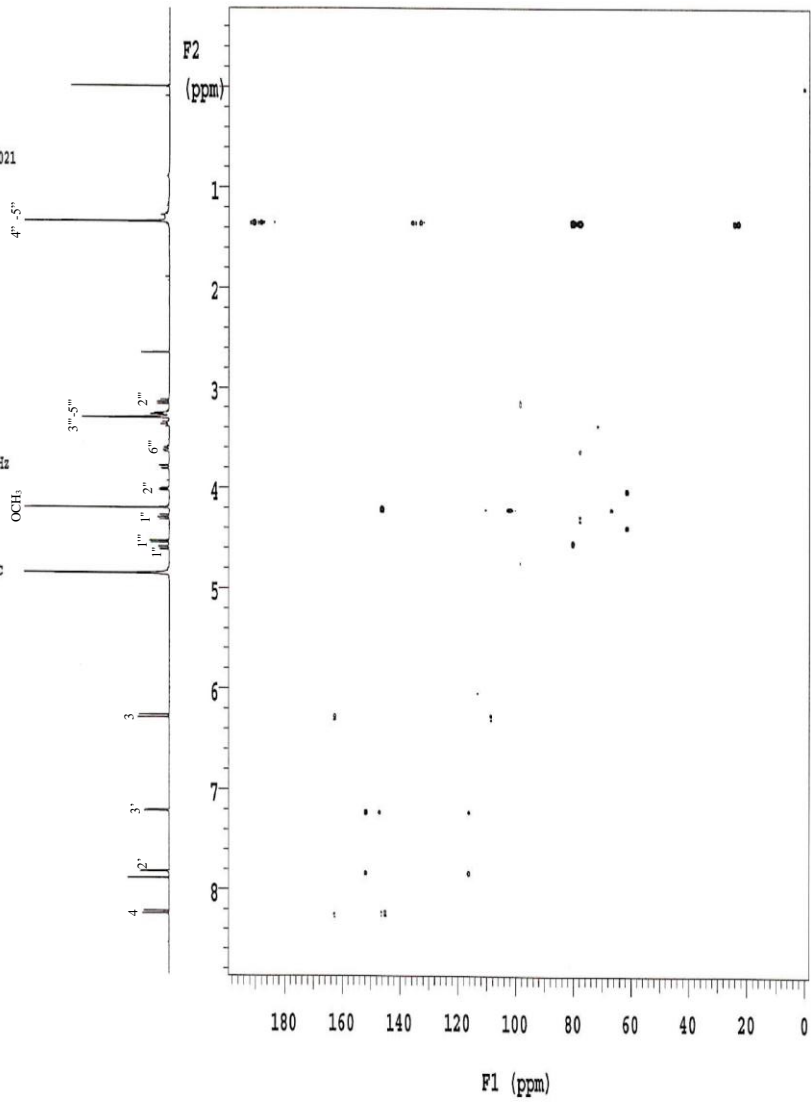
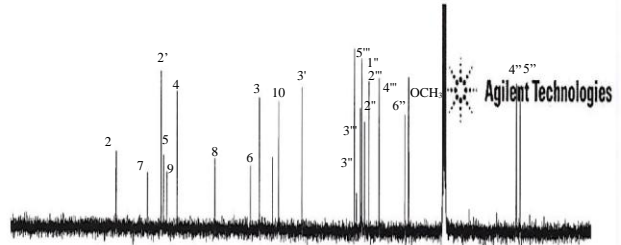
Sample Name:
E-133
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory:
E-133_20210424_01
FidFile: gHMBC_01

Pulse Sequence: gHMBC
Solvent: cd3od
Data collected on: May 8 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 6402.0 Hz
2D Width 24147.3 Hz
4 repetitions
2 x 200 increments

OBSERVE H1, 400.1756499 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.075 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.008 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 37 min



Şekil 3.67. C-3 bileşiğine ait HMBC spektrumu

E-133

Sample Name:

E-133

Data Collected on:

mercury400-mercury400

Archive directory:

/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory:

E-133_20210424_01

FidFile: gCOSY_01

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: cd3od

Data collected on: May 8 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.150 sec

Width 4042.0 Hz

2D Width 4042.0 Hz

4 repetitions

128 increments

OBSERVE H1, 400.1756519 MHz

DATA PROCESSING

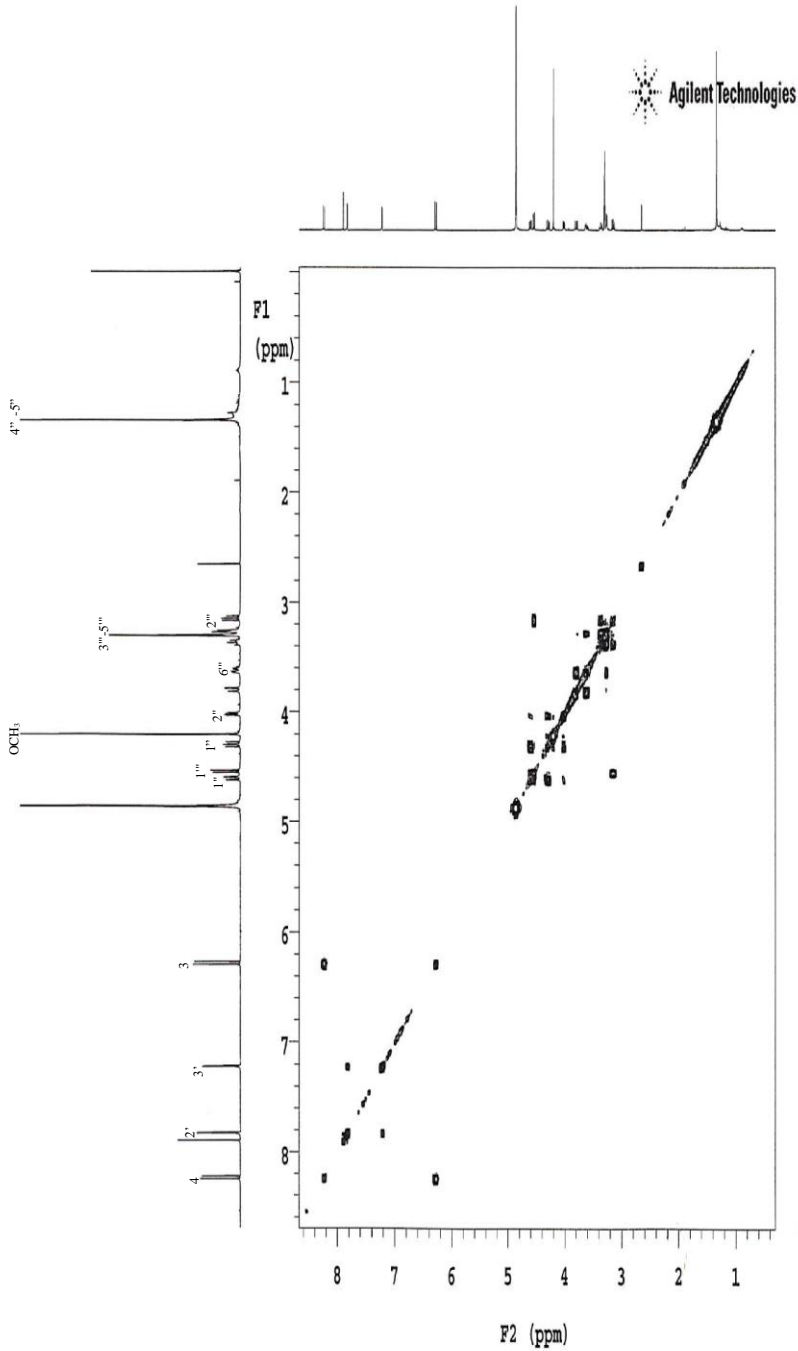
Sq. sine bell 0.075 sec

F1 DATA PROCESSING

Sq. sine bell 0.032 sec

FT size 2048 x 2048

Total time 11 min



Şekil 3.68. C-3 bileşiğine ait COSY spektrumu

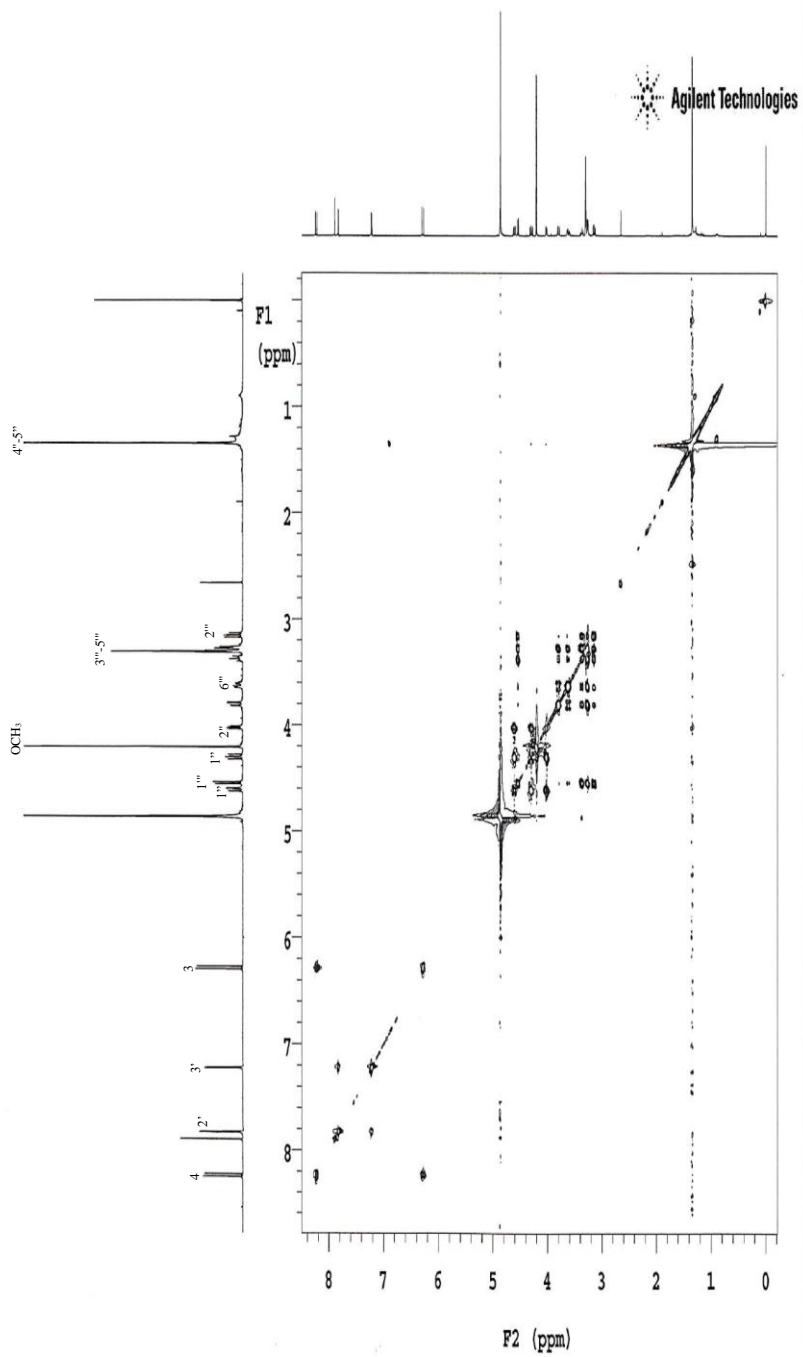
E-133

Sample Name: E-133
Data Collected on: mercury400-mercury400
Archive directory: /home/vnmr1/vnmrSYS/data
Sample directory: E-133_20210424_01
FidFile: TOCSY_01

Pulse Sequence: TOCSY
Solvent: cd3od
Data collected on: May 8 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 4042.0 Hz
2D Width 4042.0 Hz
2 repetitions
2 x 200 increments
OBSERVE H1, 400.1756519 MHz
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.069 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.046 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 20 min



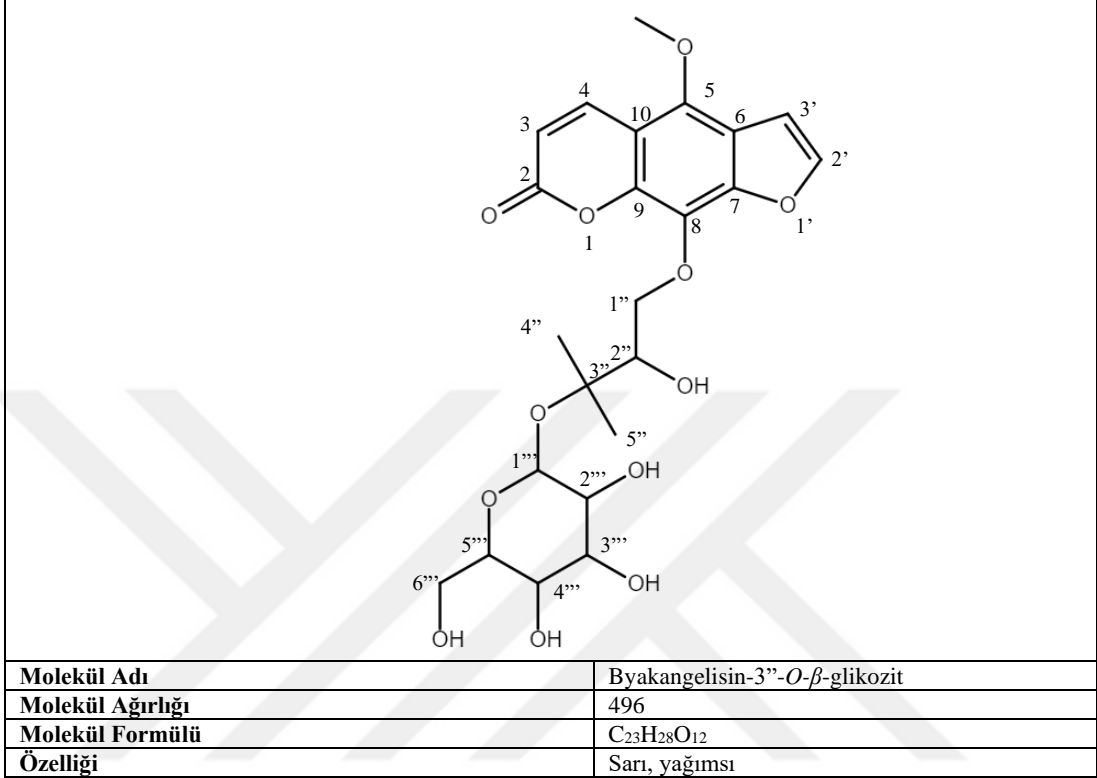
Şekil 3.69. C-3 bileşiğine ait TOCSY spektrumu

Çizelge 3.5. C-3 bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR bulguları

Kimyasal kayma	Proton	C	δ (ppm)
-	-	-	-
-	-	C-2	162,270
6,18 (1H, d, J= 10)	H-3	C-3	113,301
8,13 (1H, d, J= 10)	H-4	C-4	141,663
-	-	C-5	146,334
-	-	C-6	116,372
-	-	C-7	151,943
-	-	C-8	128,564
-	-	C-9	145,176
-	-	C-10	108,759
-	-	-	-
7,72 (1H, d, J=2)	H-2'	C-2'	147,188
7,12 (1H, d, J=2,4)	H-3'	C-3'	106,626
4,51 (1H, dd, J=2,8; 10,4); 4,20 (1H, dd, J=8, 10,4)	H-1''	C-1''	76,930
3,92 (1H, dd, J=2,4; 7,6)	H-2''	C-2''	77,814
-	-'	C-3''	80,397
1,24 (3H, s)	H-4''	C-4''	24,221
1,24 (3H, s)	H-5''	C-5''	22,948
4,45 (1H, d, J=7,6)	H-1'''	C-1'''	98,594
3,05 (1H, dd, J=7,6; 9,2)	H-2'''	C-2'''	75,421
3,17 (1H, m)	H-3'''	C-3'''	78,271
3,17 (1H, m)	H-4'''	C-4'''	71,862
3,17 (1H, m)	H-5'''	C-5'''	77,928
3,73 (1H, dd, J=20; 11,6); 3,52 (1H, dd, J= 5,2; 12)	H-6'''	C-6'''	62,993
4,10 (3H, s)	5-OCH ₃	5-OCH ₃	61,606

C-3 bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR bulguları Çizelge 3.5'te sunulmuştur. δ6,18 (1H, d, J= 10) sinyali kumarin yapısının H-3 protonunu, δ8,13 (1H, d, J= 10) sinyali ise H-4 protonunu göstermiştir. δ7,72 (1H, d, J=2) ve δ7,12 (1H, d, J=2,4) protonları ise düzlemsel furanokumarin yapısını işaret etmiştir. Metoksi grubuna ait δ4,108 (3H, s) protonları HMBC spektrumunda δ146,334 karbon sinyaliyle etkileşmiştir ve kumarin halkasına 5.konumdan bağlı metoksi grubunun varlığı ortaya konmuştur. δ4,51 (1H, dd, J=2,8; 10,4) ve δ4,20 (1H, dd, J=8, 10,4) protonları oksijen atomuna bağlı bir -CH₂ grubunu göstermiştir. HMBC spektrumunda δ128,564 ppm'deki karbon sinyaliyle etkileşen -CH₂ protonları yapının halkaya oksijen ile 8.konumdan bağlandığını işaret etmiştir. Dubletin dubleti olarak gözlenen δ3,92 (1H, dd, J=2,4; 7,6) protonunun kimyasal kayma değeri ve TOCSY etkileşimleri -CH₂ grubuna bağlı bir karbondaki olduğu göstermiştir. δ1,24 (3H, s) ve δ1,24 (3H, s) ppm'de izlenen proton sinyalleri ile HMBC etkileşimleri kuaterner karbona (δ80,397 ppm) bağlı iki metil grubunun varlığını göstermiştir. Anomerik protona ait sinyal δ4,45 (1H, d, J=7,6) ppm'de izlenmiş ve ¹H, ¹³C NMR bulguları ile glikoz olarak tayin edilen ozon β konumundan bağlandığı ortaya konmuştur. Bulgular C-3'ün "byakangelisin-3"-O-

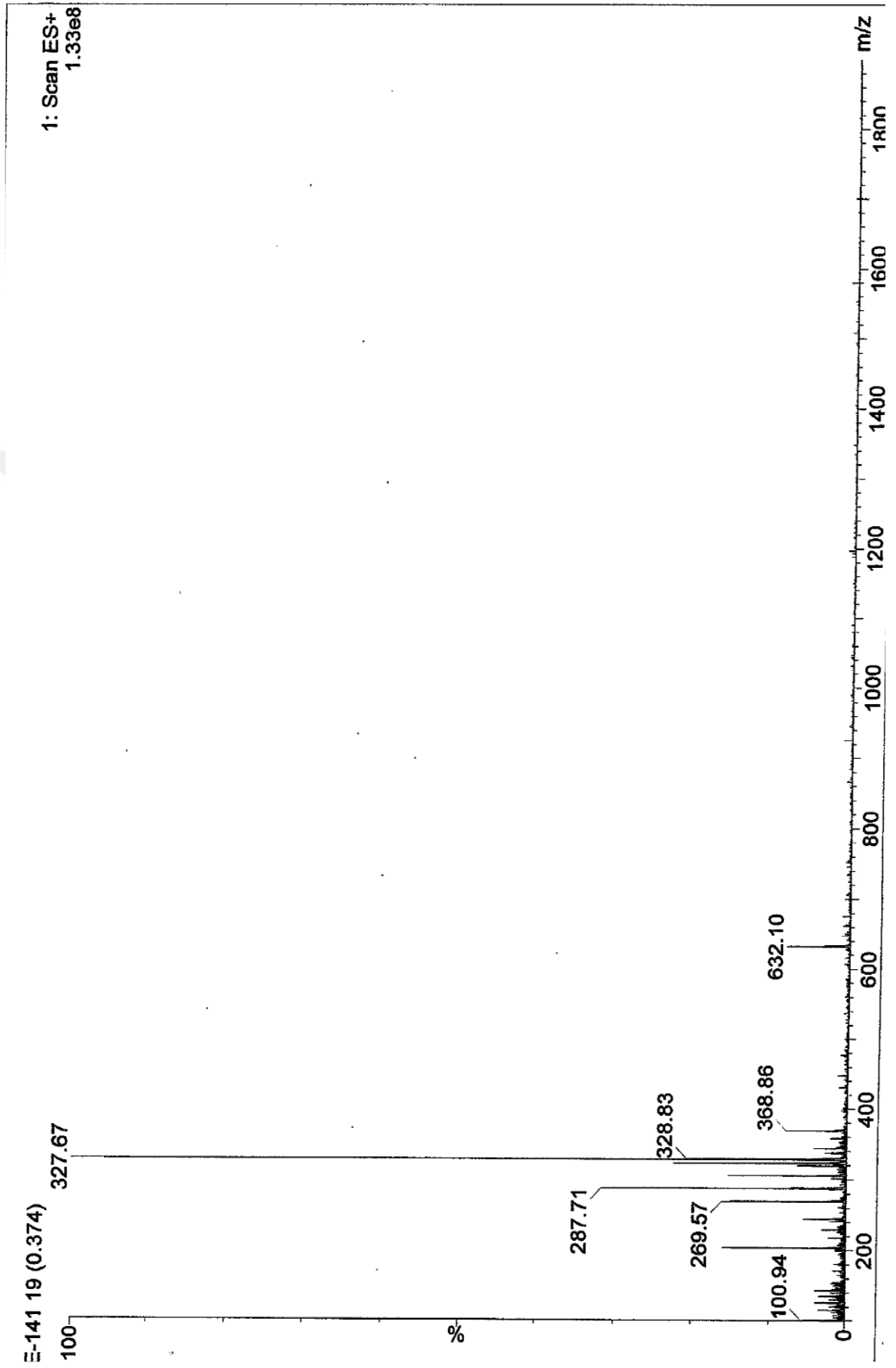
β -glikozit" olduğunu göstermiştir ve literatür verileriyle desteklenmiştir (Şekil 3.70) (Kim ve ark., 1992).



Şekil 3.70. C-3 bileşiğinin yapı tayini bulguları

3.1.3.4. C-4 Bileşiğinin Yapı Tayini

C-4 bileşiğine ait kütle spektrumu ile ¹H ve ¹³C NMR ile 2D NMR spektrumları Şekil 3.71-3.77'de verilmiştir.



Şekil 3.71. C-4 bileşiğine ait kütle spektrumu

E141

Sample Name:

E141

Data Collected on:

mercury400-mercury400

Archive directory:

/home/vnmr1/vnmrSYS/data

Sample directory:

E141_20210530_01

FIDFile: PROTON_01

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)

Solvent: cdcl3

Data collected on: May 30 2021

Temp. 37.0 C / 310.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 2.559 sec

Width 6402.0 Hz

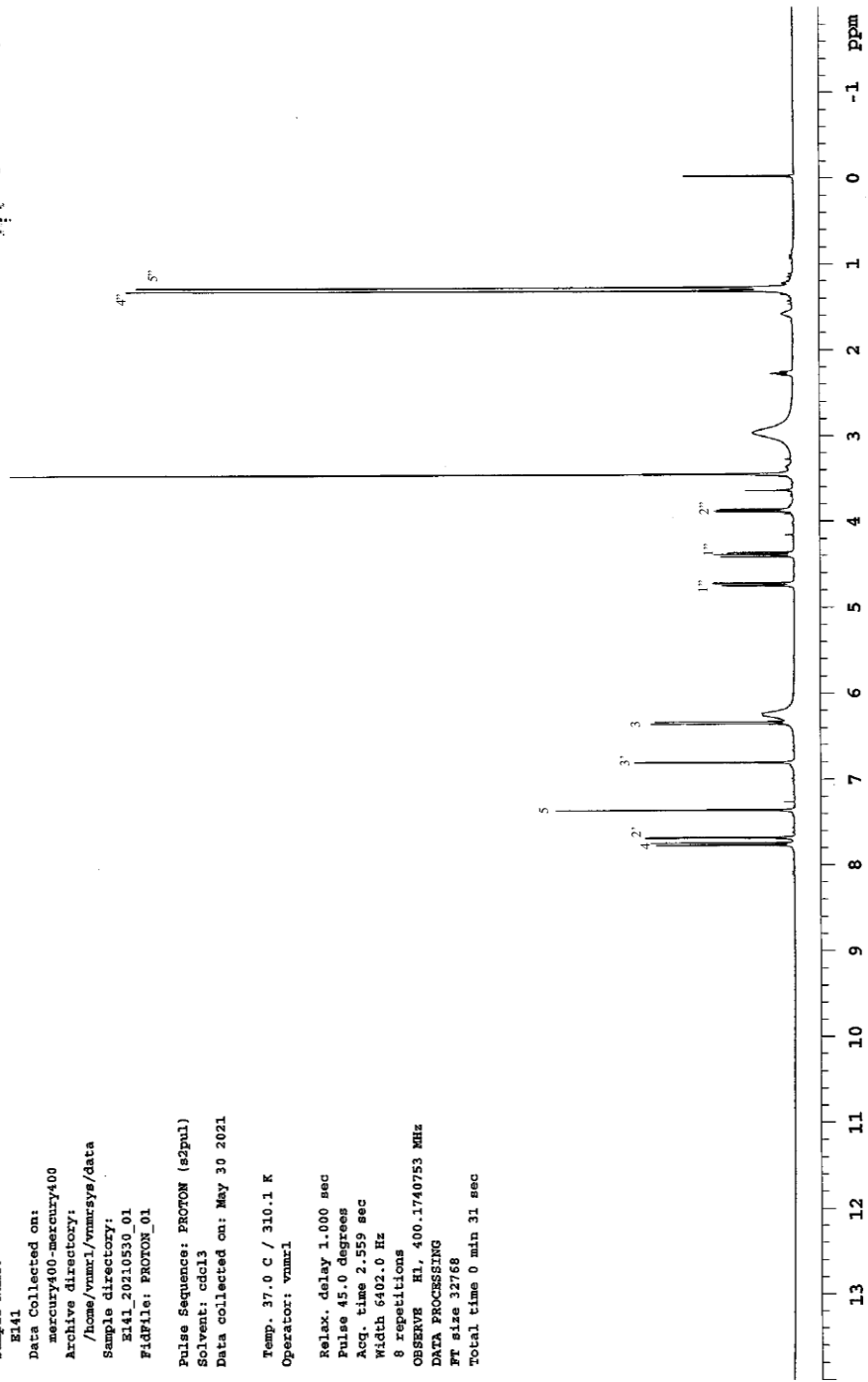
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1740753 MHz

DATA PROCESSING

FT size 32768

Total time 0 min 31 sec



Şekil 3.72. C-4 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu

E141

Sample Name:
E141

Data Collected on:
mercury400-mercury400

Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data

Sample directory:
E141_20210530_01

FidFile: CARBON_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)

Solvent: cdcl3

Data collected on: May 30 2021

Temp. 37.0 C / 310.1 K

Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.304 sec

Width 25125.6 Hz

3000 repetitions

OBSERVE C13, 100.6238513 MHz

DECOUPLE H1, 400.1760547 MHz

Power 38 dB

continuously on

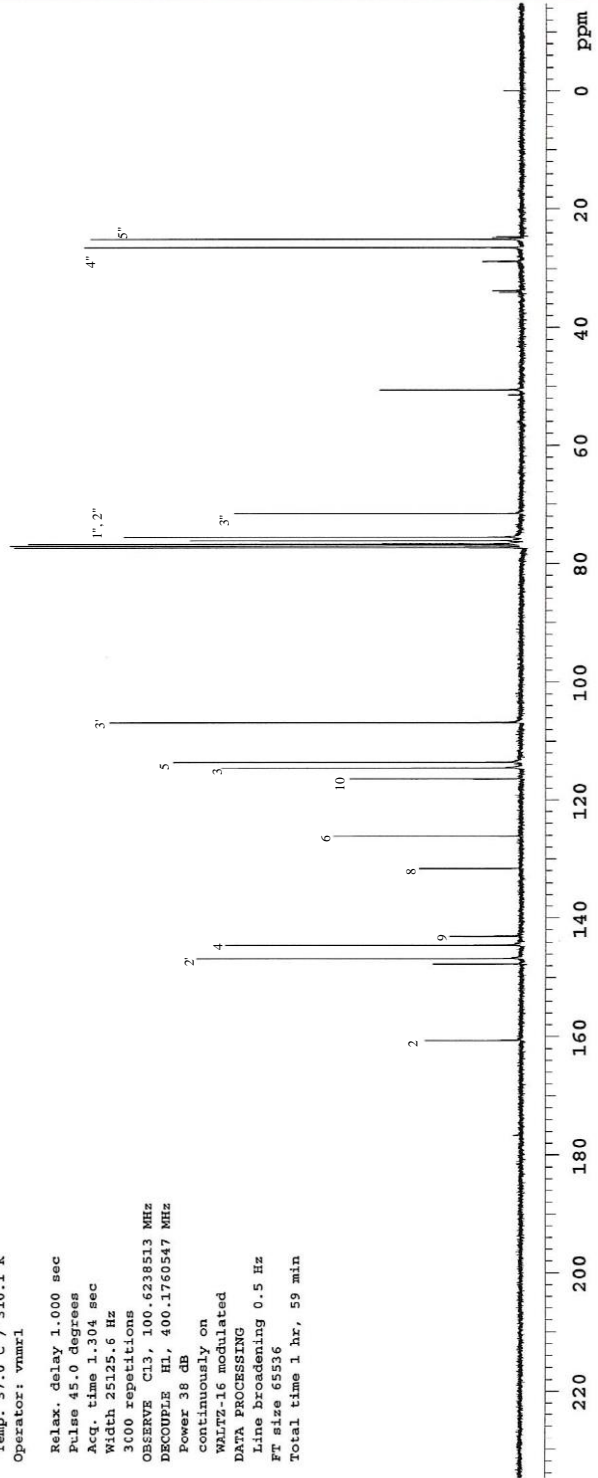
WALTZ-16 modulated

DATA PROCESSING

Line broadening 0.5 Hz

FT size 65536

Total time 1 hr, 59 min

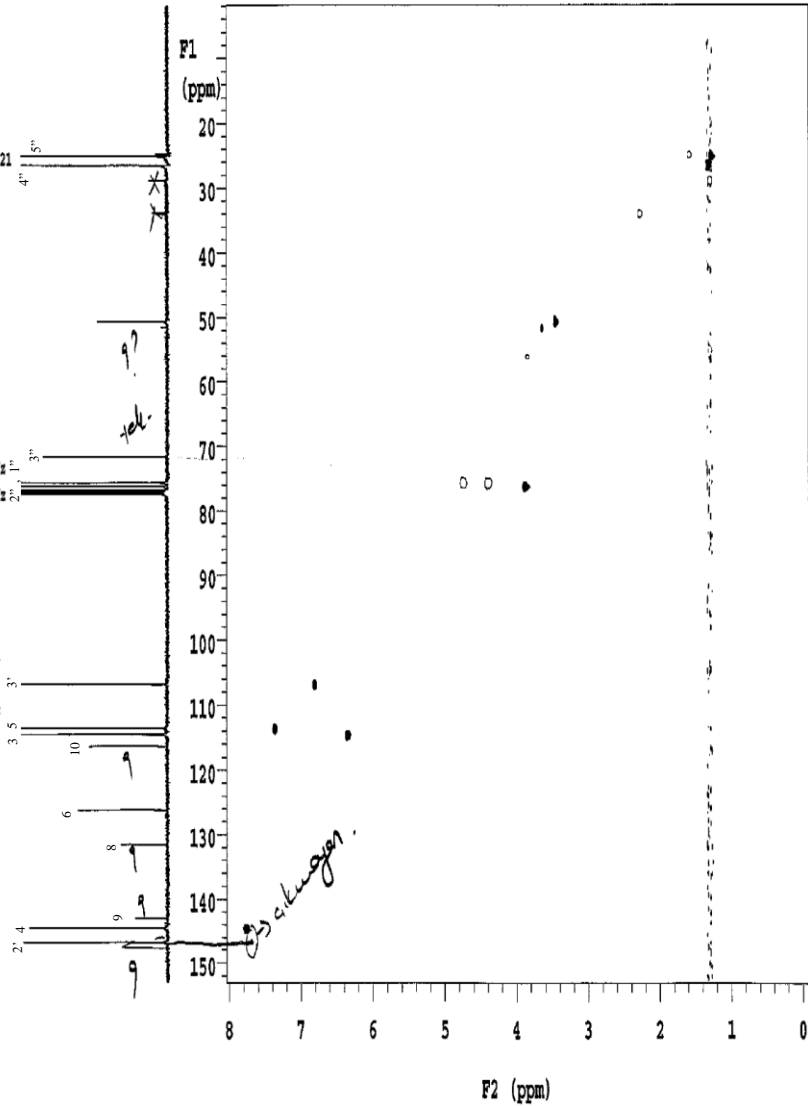
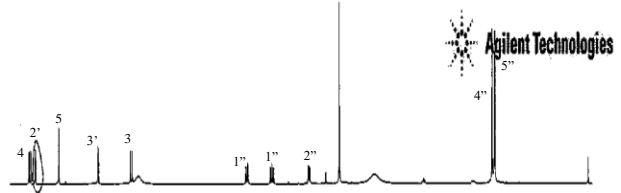


Şekil 3.73. C-4 bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu

E141

Sample Name:
E141
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
E141_20210530_01
FidFile: gHSQC_01

Pulse Sequence: gHSQC
Solvent: cdcl3
Data collected on: May 31 2021
Temp. 37.0 C / 310.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 6402.0 Hz
2D Width 17105.0 Hz
4 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 400.1740753 MHz
DECOUPLE C13, 100.6313980 MHz
Power 45 dB
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.069 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.007 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 23 min



Şekil 3.74. C-4 bileşiğine ait HSQC spektrumu

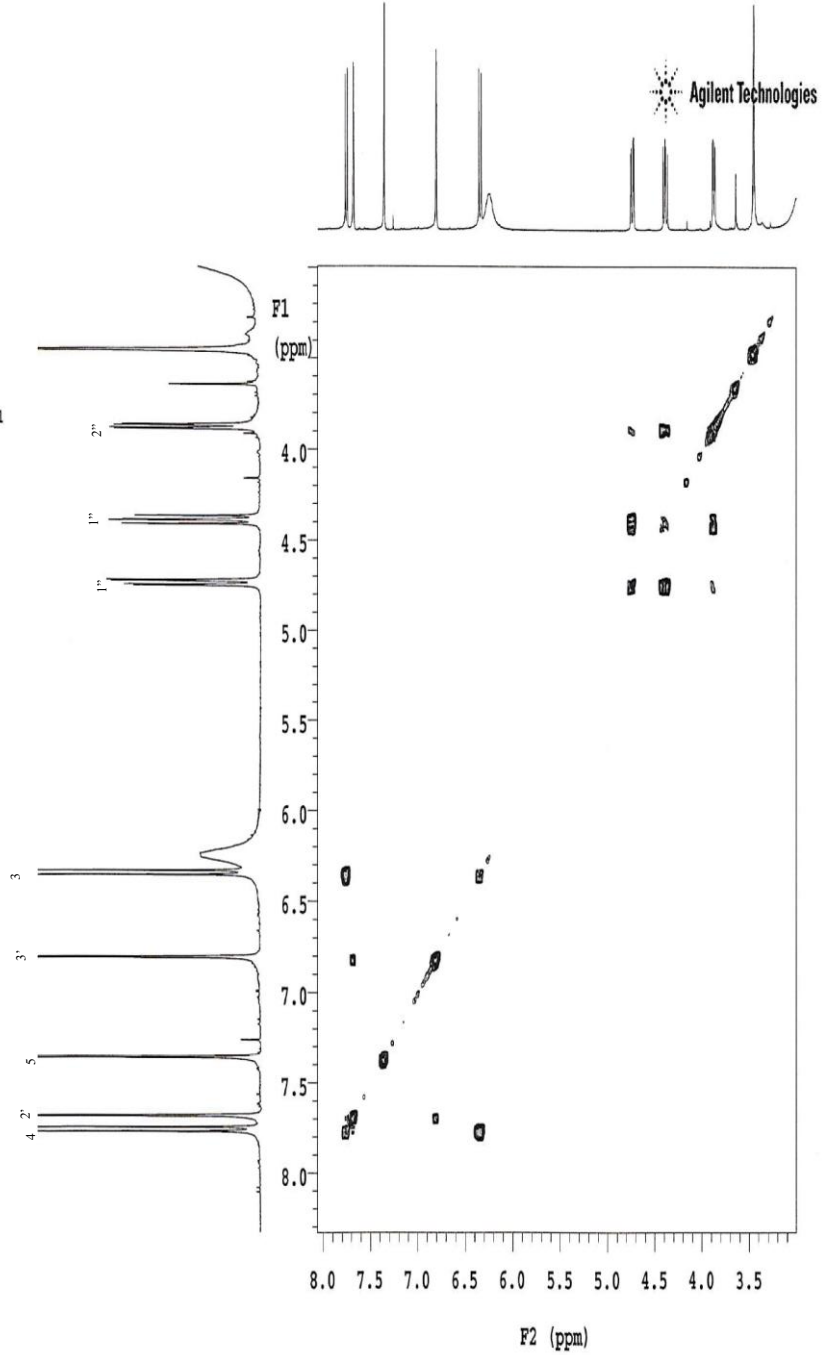
E141

Sample Name:
E141
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vmmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
E141_20210530_01
FidFile: gCOSY_01

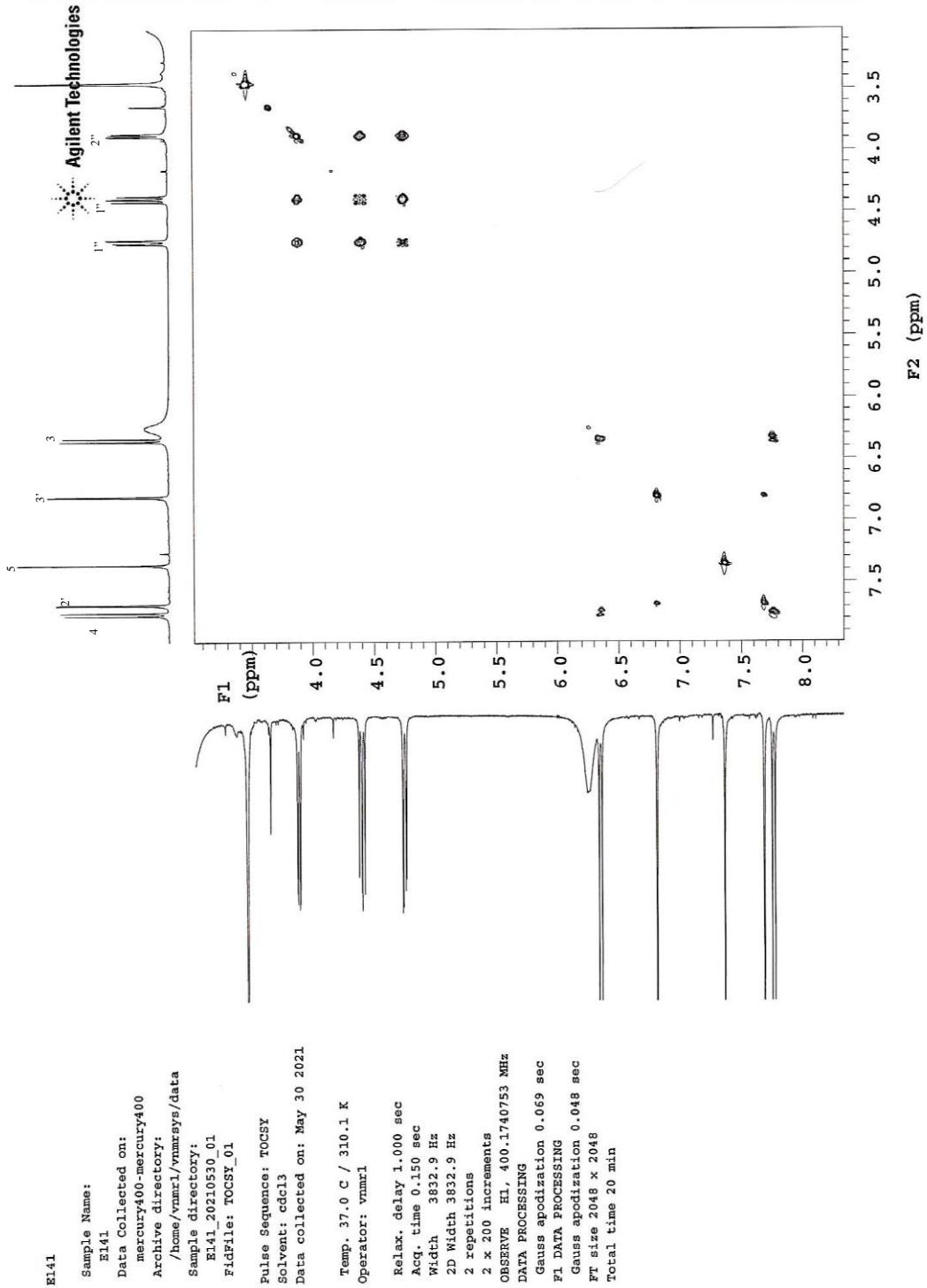
Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: cdcl3
Data collected on: May 30 2021

Temp. 37.0 C / 310.1 K
Operator: vmmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 3832.9 Hz
2D Width 3832.9 Hz
4 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.075 sec
F1 DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.033 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 11 min



Şekil 3.76. C-4 bileşiğine ait COSY spektrumu



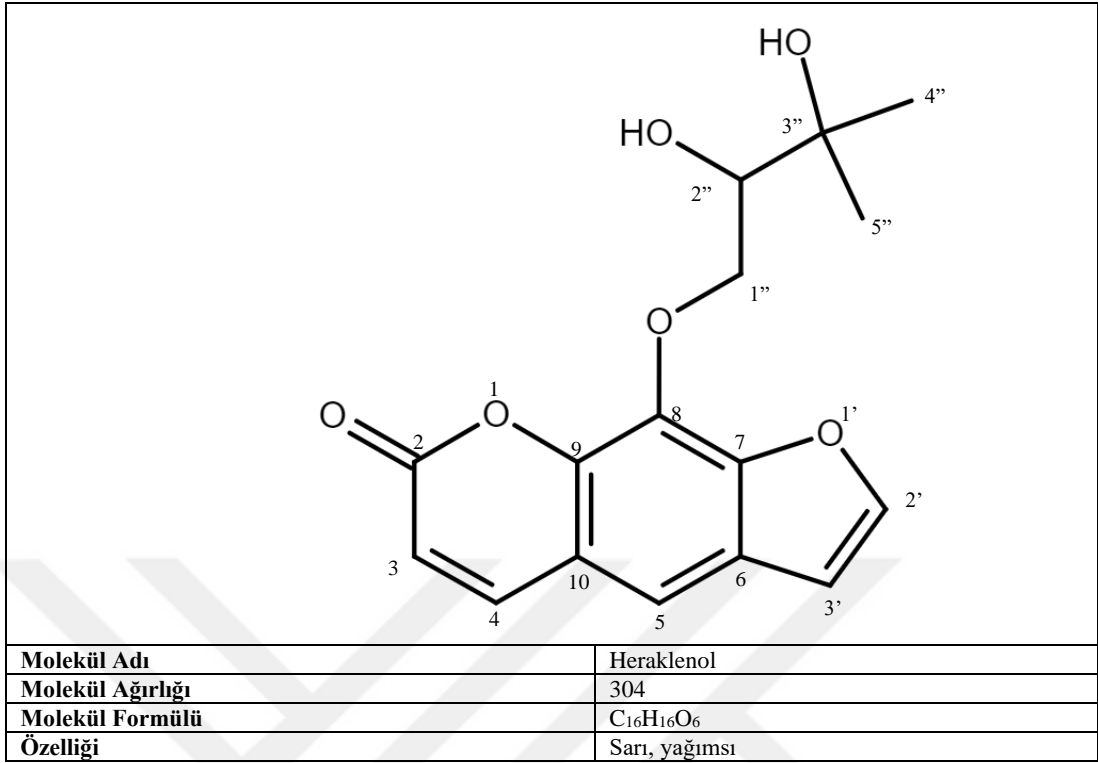
Şekil 3.77. C-4 bileşiğine ait TOCSY spektrumu

C-4 bileşiminin ^1H ve ^{13}C NMR bulguları Çizelge 3.6.'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.6. C-4 bileşiminin ^1H ve ^{13}C NMR bulguları

Kimyasal kayma	Proton	C	δ (ppm)
-	-	-	-
-	-	C-2	160,621
6,43 (1H, d, $J=9,2$)	H-3	C-3	114,572
7,75 (1H, d, $J=9,2$)	H-4	C-4	144,565
7,35 (1H, s)	H-5	C-5	113,597
-	-	C-6	126,178
-	-	C-7	147,750
-	-	C-8	131,596
-	-	C-9	143,041
-	-	C-10	116,886
7,68 (1H, d, $J=2$)	H-2'	C-2'	146,859
6,80 (1H, d, $J=2,4$)	H-3'	C-3'	106,853
4,73 (1H, dd, $J=2,8; 10$); 4,38 (1H, dd, $J=8, 10$)	H-1''	C-1''	75,602
3,87 (1H, dd, $J=2,8; 8$)	H-2''	C-2''	76,174
-	H-3''	C-3''	71,594
1,31 (3H, s)	H-4''	C-4''	26,452
1,27 (3H, s)	H-5''	C-5	25,035

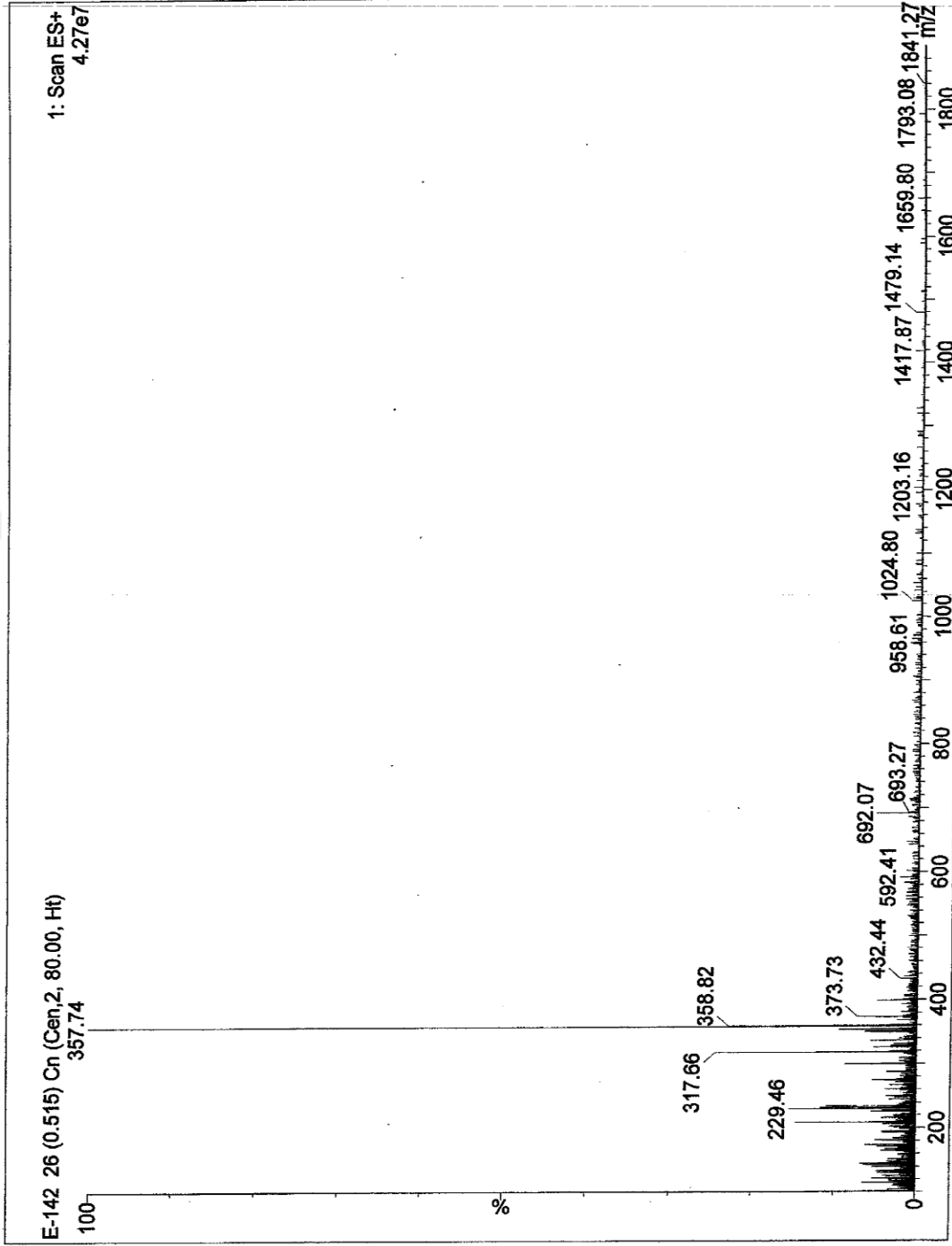
C-4 bileşiminin NMR bulguları (Çizelge 3.6) incelendiğinde C-1 bileşiminin aglikonuyla çok benzer proton ve karbon sinyallerine sahip olduğu görülmüştür. $\delta 6,43$ (1H, d, $J=9,2$) ve $\delta 7,75$ (1H, d, $J=9,2$) karakteristik proton sinyalleri güçlü bir şekilde kumarin yapısının işaret etmiştir. $\delta 160,621$ ppm'deki karbonil yapısına ait sinyal kumarin iskeletini doğrulamıştır. $\delta 7,68$ ve $\delta 6,80$ protonları kumarin iskeletine kondanse furan yapısını göstermiştir. $\delta 1,31$ (3H, s) ve $\delta 1,27$ (3H, s) sinyalleri iki metil grubunu ifade etmiş olup, $\delta 4,73$ (1H, dd, $J=2,8; 10$); $\delta 4,38$ (1H, dd, $J=8, 10$) sinyalleri kumarin halkasına oksijen atomu ile bağlanmış $-\text{CH}_2$ yapısını göstermiştir. Komşu karbonunda ise $\delta 3,87$ (1H, dd, $J=2,8; 8$) proton sinyali görülmüştür. $\delta 71,594$ karbon sinyali ile $\delta 1,31$ (3H, s) ve $\delta 1,27$ (3H, s) metil protonu sinyalleri $\delta 3,87$ protonunun karbonuna bağlı bir izopropil grubunun varlığını ortaya koymuştur. Bileşik heraklenol olarak tayin edilmiş, literatür verileriyle bu bulgular doğrulanmıştır. (Niu ve ark., 2002) (Şekil 3.78).



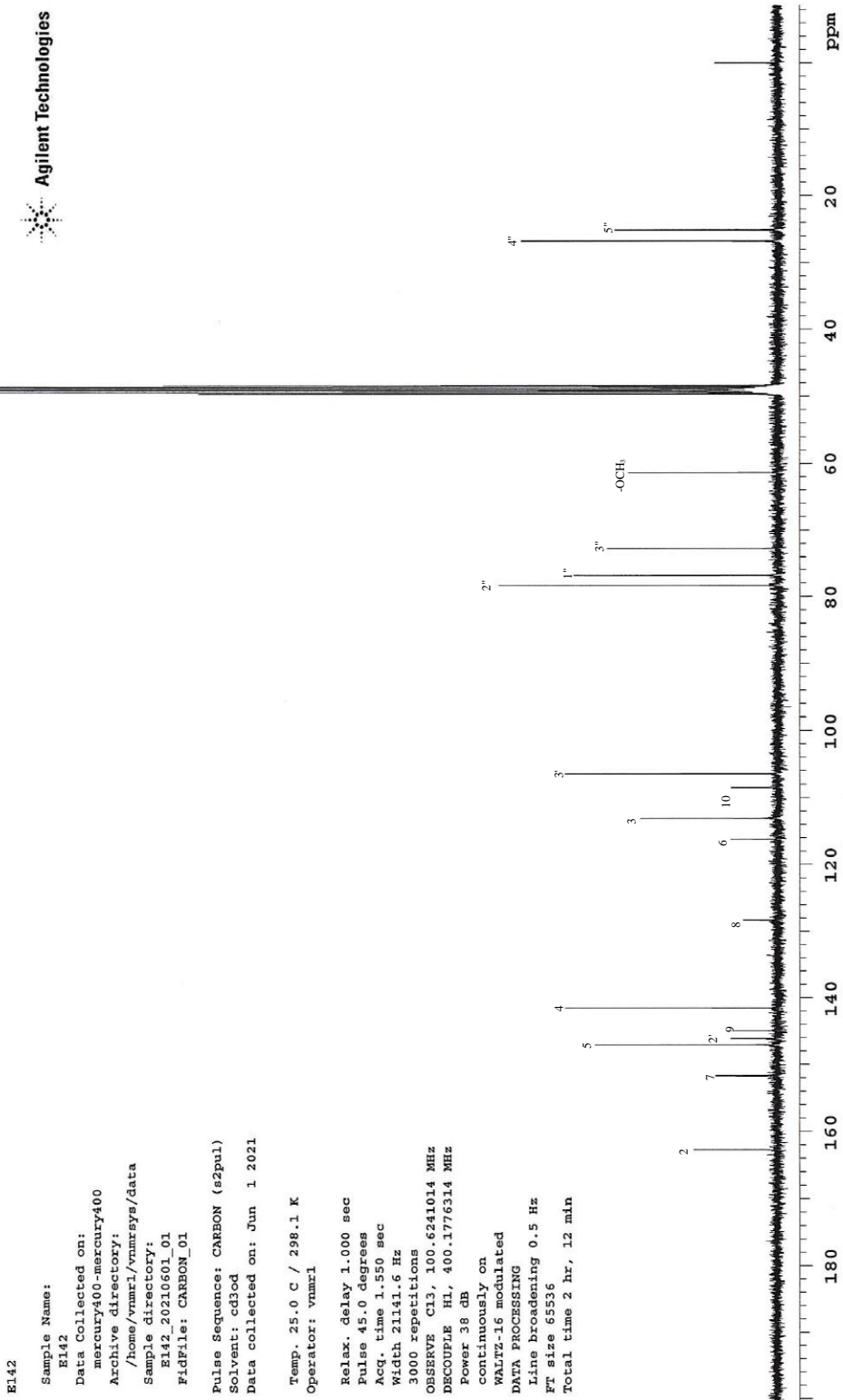
Şekil 3.78. C-4 bileşiğinin yapı tayini bulguları

3.1.3.5. C-5 Bileşiğinin Yapı Tayini

C-5 bileşiğine ait kütle spektrumu Şekil 3.79'da verilmiştir. ¹H ve ¹³C NMR ile 2D NMR spektrumları Şekil 3.80-3.85'te verilmiştir. C-1 bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR bulguları Çizelge 3.7.'de gösterilmiştir.



Şekil 3.79. C-5 bileşiğine ait küle spektrumu



Şekil 3.81. C-5 bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu

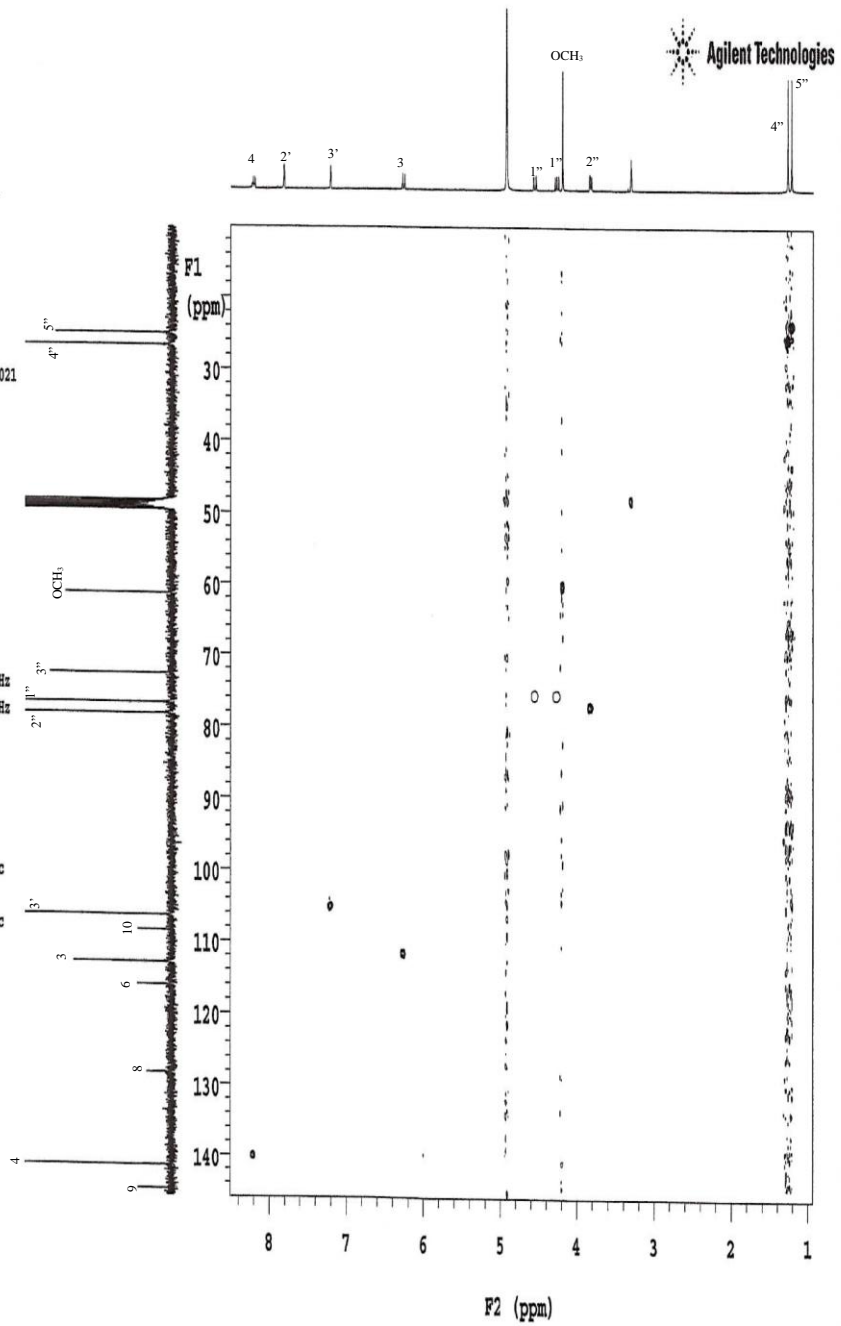
E142

Sample Name:
E142
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
E142_20210601_01
FidFile: gHSQC_01

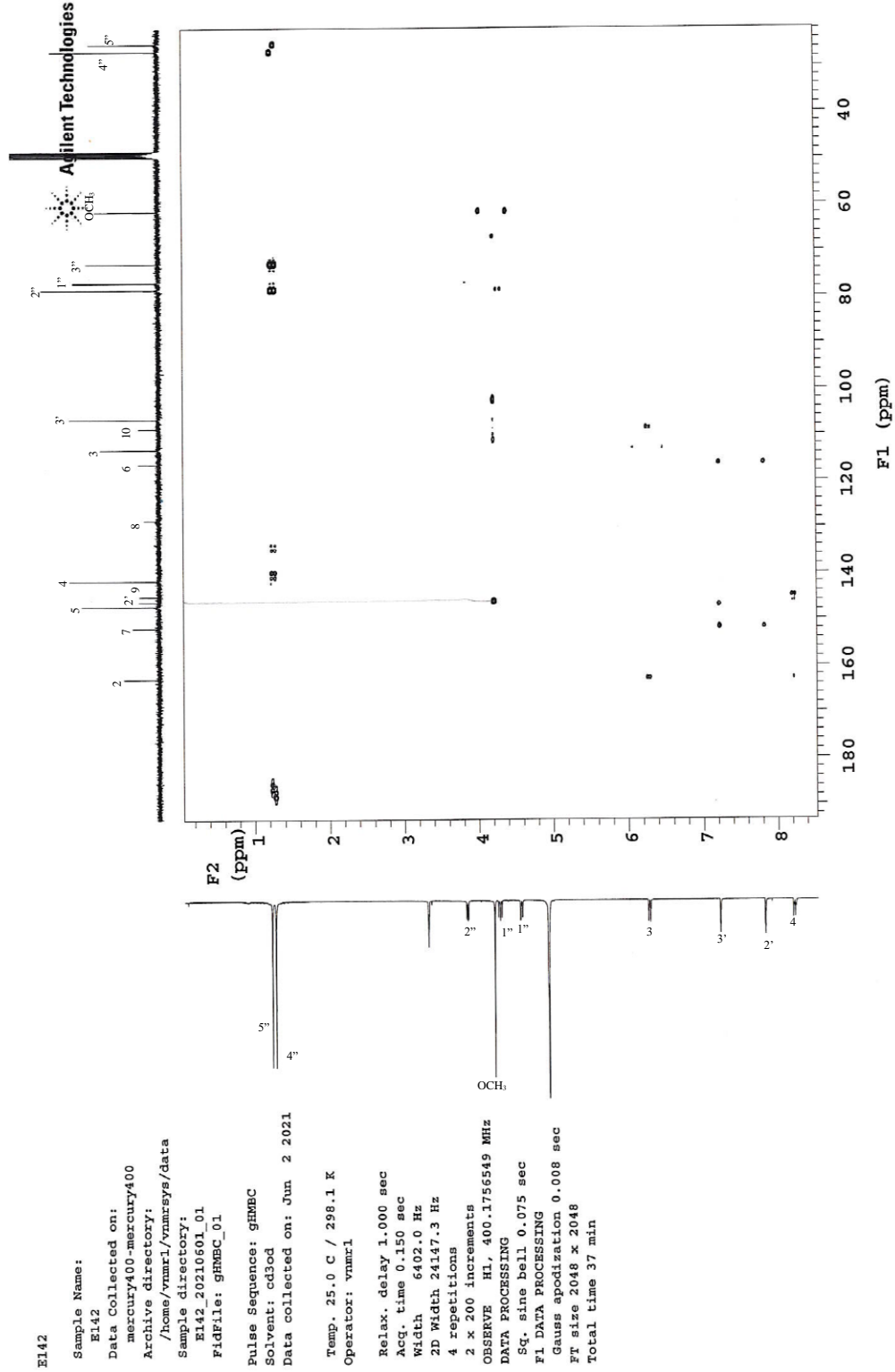
Pulse Sequence: gHSQC
Solvent: cd3od
Data collected on: Jun 2 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 6402.0 Hz
2D Width 17105.0 Hz
4 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 400.1756519 MHz
DECOUPLE C13, 100.6317945 MHz
Power 45 dB
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.069 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.007 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 23 min



Şekil 3.82. C-5 bileşiğinin HSQC spektrumu



Şekil 3.83. C-5 bileşiminin HMBC spektrumu

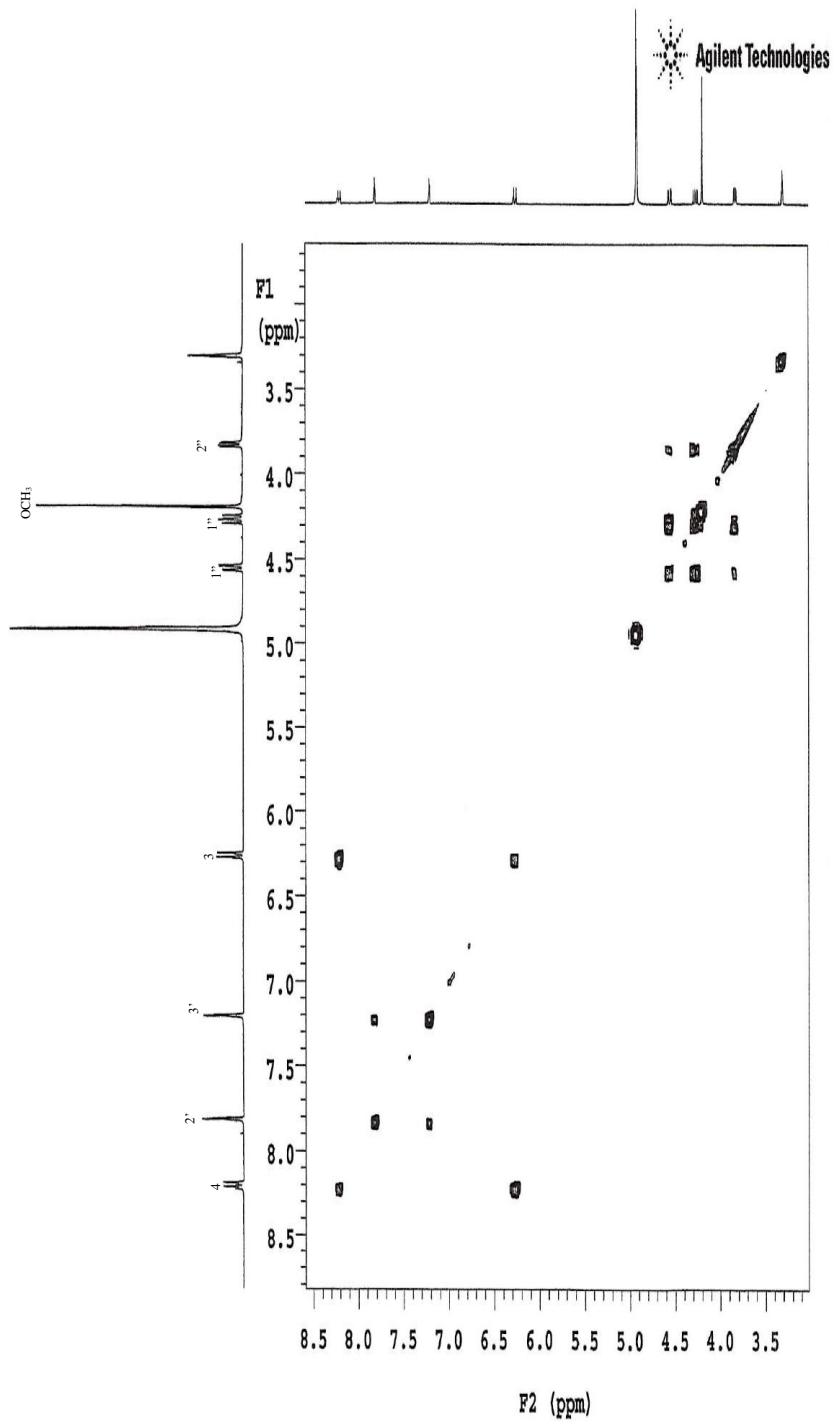
E142

Sample Name:
E142
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
E142_20210601_01
FidFile: gCOSY_01

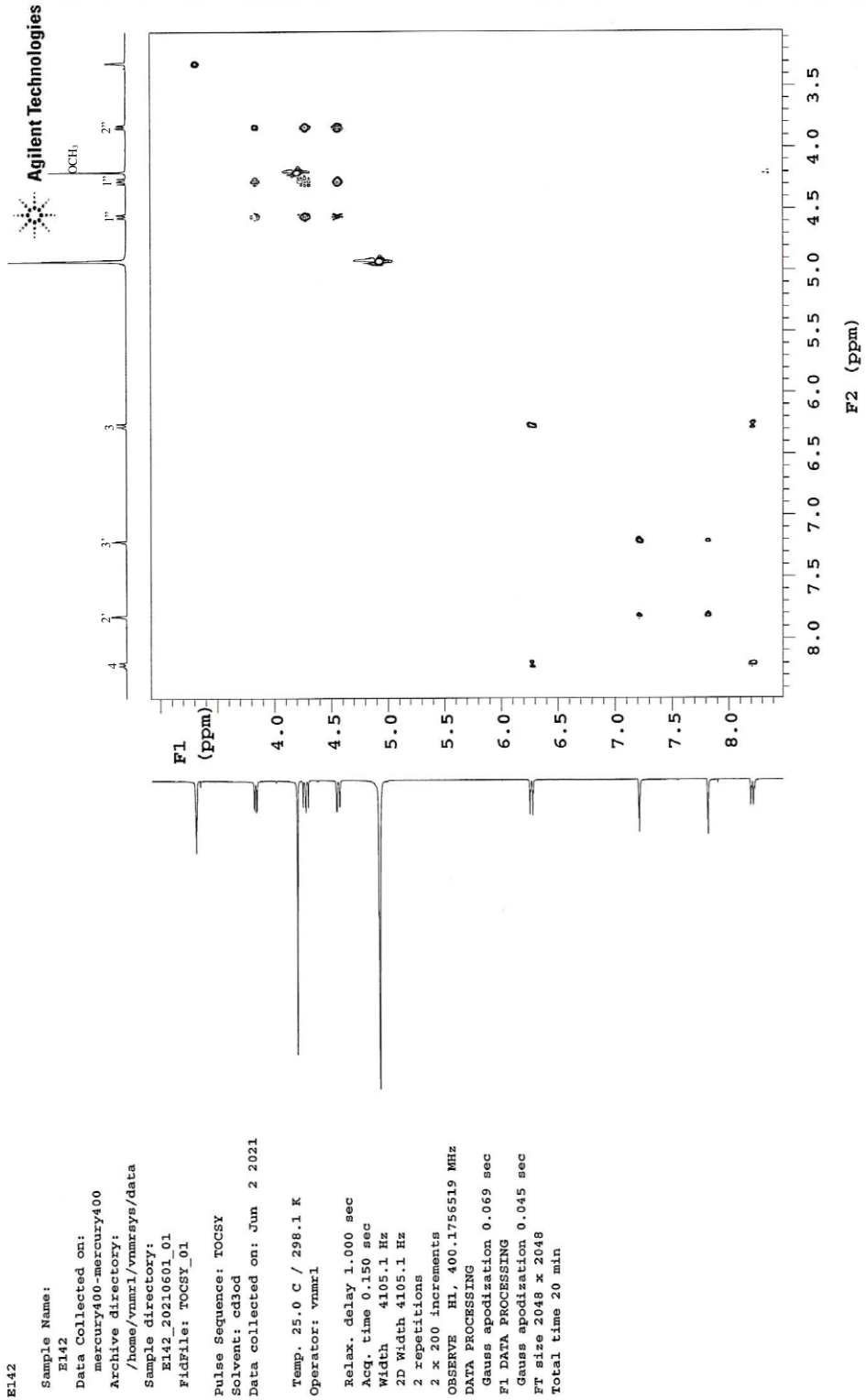
Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: cd3od
Data collected on: Jun 2 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.150 sec
Width 4105.1 Hz
2D Width 4105.1 Hz
4 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 400.1756519 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.075 sec
F1 DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.031 sec
FT size 2048 x 2048
Total time 11 min



Şekil 3.84. C-5 bileşğinin COSY spektrumu



Şekil 3.85. C-5 bileşiminin TOCSY spektrumu

Çizelge 3.7. C-5 bileşiğinin ¹H ve ¹³C NMR bulguları

Kimyasal kayma	Proton	C	δ (ppm)
-	-	-	-
-	-	C-2	162,715
6,25 (1H, d, J= 9,8)	H-3	C-3	113,093
8,2 (1H, d, J= 10)	H-4	C-4	141,498
-	-	C-5	146,089
-	-	C-6	116,190
-	-	C-7	151,686
-	-	C-8	128,334
-	-	C-9	144,883
-	-	C-10	108,560
-	-	-	-
7,81 (1H, d, J= 2,4)	H-2'	C-2'	146,993
7,20 (1H, d, J=2,4)	H-3'	C-3'	106,470
4,55 (1H, dd, J=2,4; 10,8); 4,26 (1H, dd, J=8; 10,4)	H-1''	C-1''	75,602
3,87 (1H, dd, J=2,8; 8)	H-2''	C-2''	76,840
-	H-3''	C-3''	72,782
1,26 (3H, s)	H-4''	C-4''	26,738
1,21 (3H, s)	H-5''	C-5''	25,096
4,19 (3H, s)	5-OCH ₃	5-OCH ₃	61,426

¹H ve ¹³C NMR bulgularının C-3 bileşiğinin aglikonuyla çok benzer sinyaller gösterdiği tespit edilmiştir. Kumarinin halkasının 3 ve 4. konumdaki karakteristik proton sinyalleri sırasıyla δ6,25 (1H, d, J= 9,8) ve δ8,2 (1H, d, J= 10) olarak izlenmiştir. δ162,71 ppm'deki karbonile ait sinyal de kumarin yapısını işaret etmiştir. δ7,81 (1H, d, J=2,4) ve δ7,20 (1H, d, J=2,4) protonları kumarin halkasına düzlemsel olarak kondanse olmuş furan halkasını göstermiştir. Aromatik olmayan δ 4,55 (1H, dd, J=2,4; 10,8); δ ,26 (1H, dd, J=8; 10,4) protonları kumarine oksijen ile bağlı –CH₂ grubunu, δ3,87 protonu ise dubletin dubleti olarak izlenen sinyaliyle CH₂ gurubuna komşu protonu göstermiştir. δ72,782 karbonu ve δ1,26 (3H, s), δ1,21 (3H, s) metil protonları izopropil yapısını işaret etmiş, HMBC bulguları ise δ3,87 protonunun bağlı olduğu δ76,840 karbonundan bağlandığını göstermiştir. δ4,19 (3H, s) ve 61,426 ppm'deki sinyallerle izlenen metoksi grubunun HMBC etkileşmeleri ise kumarin halkasına 5. konumdan bağlandığını göstermiştir. Bu verilere göre C-5 bileşiği “byakangelisin” olarak tayin edilmiştir ve Dinçel ve ark. (2013) tarafından *H.platytenium*'dan izole edilen byakangelisin verileriyle karşılaştırılarak doğrulanmıştır (Şekil 3.86).

Molekül Adı	Byakangelisin
Molekül Ağırlığı	334
Molekül Formülü	C ₁₇ H ₁₈ O ₇
Özelliği	Sarı, yağimsı

Şekil 3.86. C-5 bileşiğinin yapı tayini bulguları

3.2. Antienflamatuvar Etki Çalışmalarına Ait Bulgular

3.2.1. Karagenin Nedenli Arka Pençe Ödemi Çalışmalarına Ait Bulgular

Heracleum türlerinin kök ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometan ve metanollü ekstrelerin karagenin nedenli arka pençe ödemindeki etkileri Çizelge 3.8'de verilmiştir. Ekstrelerin karagenin nedenli arka pençe ödemi üzerindeki etkilerine bakıldığında standart olarak kullanılan indometazine en yakın inhibisyonu gösteren ekstrelerin *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometan ve metanollü ekstreleri olduğu görülmüştür. Diklorometanlı ekstre ödemi 180, 270 ve 360. dakikaların sonunda sırasıyla %40,5; %43,4 ve %43,2 oranında inhibe etmiştir. Metanollü ekstre ise 270 ve 360 dakika sonunda %32,6 ve %36,9 oranında kontrol grubuna göre anlamlı etki göstermiştir. Her iki ekstre de 90 dakika boyunca inhibisyon göstermemiştir. *H. sphondylium* subsp. *ternatum* kökleri ise 360 dakika sonunda kayda değer aktivite göstermiştir. Diklorometanlı ekstrelin inhibisyon yüzdesi %23,4 olarak ölçülürken, metanollü ekstrelin ise %25,4 olarak

hesaplanmıştır. Test edilen diğer ekstrelerin karagenin nedenli arka pençe ödemi üzerinde antienflamatuvar etkileri gözlenmemiştir. Standart olarak kullanılan indometazinin aktivitesi ise 180. ve 360. dakikalar arasında % 25,6-44,3 olarak bulunmuştur.

H. sphondylium subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometan ve metanollü ekstrelerinin kolon fraksiyonlarını karagenin nedenli arka pençe ödemindeki etkileri Çizelge 3.9'da gösterilmiştir. Diklorometanlı ekstrenin 127-140 fraksiyonu ile metanollü ekstrenin 1-10 fraksiyonu en yüksek antienflamatuvar etkiyi göstermiştir. Fr(1-10) 270 ve 360. dakikaların sonunda ödemi %27,6 ve %31,9 oranında inhibe etmiştir. Fr(127-140) ise %26,1 ve %29,2 oranında inhibisyon göstermiştir. Metanollü ekstrenin 11-24 fraksiyonu 360 dakikanın sonunda ödemi %28 inhibe etmiştir. İndometazinin etkisi %12,8-44,3 arasında ölçülmüştür. Diğer fraksiyonlarda ise kontrol grubuna göre anlamlı aktivite gözlenmemiştir.

H. sphondylium subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometan ve metanollü ekstrelerinden izole edilen C-1, C-2, C-3, C-4, C-5 bileşiklerinin karagenin nedenli arka pençe ödemi üzerindeki antienflamatuvar etkileri Çizelge 3.10'da verilmiştir.

İzole edilen bileşiklerin karagenin nedenli enflamasyon üzerindeki etkileri incelendiğinde heraklenol-3''-O- β -glikozitin en yüksek etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir. Karagenin nedenli pençe ödemi 270 dakikada %34,9 oranında inhibe etmiştir. Bunu %29,6 inhibisyonla byakangelisin-3''-O- β -glikozit izlemiştir. Her iki bileşik de 270. dakikada indometazinden yüksek aktivite göstermiştir İzole edilen diğer maddeler ise karagenin nedenli pençe ödeminde kontrol grubuna göre anlamlı aktivite sergilememiştir.

Çizelge 3.8. *Heracleum* ekstrelerinin farelerde karagenin nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri

Numune	Doz (mg/kg)	Şişme kalınlığı ($\times 10^{-2}$ mm) \pm OSH (% inhibisyon)				
		90 dk	180 dk	270 dk	360 dk	
<i>Kontrol</i>		46,2 \pm 5,4	53,5 \pm 5,9	60,1 \pm 5,7	66,8 \pm 6,4	
<i>H. paphlagicum</i>	K	DCM 100	49,8 \pm 4,7	59,4 \pm 5,2	64,3 \pm 5,9	67,2 \pm 5,1
		MeOH 100	47,5 \pm 5,3	47,1 \pm 5,4 (11,9)	53,3 \pm 5,0 (11,3)	56,4 \pm 4,8 (15,6)
	T	DCM 100	48,9 \pm 5,4	48,8 \pm 5,1 (8,8)	52,1 \pm 5,2 (13,3)	59,5 \pm 4,9 (10,9)
		MeOH 100	51,4 \pm 5,5	46,2 \pm 5,3 (13,6)	51,5 \pm 5,4 (14,3)	58,8 \pm 4,8 (11,9)
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i>	K	DCM 100	42,1 \pm 3,7 (8,8)	44,2 \pm 3,9 (17,4)	48,1 \pm 4,2 (19,9)	51,2 \pm 3,9 (23,4)*
		MeOH 100	48,5 \pm 3,6	45,5 \pm 3,9 (14,9)	47,6 \pm 3,7 (20,8)	49,8 \pm 3,5 (25,4)*
	T	DCM 100	55,7 \pm 4,2	46,3 \pm 4,6 (13,5)	52,3 \pm 5,0 (12,9)	68,6 \pm 4,9
		MeOH 100	48,0 \pm 2,8	54,3 \pm 3,2	61,4 \pm 3,1	69,4 \pm 3,5
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>	K	DCM 100	55,9 \pm 3,1	55,6 \pm 3,6	63,5 \pm 3,8	70,3 \pm 3,5
		MeOH 100	54,6 \pm 5,0	59,1 \pm 5,5	55,2 \pm 5,1 (8,2)	57,0 \pm 4,4 (14,7)
	T	DCM 100	50,2 \pm 3,5	54,2 \pm 3,8	65,3 \pm 4,0	70,3 \pm 3,7
		MeOH 100	46,9 \pm 3,1	57,8 \pm 5,2	56,0 \pm 5,3 (6,8)	60,1 \pm 3,9 (10,0)
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i>	K	DCM 100	52,1 \pm 3,2	40,5 \pm 4,2 (24,3)*	43,4 \pm 4,6 (27,8)*	44,2 \pm 4,3 (33,8)**
		MeOH 100	51,6 \pm 5,1	41,3 \pm 4,1 (22,8)	40,5 \pm 3,9 (32,6)**	42,1 \pm 4,2 (36,9)**
	T	DCM 100	53,5 \pm 3,4	55,9 \pm 3,1	64,6 \pm 3,6	71,4 \pm 3,9
		MeOH 100	50,4 \pm 3,9	55,2 \pm 3,4	60,2 \pm 3,9	68,5 \pm 4,2
indometazin	10	40,3 \pm 4,0 (12,8)	39,8 \pm 3,7 (25,6)*	38,4 \pm 3,5 (36,1)**	37,2 \pm 3,4 (44,3)***	

OSH: Ortalama standart hata

Çizelge 3.9. *Heracleum sphondylium* subsp. *cyclocarpum* kök ekstrelerinden elde edilen fraksiyonların farelerde karagenin nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri

Numune	Doz (mg/kg)	Şişme kalınlığı (x10 ⁻² mm) ± OSH (%inhibisyon)				
		90 dk	180 dk	270 dk	360 dk	
<i>Kontrol</i>		41,2 ± 4,7	46,9 ± 4,2	53,6 ± 5,1	59,9 ± 4,8	
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> diklorometanlı kök ekstresi	Fraksiyon (1-13)	100	53,4 ± 3,9	59,7 ± 3,8	65,8 ± 4,2	71,4 ± 5,3
	Fraksiyon (14-22)	100	44,7 ± 3,8	47,5 ± 3,5	50,4 ± 3,9 (5,9)	52,3 ± 3,4 (12,7)
	Fraksiyon (23-52)	100	54,1 ± 5,6	57,6 ± 4,4	59,2 ± 4,6	61,2 ± 4,1
	Fraksiyon (53-91)	100	52,3 ± 3,2	53,8 ± 3,7	55,6 ± 4,1	63,4 ± 4,7
	Fraksiyon (92-107)	100	53,6 ± 4,1	55,5 ± 4,5	59,1 ± 4,0	62,7 ± 4,3
	Fraksiyon (108-123)	100	41,5 ± 3,2	42,4 ± 3,5 (9,6)	44,1 ± 3,9 (17,7)	51,6 ± 3,4 (13,9)
	Fraksiyon (124-126)	100	43,5 ± 3,4	46,2 ± 3,8 (1,4)	47,9 ± 3,1 (10,6)	51,5 ± 3,2 (14,0)
	Fraksiyon (127-140)	100	42,9 ± 3,5	43,1 ± 3,9 (8,1)	39,6 ± 3,7 (26,1)*	42,4 ± 3,5 (29,2)**
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> metanollü kök ekstresi	Fraksiyon (1-10)	100	42,8 ± 3,8	45,5 ± 3,5 (2,9)	38,8 ± 3,2 (27,6)*	40,8 ± 3,6 (31,9)**
	Fraksiyon (11-24)	100	41,7 ± 3,1	46,3 ± 3,7 (1,2)	40,6 ± 4,1 (24,3)	43,1 ± 3,6 (28,0)**
	Fraksiyon (25-54)	100	43,5 ± 4,9	45,0 ± 4,5 (4,1)	47,3 ± 4,2 (11,8)	49,6 ± 3,8 (17,2)
	Fraksiyon (55-61)	100	42,3 ± 4,1	44,7 ± 4,5 (4,7)	45,2 ± 4,3 (15,7)	50,1 ± 4,4 (16,4)
indometazin	10	31,1 ± 3,2 (24,5)*	33,8 ± 3,4 (27,9)**	37,2 ± 3,1 (30,6)**	34,4 ± 3,6 (42,6)***	

OSH: Ortalama standart hata

Çizelge 3.10. *Heracleum sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinden izole edilen maddelerin farelerde karagenin nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri

Numune	Doz (mg/kg)	Şişme kalınlığı (x10 ⁻² mm) ± OSH (%inhibisyon)			
		90 dk	180 dk	270 dk	360 dk
<i>Kontrol</i>		35,2 ± 4,6	41,0 ± 4,9	48,6 ± 5,1	51,0 ± 4,2
Heraklenol-3''-O- β-glikozit	100	31,3 ± 3,2 (11,1)	34,4 ± 2,5 (16,1)	31,6 ± 2,4 (34,9)**	33,8 ± 2,9 (33,7)**
Meranzin hidrat III	100	29,4 ± 3,5 (16,4)	32,7 ± 3,0 (20,2)	36,1 ± 3,7 (25,7)	39,4 ± 3,8 (22,7)
Byakangelisin-3''- O-β-glikozit	100	37,1 ± 2,9	40,3 ± 3,1	34,2 ± 3,8 (29,6)**	37,1 ± 3,2 (27,3)*
Heraklenol	100	30,6 ± 5,7 (13,1)	36,3 ± 3,7 (11,5)	38,0 ± 3,2 (21,8)	40,3 ± 3,4 (20,9)
Byakangelisin	100	36,0 ± 4,1	39,6 ± 4,3 (3,4)	40,3 ± 3,9 (17,1)	42,5 ± 3,1 (16,7)
indometazin	10	24,2 ± 3,3 (31,3)**	30,1 ± 3,1 (26,6)*	35,8 ± 3,2 (26,3)*	31,6 ± 3,0 (38,0)**

OSH: Ortalama standart hata

3.2.2. Prostaglandin E2 Nedenli Arka Pençe Ödemi Çalışmalarına Ait Bulgular

PGE2 ile oluşturulan ödem üzerindeki en yüksek etki *H. spondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinde gözlenmiştir. Diklorometanlı kök ekstresi PGE2 ile indüklenen ödemi 30-60 dakikaları arasında inhibe etmiştir. En yüksek aktiviteyi 45. dakika sonunda göstermiştir (%33,5). 75.dakika sonunda ise kayda değer inhibisyon yapmamıştır. Metanollü ekstre 30-75 dakikaları arasında %26,2-%35,7 oranında aktivite sergilemiştir. İndometazinin anlamlı inhibitör etkisi 30. dakikada başlamış 60. dakika sonunda ise en yüksek etkiyi göstermiştir (%41,3). Ekstrelerin PGE2 nedenli enflamasyondaki inhibisyonları Çizelge 3.11'de verilmiştir.

H. sphondylium subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresinin 127-140 numaralı fraksiyonu ile metanollü ekstresinin 1-10 numaralı fraksiyonu PGE2 nedenli ödemde en yüksek etkiyi sergilemiştir. Fr(127-140) 60 ve 75. dakikalarda sırasıyla %37,3 ve %26,9 inhibisyon yapmıştır. Fr(1-10) ise 45, 60 ve 75. dakikalarda %31,2, %39,2 ve %34,3 oranında etki göstermiştir. Metanollü ekstrenin 11-24 numaralı fraksiyonu yalnızca 60 dakika sonunda anlamlı inhibisyon yapmıştır (%27,5). Test edilen diğer fraksiyonların aktiviteleri kontrol grubu ile kıyaslandığında kayda değer bulunmamıştır (Çizelge 3.12).

H. sphondylium subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometan ve metanollü ekstrelerinden izole edilen bileşiklerin PGE2 nedenli enflamasyondaki etkileri Çizelge 3.13'te verilmiştir. Heraklenol-3''-*O*- β -glikozit %25,3-38,6 aralığında inhibisyon yaparak en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Bunu byakangelisin-3''-*O*- β -glikozit izlemiştir. 30. dakikada %26,9 45. dakikada ise %27,4 inhibisyon yapmıştır. Bu iki bileşiğin aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuş, izole edilen diğer maddeler ise anlamlı aktivite göstermemiştir.

Çizelge 3.11. *Heracleum* ekstrelerinin farelerde PGE2 nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri

	Numune	Doz (mg/kg)	Şişme kalınlığı (x 10 ⁻² mm)± OSH (% inhibisyon)						
			0 dk	15 dk	30 dk	45 dk	60 dk	75 dk	
<i>H. paphlagicum</i>	Kontrol		3,7±1,2	16,3±1,5	23,7±1,4	15,8±1,2	12,6±1,3	9,2±1,1	
	K	DCM	100	3,9±1,1	16,4±1,2	20,9±1,5 (11,8)	13,9±1,4 (12,0)	10,9±1,6 (13,5)	7,5±1,2 (18,5)
		MEOH	100	3,7±1,2	16,6±1,4	19,8±1,3 (16,5)	12,7±1,6 (19,6)	9,7±1,4 (23,0)	7,7±1,5 (16,3)
	T	DCM	100	4,0±1,4	16,5±1,6	25,1±1,4	14,4±1,9 (8,9)	10,7±1,8 (15,1)	14,4±1,6
		MEOH	100	3,9±1,0	16,1±1,1 (1,2)	21,3±1,9 (10,1)	14,3±1,7 (9,5)	19,8±1,3	13,7±1,6
	<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i>	K	DCM	100	3,7±1,0	16,3±1,3	18,8±1,4 (20,7)	10,4±1,0 (34,2)*	9,5±0,6 (24,6)*
MeOH			100	3,9±1,1	16,5±1,0	18,1±1,2 (23,7)	10,7±0,7 (32,3)*	8,9±0,9 (29,4)*	7,3±1,1 (20,7)
T		DCM	100	4,1±1,3	16,4±1,9	24,7±1,6	13,8±1,9 (12,7)	9,7±1,3 (23,0)	7,6±1,0 (17,4)
		MeOH	100	4,1±1,2	16,6±1,2	25,6±1,7	17,7±1,6	17,9±1,5	11,9±1,7
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>	K	DCM	100	4,2±1,6	15,1±1,6 (7,4)	21,8±1,6 (8,0)	18,8±1,3	19,6±1,8	11,3±1,2
		MeOH	100	3,8±1,1	15,7±0,7 (3,7)	19,7±0,6 (16,9)	13,2±0,7 (16,5)	10,8±0,8 (14,3)	8,9±0,6 (3,3)
	T	DCM	100	4,2±1,3	16,9±1,9	24,6±1,5	17,2±1,3	16,5±1,8	14,8±1,8
		MeOH	100	4,4±1,1	16,5±1,4	25,9±1,8	17,5±1,6	16,7±1,4	14,7±1,3
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i>	K	DCM	100	3,5±1,0 (5,4)	14,8±1,1 (9,2)	16,4±0,8 (30,8)*	10,5±0,9 (33,5)*	8,7±0,9 (30,9)**	7,1±1,1 (22,8)
		MeOH	100	4,0±0,9	13,6±1,1 (16,6)	17,5±0,8 (26,2)*	11,2±1,0 (29,1)*	8,1±0,8 (35,7)**	6,7±0,7 (27,2)*
	T	DCM	100	4,0±1,1	16,4±1,9	26,5±1,4	18,6±1,9	18,5±1,7	13,5±1,8
		MeOH	100	4,1±1,1	16,5±1,3	26,3±1,7	18,2±1,4	18,9±1,9	15,3±1,3
	indometazin	10	36±0,5 (2,7)	13,9±1,1 (14,7)	15,2±1,0 (35,9)**	9,9±0,9 (37,3)**	7,4±0,7 (41,3)***	6,1±0,8 (33,7)**	

OSH: Ortalama standart hata; K: Kök, T: Toprak üstü, DCM: Diklorometan, MeOH: Metanol

Çizelge 3.12. *Heracleum sphondylium* subsp. *cyclocarpum* kök ekstrallerinden elde edilen fraksiyonların farelerde PGE2 nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri

Numune	Doz (mg/kg)	Şişme kalınlığı (x 10 ⁻² mm)± OSH (% inhibisyon)						
		0 dk	15 dk	30 dk	45 dk	60 dk	75 dk	
<i>Kontrol</i>		3,1±1,4	12,4±1,6	20,1±1,9	18,9±1,7	15,3±1,5	10,8±1,2	
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> diklorometanlı kök ekstresi	Fraksiyon (1-13)	100	3,2±1,0	13,7±1,2	21,3±1,7	19,2±1,9	17,0±1,7	14,4±1,5
	Fraksiyon (14-22)	100	3,1±1,2	14,2±1,5	20,7±1,4	21,7±1,1	19,4±1,4	13,2±1,2
	Fraksiyon (23-52)	100	3,3±1,5	15,6±1,3	20,9±1,2	22,5±1,6	16,6±1,3	11,7±1,1
	Fraksiyon (53-91)	100	3,4±1,7	14,5±1,5	22,6±1,9	20,4±1,5	18,8±1,2	12,4±1,0
	Fraksiyon (92-107)	100	3,1±1,1	11,7±1,4 (5,6)	19,4±1,3 (3,5)	17,6±1,7 (6,9)	13,3±1,8 (13,1)	10,9±1,5
	Fraksiyon (108-123)	100	3,3±1,4	12,9±1,9	20,8±1,5	16,2±1,4 (14,3)	12,5±1,7 (18,3)	12,3±1,4
	Fraksiyon (124-126)	100	3,1±1,2	12,6±1,1	19,6±1,1 (2,5)	16,9±1,2 (10,6)	13,4±1,2 (12,4)	11,2±1,3
	Fraksiyon (127-140)	100	3,2±1,6	11,4±1,4 (8,1)	17,1±1,2 (14,9)	14,6±1,4 (22,8)	9,6±1,5 (37,3)*	7,9±1,1 (26,9)*
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i> metanollü kök ekstresi	Fraksiyon (1-10)	100	3,4±1,9	10,6±1,8 (14,5)	16,9±1,1 (15,9)	13,0±1,1 (31,2)**	9,3±1,2 (39,2)**	7,1±1,0 (34,3)**
	Fraksiyon (11-24)	100	3,2±1,8	10,8±1,7 (12,9)	17,8±1,4 (5,6)	15,3±1,1 (19,0)	11,1±1,1 (27,5)*	11,5±1,4
	Fraksiyon (25-54)	100	3,2±1,5	11,9±1,2 (4,0)	18,5±1,6 (7,9)	15,1±1,3 (20,1)	12,2±1,1 (20,3)	8,5±1,5 (21,3)
	Fraksiyon (55-61)	100	3,1±1,3	15,7±1,3	18,2±1,2 (9,5)	17,7±1,0 (6,3)	13,2±1,4 (13,7)	11,6±1,6
Indometazin	10	3,1±1,1	10,1±1,5 (18,5)	15,3±1,7 (23,9)*	12,8±1,2 (32,3)**	8,4±1,1 (45,1)***	6,8±0,9 (37,0)***	

OSH: Ortalama standart hata

Çizelge 3.13. *Heracleum sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinden izole edilen maddelerin farelerde PGE2 nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri

Numune	Doz (mg/kg)	Şişme kalınlığı (x 10 ⁻² mm)± OSH (% inhibisyon)					
		0 dk	15 dk	30 dk	45 dk	60 dk	75 dk
<i>Kontrol</i>		3,5±0,9	11,2±1,8	19,3±1,2	21,5±1,1	14,6±1,0	8,2±0,8
Heraklenol-3''-O-β-glikozit	100	4,1±1,4	12,6±1,3	13,9±1,3 (27,9)*	13,2±0,8 (38,6)**	10,9±0,5 (25,3)*	8,5±0,5
Meranzin hidrat III	100	4,0±1,2	15,5±1,4	18,3±1,1 (5,2)	18,1±1,0 (15,8)	16,1±1,3	7,1±0,9 (13,4)
Byakangelisin-3''-O-β-glikozit	100	3,5±1,0	10,1±1,0	14,1±1,2 (26,9)*	15,6±1,3 (27,4)*	14,1±1,4 (3,4)	7,4±0,6 (9,8)
Heraklenol	100	3,8±1,1	13,1±1,1	15,0±1,4 (22,3)	17,3±1,1 (19,5)	12,3±1,2 (15,8)	9,0±0,7
Byakangelisin	100	3,9±1,0	11,3±1,1	16,8±1,5 (12,9)	19,4±1,5 (9,8)	15,2±1,7	10,8±0,4
indometazin	10	3,5±0,5	9,4±0,7 (16,1)	11,4±1,0 (40,9)***	11,5±1,2 (46,5)***	10,3±1,1 (29,5)*	5,2±0,3 (36,5)**

OSH: Ortalama standart hata

3.2.3. Serotonin Nedenli Arka Pençe Ödemi Çalışmalarına Ait Bulgular

Serotonin nedenli arka pençe ödeminde *Heracleum* ekstrelerinin kayda değer aktivitesi görülmemiştir (Çizelge 3.14). Bu nedenle, bu test fraksiyonlara ve izole edilen maddelere uygulanmamıştır.



Çizelge 3.14. *Heracleum* ekstrelerinin farelerde serotonin nedenli arka pençe ödemi üzerine etkileri

Numune	Doz (mg/kg)	Şişme kalınlığı (x 10 ⁻² mm)± OSH (% inhibisyon)						
		0 dk	6 dk	12 dk	18 dk	24 dk	30 dk	
<i>H. paphlagicum</i>	Kontrol		4,2±0,9	9,8±1,1	15,7±1,4	20,2±1,3	22,9±1,1	25,5±1,3
	K DCM	100	4,3±0,5	10,1±0,7	12,9±1,2 (17,8)	18,1±1,1 (10,4)	20,4±1,3 (10,9)	25,8±1,2
	MEOH	100	4,9±0,9	10,8±1,1	18,8±1,4	25,7±1,6	27,4±1,3	29,8±1,5
	T DCM	100	4,6±0,8	12,3±1,2	15,8±1,1	22,8±1,2	25,8±1,8	28,5±1,7
	T MEOH	100	4,8±1,1	11,6±1,3	17,1±1,1	18,9±1,5 (6,4)	20,6±1,0 (10,0)	27,0±1,2
	<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>ternatum</i>	K DCM	100	4,7±0,7	10,1±1,4	14,2±1,5 (9,6)	18,3±1,2 (9,4)	19,2±1,6 (16,2)
MeOH		100	4,5±0,7	9,2±1,1 (6,1)	13,4±1,2 (14,6)	16,6±1,4 (17,8)	18,9±1,1 (17,5)	20,8±1,0 (18,4)
T DCM		100	4,9±0,8	9,9±1,7	14,9±1,5 (5,1)	19,5±1,4 (3,5)	19,9±1,9 (13,1)	28,3±1,7
MeOH		100	5,3±1,4	11,0±1,3	17,7±1,4	22,9±1,5	26,1±1,7	29,3±1,5
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>montanum</i>	K DCM	100	4,6±0,5	10,8±0,9	16,1±1,3	21,7±1,2	23,2±1,3	26,9±1,2
	MeOH	100	5,4±1,3	12,1±1,6	18,3±1,2	23,4±1,4	25,2±1,3	27,9±1,1
	T DCM	100	5,0±1,1	9,5±1,3 (3,1)	13,6±1,2 (13,4)	18,8±1,1 (6,9)	24,2±1,5	25,6±1,5
	MeOH	100	4,3±0,6	11,5±0,9	16,9±1,2	21,5±1,4	23,1±1,5	26,8±1,4
<i>H. sphondylium</i> subsp. <i>cyclocarpum</i>	K DCM	100	4,4±0,7	9,9±0,8	13,3±1,1 (15,3)	17,5±1,2 (13,4)	20,0±1,5 (12,7)	22,9±1,1 (10,2)
	MeOH	100	5,1±1,2	10,6±1,4	14,8±1,3 (5,7)	19,4±1,1 (3,9)	18,8±1,5 (17,9)	22,5±1,3 (11,8)
	T DCM	100	4,1±0,7	10,9±1,1	17,9±1,6	27,4±1,8	25,2±1,4	27,6±1,4
	MeOH	100	4,1±0,5	13,2±0,9	16,3±1,3	21,3±1,2	28,9±1,3	28,3±1,5
	indometazin	10	3,9±0,4 (7,1)	7,2±0,6 (26,5)*	10,9±1,1 (30,6)**	15,4±0,9 (23,8)*	16,2±0,7 (29,3)**	18,8±0,4 (26,2)**

OSH: Ortalama standart hata; K: Kök, T: Toprak üstü, DCM: Diklorometan, MeOH: Metanol

4. TARTIŞMA

İnsanlar çağlar boyunca, çeşitli hastalıkların tedavisinde bitkilerin iyileştirici etkisinden faydalanmışlardır. Bitkiler insanlık tarihi boyunca gerek gıda gerekse ilaç olarak kullanılarak hastalıkları önlemede ve tedavi etmede başarılı olmuşlardır. Tıbbi bitkilerle ilgili yazılı kayıtlar Sümerlere kadar uzanmakla beraber arkeolojik kayıtlar tıbbi bitki kullanımının daha eskilere dayandığını göstermektedir (Raskin ve ark., 2002). Bitkiler yüzyıllarca etki mekanizmaları ve etkili bileşiklerine dair herhangi bir bilgi olmaksızın yalnızca gözleme dayalı olarak tedavi amacıyla kullanılmıştır. Bilimsel çalışmaların ilerlemesiyle bitkilerin tedavi edici etkilerinin nereden kaynaklandığı konusu araştırılmaya başlanmış ve tedavi amacıyla kullanılan bitkilerden etkili bileşikler izole edilmiştir. Bitkisel kaynaklı bileşikler 19. yy.'dan beri klinikte yer almaktadır. Günümüze kadar keşfedilen doğal ilaçlar insan sağlığında hayati rol oynamış, sentetik ilaçlarla zorlu bir rekabete girmiş olmasına rağmen güvenlik ve etkinlik profilleri nedeniyle tercih edilen ilaçlar olmuşlardır (Veeresham, 2012). Bitki esktrelerinin biyolojik aktivitelerinin ve fitokimyasal içeriklerinin taranması çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yeni ilaçların keşfi için oldukça önemlidir (Ergene ve ark., 2006).

Son yıllarda daha fazla insanın bitkisel tıbbi ürün kullanımına yönelmesiyle Dünyada da bitkisel ilaçlara olan ilgi yeniden canlanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerden insanların %80'i tıbbi bitkilerden elde edilen bileşikleri içeren geleneksel tedavileri kullanmaktadır (Dash ve ark., 2007).

Tez konusu olarak seçilen *Heracleum* cinsi “Hogweed” ya da “tavşancıl otu” olarak bilinmekte Kuzey Yarımküre’de özellikle Avrasya’da yayılış göstermekle birlikte Dünya’da 125 tür, ülkemizde ise 18 tür ve 23 taksonla temsil edilmektedir (Bahadori ve ark., 2016). Çin geleneksel tıbbında ve yetiştiği bazı ülkelerde antiinflamatuvar amaçla kullanımı dikkat çekmektedir. Bunun yanı sıra çok sayıda farklı amaçlarla geleneksel kullanımı bildirilmiştir. *H. sphondylium* kök ve toprak üstü kısımları Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika’da yara iyileştirici olarak, ayrıca

diyare, dizanteri ve menstrual hastalıklarda kullanılmaktadır. *H. austriacum* subsp. *austriacum* beyaz çiçekleri ise Rönesans döneminde Avrupa'da epilepsiyi tedavi etmek için kullanılmıştır (Usjak ve ark., 2018 ve Uysal ve ark., 2019). *Heracleum* türlerinin baş ağrısı, romatoid artrit, diş ağrısı, ateş, deri hastalıkları, sırt ağrısı gibi enflamasyonla ilişkili olabilecek hastalıkların tedavisinde kullanımları bildirilmiştir. (Amiri ve Joharchi, 2013; Arnold ve ark., 2015; Bae ve ark., 2012; Hosseinzadeh ve ark., 2019; Jaric ve ark., 2015; John ve ark., 2007; Karimi ve Ito, 2012; Kim ve ark., 2019; Rastogi ve ark., 2007 ve Vitalini ve ark., 2015).

Heracleum türlerinin fitokimyasal içerikleri incelendiğinde ise zengin kumarin içeriğine sahip oldukları özellikle iyi furanokumarin kaynakları olduğu görülmektedir (Hosseinzadeh ve ark., 2019). *Heracleum* cinsine ait bitkilerin halk arasındaki kullanımlarının yanı sıra zengin kumarin içerikleri ile kumarin bileşiklerinin kanıtlanmış antienflamatuvar aktiviteleri de tez konusunun çıkış noktası olmuştur.

Bu çalışmada Türkiye'de yetişen dört *Heracleum* taksonunun, *H. paphlagonicum*, *H. sphondylium* subsp. *ternatum*, *H. sphondylium* subsp. *montanum*, *H. sphondylium* subsp. *cylocarpum*, kök ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometanlı ve metanollü ekstrelerin antienflamatuvar etkisi değerlendirilmiş, etkiden sorumlu olabilecek bileşiklere ulaşabilmek amacıyla biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama yapılmıştır. Seçilen türlerden hazırlanan ekstrelerin antienflamatuvar aktivite tayininde karagenin nedenli arka pençe ödemi, PGE2 nedenli arka pençe ödemi ve serotonin nedenli arka pençe ödemi testleri kullanılmıştır. *H. sphondylium* subsp. *cylocarpum* köklerinin diklorometanlı ekstresi karagenin nedenli pençe ödemi %10,2-15,35 metanollü ekstresi ise %3,9-17,9 aralığında inhibe ederek en yüksek aktiviteyi göstermiştir. PGE2 nedenli enflamasyonda ise her iki ekstrenin inhibisyon kapasitesi %5,4-35,7 aralığında bulunmuştur. Karagenin testinde kontrol grubuna göre anlamlı etkinin 180. dakikadan sonra görülmesi, ekstre ve fraksiyonların serotonin üzerinden değil araşidonik asit yolları ile etki gösterdiğini düşündürmüştür. Serotonin ile oluşturulan enflamasyonda etki görülmemesi bu hipotezi doğrulamıştır. Bu nedenle

biyolojik aktivite yönlendirmeli fraksiyonlama amacıyla aktivite yönlendirmeli izolasyona karagenin ve PGE2 nedenli pençe ödemi testleriyle devam edilmiştir. En yüksek aktiviteyi gösteren iki ekstre ayrı ayrı kolon kromatografisine uygulanarak fraksiyonlanmıştır. Elde edilen fraksiyonlar kromatografik yöntemlerle değerlendirilerek, benzer içeriğe sahip olanlar birleştirilmiştir. Fraksiyonların aktiviteleri karagenin ve PGE2 nedenli ödem üzerinde test edilerek en aktif fraksiyonlar diklorometanlı ekstrenin 127-140 numaralı fraksiyonu ile metanollü ekstrenin 1-10 numaralı fraksiyonu olarak bulunmuştur. Semi-preparatif YPSK kullanılarak 127-140 numaralı fraksiyondan furanokumarin heterozitleri, heraklenol-3''-O-β-glikozit, byakangelisin 3''-O-β-glikozit ile 7-metoksi kumarin glikoziti meranzin hidrat III; 1-10 numaralı fraksiyondan ise furanokumarin aglikonları olan heraklenol ve byakangelisin izole edilmiştir. İzole edilen bileşiklerin antienflamatuvar etkileri test edilmiş, heraklenol ve byakangelisin heterozitlerinde kontrol grubuna göre anlamlı aktivite gözlenmiştir. Heraklenol-3''-O-β-glikozit karagenin nedenli arka pençe ödeminde %33,7-34,9; PGE2 nedenli arka pençe ödeminde %25,3-38,6 oranında inhibisyon meydana getirmiştir. Byakangelisin 3''-O-β-glikozitin ise inhibisyon yüzdesi karagenin ve PGE2 nedenli enflamasyon için sırasıyla %27,3-29,6 ve %26,9-27,4 olarak hesaplanmıştır.

Literatür verileri incelendiğinde farklı *Heracleum* türleri üzerinde yapılan antienflamatuvar aktivite çalışmalarına rastlanmıştır. Liu ve ark., (1998) tarafından yapılan bir çalışmada *H. candicans*, *H. moellendorffii*, *H. rapula*, ve *H. stenopterum* köklerinin COX-1 ve 5-LOX'u kayda değer olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. *H. moellendorffii* kökleri *in vitro* olarak NO ve PGE2 üretimini inhibe etmiştir. (Park ve ark., 2017). *H. moellendorffii* yapraklarından izole edilen dehidrogejlerin ise LPS nedenli enflamasyonda NO, iNOS, COX-2 ve proenflamatuvar sitokin üretimini azaltmıştır (Bae ve ark., 2012). *H. persicum* meyvelerinin uçucu yağı ile sulu-alkollü ekstresi karagenin nedenli pençe ödeminde anlamlı inhibisyon göstermiştir (Hajhashemi ve ark., 2009). *H. rigens* tohum ve köklerinin metanollü ekstresi ise sıçanlarda karagenin nedenli pençe ödeminin doza bağlı olarak inhibe etmiştir (Jagannath ve ark., 2012).

Çalışmamızda izole edilen bileşiklere bakıldığında, heraklenolün *Heracleum* türlerinde oldukça yaygın olduğu görülmüştür. *H. canascens* (Razdan ve ark., 1982), *H. brunonis* (Khetwal ve Pathak, 1987), *H. rapula* (Niu ve ark., 2002), *H. yunnngningense* (Taniguchi ve ark., 2005), *H. candicans* (Nakamori ve ark., 2008), *H. dissectum* (Gao ve ark., 2019) kökleri ile *H. platytaenium* toprak üstü kısımlarından (Erdoğan Orhan ve ark., 2016) izole edilmiştir. Heraklenol-3''-*O*- β -glikozit ise *H. dissectum* (Zhang ve ark., 2020) ile *H. rapula* köklerinde (Niu ve ark., 2002) bulunmuştur. Byakangelisin, *H. platytaenium* ile *H. dissectum* türlerinin toprak üstü kısımlarından (Erdoğan Orhan ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2017b) ve *H. nepalense* köklerinden (Bose ve ark., 2007) izole edilmiştir. Byakangelisin 3''-*O*- β -glikozit ve meranzin hidrat III ise önceki çalışmalarda *Heracleum* türlerinde tespit edilmemiştir.

Heraklenol-3''-*O*- β -glikozit, byakangelisin 3''-*O*- β -glikozit, meranzin hidrat III ile heraklenol ve byakangelisin bileşiklerine Apiaceae ve Rutaceae familyalarında sıklıkla rastlandığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Heraklenol aglikonunun *Ruta montana* L. (Rutaceae) toprak üstü kısımlarından (Kabouche ve ark., 2003); *Phebalium* aff. *tuberculosum* (Rutaceae) yapraklarından (Roux ve ark., 2006), *Citrus junos* Tanaka (Apiaceae) tohumlarından (Song ve ark., 2019), *Clausena lansium* (Lour.) Skeels (Rutaceae) (Maneerat ve ark., 2010) ve *Rhadinothamnus rudis* subsp. *amblycarpus* (Rutaceae) dallarından (Girard ve ark., 2005), *Selinum cryptotaenium* Boiss. (Apiaceae) köklerinden (Rao ve ark., 2006), *Angelica lucida* L. (Apiaceae) (Widelski ve ark., 2009) ve *Pastinaca sativa* L. s.l. (Apiaceae) meyvelerinden (Kviesis ve ark., 2019) izole edildiği bildirilmiştir. *Prangos pabularia* Lindley (Apiaceae) kök, çiçek ve tohumlarından ise heraklenol ve heraklenol-3''-*O*- β -glikozit izole edilmiştir (Sharma ve ark., 2013). Heraklenol-3''-*O*- β -glikozit ayrıca *Angelica dahurica* ve *Angelica archangelica* subsp. *litoralis* köklerinden izole edilmiştir (Kwon ve Kim, 1992 ve Thastrup ve Lemmich, 1983).

Byakangelisin *Angelica dahuricae* Bentham et Hooker (Apiaceae) köklerinden (Piao ve ark., 2004), *Pastinaca sativa* meyvelerinden (Kviesis ve ark., 2019) ve *Murraya koenigii* (L) Spreng (Rutaceae) tohumlarından (Adebajo ve Reisch, 2000) izole edilmiştir. Byakangelisin 3''-*O*- β -glikozit ise *Angelica dahurica* ve *Angelica*

archangelica subsp. *litoralis* köklerinden (Kim ve ark., 1992 ve Thastrup ve Lemmich, 1983) izole edilmiştir ve izolasyonuna dair başka bir çalışma bulunmamıştır.

Meranzin hidrat III'ün aglikonu olan meranzin hidrat doğal olarak ilk defa *Magydaris tomentosa* çiçeklerinden izole edilene kadar meranzinin sentetik izomeri olarak tanınmıştır (Li ve ark., 2019). Meranzin hidrat; Apiaceae familyasında *Angelica biserrata*'nın (R.H. Shan & C.Q. Yuan) C.Q. Yuan & R.H. Shan kök ve rizomlarından (Ma ve ark., 2019), *Phellolophium madagascariense* Baker yapraklarından (Riviere ve ark., 2006), *Prangos ferulace* (L.) Lindl, *Prangos hulusii* S. G. Senol, H. Yıldırım & Ö. Seçmen ve *Ferulago subvelutina* Rech. F. köklerinden (Abyshev ve ark., 1974; Naseri ve ark., 2013 ve Tan ve ark., 2017); *Cnidium monnieri* Cusson meyvelerinden (Shin ve ark., 2011); *Seseli tortuosum* L.B.S. Eur. toprak üstü kısımlarından (Ceccherelli ve ark., 1989); Rutaceae familyasında ise *Citrus aurantium* var. *amara* L. meyvelerinin kurutulmuş kabuklarından izole edilmiştir (Sarker ve ark., 2008). Apiaceae ve Rutaceae familyaları dışında *Ficus hirta* Vahl köklerinden izole edildiği bildirilmiştir (Zheng ve ark., 2013). Meranzin hidrat glukoziti olan meranzin hidrat III bileşiği ise günümüze kadar yapılan çalışmalarda yalnızca *Citrus grandis* (L.) Osbeck meyvelerinde ve *C. aurantium* var. *amara* flavedosunda bulunmuştur (Mchale ve ark., 1987 ve Tian ve ark., 2019).

Fitokimyasal çalışmaların yanı sıra izole edilen bileşiklerin çeşitli aktiviteleri görülmüştür. Heraklenol-3''-*O*- β -glikozit HePG2 8 (karaciğer) hücre serilerinde zayıf (Zhang ve ark., 2020), NCI-H322 (akciğer) hücre dizilerinde ise standarttan yüksek aktivite sergilerken aglikonu olan heraklenol ise A431 (epidermoid) için anlamlı sitotoksitite ortaya çıkarmıştır (Farooq ve ark., 2014).

Kumarinlerin sitokinler üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada heraklenol 10 μ g/ml konsantrasyonda, IL-4, IL-1 β ve TNF- α salınımlarını standart olarak kullanılan prednizolona (0,3 μ g/ml) karşı %2,6; %17,3 ve %66,7 oranında inhibe etmiştir (Tada ve ark., 2002). Başka bir çalışmada, TPA nedenli kulak

ödeminde 0,1-1 mg/kulak dozda, %23,1-75,7 aralığında inhibisyon yaptığı bulunmuştur. Antienflamatuvar etkisinin doza bağlı olduğu bildirilmiştir (Garcia-Argaez ve ark., 2000).

Diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada byakangelisinin şekere bağlı kataraktı ve diyabetik nöropatiyi iyileştirdiği bildirilmiştir (Shin ve ark, 1998). İnterlökin IL-1 β ile indüklenen fare kondrositlerinde yapılan bir çalışmada, byakangelisin IL-1 β -aracılı iNOS, COX-2, TNF- α ve IL-6 ekspresyonunu inhibe etmiş, kolajen ve agrekan ekspresyonunu artırmıştır. Bu bulgular byakangelisinin osteoartrit tedavisi ve profilaksisinde kuvvetli bir aday olduğunu göstermiştir (Zhang ve ark., 2020). Bir başka çalışmada byakangelisinin κ B aktivasyonunu inhibe ederek sitokin salınımını engellediği bulunmuştur (Li ve Wu, 2017).

Aterosklerotik fareler ile yapılan bir çalışmada meranzin hidrat antiaterosklerotik etki göstermiş, ayrıca ateroskleroza eşlik eden depresyon parametrelerinde iyileşme sağlamıştır (Li ve ark., 2019). *Ex vivo* bir çalışmada meranzin hidratin protrombin zamanını düşürerek antikoagülan etki gösterdiği bulunmuştur (Roselli ve ark., 2006). *C. grandis* kabuklarından izole edilen meranzin hidrat ksilen nedenli kulak kepçesi ödemi 3 mg/kg dozda %19,5; 1,5 mg/kg dozda %17,9 oranında azaltmıştır. Karagenin nedenli enflamasyonu ise 1,5 ve 3 mg/kg dozlarda sırasıyla %37,8 ve %47,6 oranında inhibe etmiştir. *in vitro* testlerde 5 μ g/ml konsantrasyonda IL-1 β , PGE2 ve TNF- α üretimini azaltmıştır (Zhao ve ark., 2019). Bir başka çalışmada ise galaktozamin nedenli karaciğer toksisitesine karşı kuvvetli koruyucu etki gösterdiği ortaya konmuştur (Tian ve ark., 2019). *C. monnieri* meyvelerinden izole edilen meranzin hidratin insan nötrofillerinde fMet-Leu-Phe/sitokalazin B (fMLP/CB) indüklü superoksit üretimini ve elastaz salınımını inhibe ettiği bildirilmiştir (Lee ve ark., 2014). *Limnocitrus littoralis* (Miq.) Swingle yapraklarından izole edilen meranzin hidrat izomeri meranzinin *in silico* moleküler modelleme çalışmalarında COX-2'yi doza bağlı olarak COX-1'i ise doza bağlı olmadan inhibe ettiği bildirilmiştir. COX-1 üzerindeki etkisi ise COX-2'den düşük bulunmuştur (Do ve ark., 2007).

Çalışmamızda, BAYF ile izolasyonun yanı sıra hazırlanan ekstrelerin kumarin, flavonoit ve fenolik asit içerikleri de YPSK yöntemi kullanılarak incelenmiştir. Bitki ekstrelerinin yapılan analiz koşullarında analizi yapılan flavonoit ve fenolik asitleri içermediği görülürken, kumarinlerden yalnızca ksantotoksin, imperatorin, angelisin, bergapten, ostol tespit edilmiştir. *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* kökleri yüksek bergapten içeriği (%0,49) ile dikkat çekerken 7-metoksi kumarin türevi olan ostol (%0,05) de yalnızca bu ekstrede saptanmıştır. Ksantotoksin *H. sphondylium* subsp. *ternatum* ve *H. sphondylium* subsp. *montanum* köklerinde tespit edilmiş; *H.paphlagonicum*, *H. sphondylium* subsp. *montanum* ve *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin angelisin içeriği ise birbirine yakın bulunmuştur (sırasıyla; %0,04; %0,04 ve %0,02). İmperatorin sadece *H. sphondylium* subsp. *montanum* toprak üstü ekstresi ve *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* kök ekstresinde tespit edilmiştir.

Heracleum türlerinin kökleri ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan 16 farklı ekstre ile başladığımız ve en yüksek antiinflamatuvar aktivite görülen ekstre/fraksiyonu takip ederek yürüttüğümüz bu izolasyon çalışması bizi heraklenol-3''-O- β -glikozit bileşiğine ulaştırmıştır. Bileşiğin aktivitesinin ekstrelerden yüksek bulunması, aynı zamanda aktif fraksiyonlardan izole edilen diğer bileşiklerin de kumarin yapısında olması geleneksel kullanımdaki antiinflamatuvar etkinin kumarin türevi bileşiklerden kaynaklanabileceğini göstermiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sentetik ilaçlara göre daha az yan etkiye sahip olmaları ya da yan etkiye sahip olmamaları nedeniyle tıbbi bitkiler sıklıkla tercih edilmekte ancak olası yan etkileri yeterince göz önünde bulundurulmamaktadır. *Heracleum* türleri sergiledikleri farmakolojik aktivitelerle oldukça umut verici olsa da insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği de bilinmektedir. Özellikle bergapten, imperatorin, ksantotoksin gibi fototoksik furanokumarinlerin epidermal dokuya nüfuz ederek güneş ışığıyla aktive oldukları, enflamasyonu ve hücre zarı hasarını tetiklediği bildirilmiştir (Bahadori ve ark; 2016; Maggi ve ark.,2014).

Bu çalışmada *Heracleum* türlerinin halk arasındaki antienflamatuvar kullanımları ve zengin kumarin içeriklerinden yola çıkılarak seçilen ve daha önce detaylı bilimsel çalışmaların yapılmadığı dört *Heracleum* taksonunun antienflamatuvar etkileri *in vivo* olarak test edilmiştir. En yüksek aktiviteyi gösteren *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometan ve metanollü ekstrelerinden biyolojik aktiviteyle yönlendirilmiş fraksiyonlama yöntemi izlenerek beş kumarin türevi bileşik izole edilmiş ve yapıları heraklenol-3''-*O*- β -glikozit, heraklenol, byakangelisin, byakangelisin-3''-*O*- β -glikozit ve meranzin hidrat III olarak spektroskopik yöntemler kullanılarak tayin edilmiştir. İzole edilen bileşiklerin antienflamatuvar etkileri değerlendirilmiş ve en yüksek aktivite heraklenol-3''-*O*- β -glikozit bileşiğinde görülmüştür. İzole edilen bileşikler ile ekstrelerin sergiledikleri inhibisyon değerleri karşılaştırıldığında heraklenol-3''-*O*- β -glikozitin bitki ekstrelerinden daha yüksek aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Aglikonlar ise anlamlı bir aktivite göstermemiştir.

Heracleum türlerinin antienflamatuvar etkisinin değerlendirilerek, etkiden sorumlu bileşiklerin izolasyonunu amaçlayan başka bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca byakangelisin 3''-*O*- β -glikozit ve meranzin hidrat III bileşikleri *Heracleum* türlerinden ilk defa bu çalışma ile izole edilmiş ve tanımlanmıştır. Seçilen

taksonların kök ve toprak üstü kısımlarının kumarin içeriği analiz edilmiş ve tespit edilen kumarin türevlerinin miktar tayini ilk kez bu çalışma ile yapılmıştır.

Yapılan çalışmalarda heraklenol ve byakangelisin aglikonlarının antienflamatuvar etkisi gösterilmiş ancak heterozit formları ile gerçekleştirilen antienflamatuvar etki çalışmasına rastlanmamıştır. Bu nedenle güçlü aktivite gösteren heraklenol-3''-*O*- β -glikozit bileşiği ve bu bileşik üzerinden hazırlanacak standardize ekstrelerin daha detaylı çalışılarak etki mekanizmalarının ortaya çıkarılması daha sonra yapılacak çalışma planları arasında yer almaktadır.



ÖZET

Türkiye’de Yetişen Bazı *Heracleum* Türlerinin Antienflamatuvar Etkilerinin Değerlendirilmesi ve Antienflamatuvar Etkili Bileşiklerinin Araştırılması

Heracleum L. cinsi Kuzey yarımkürede özellikle Avrasya'da yayılış gösteren Apiaceae familyasına ait en geniş cinslerden biridir. Bu cinse ait türler gıda, baharat gibi kullanımlarının yanı sıra halk arasında değişik amaçlarla kullanımı nedeniyle tıbbi bitki olarak da öneme sahiptirler. Çin geleneksel tıbbında ve yetiştiği bazı ülkelerde antienflamatuvar amaçla kullanımları kayıtlıdır. Ülkemizde ise ishal, dizanteri, güneş çarpması, infertilite, gastrointestinal rahatsızlıklar, hemoroit, astım, bronşit, romatizma, kanser, diyabet, yara, baş ağrısında; ayrıca böcekleri uzak tutmak için ve keçilerde süt sekreyonunu artırmak için kullanıldığı bilinmektedir. Bu çalışmada dört *Heracleum* taksonunun *H. sphondylium* subsp. *ternatum* (Velen.), Brummit, *H. sphondylium* subsp. *montanum* (Schleich. ex Gaudin) Briquet, *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* (C. Koch) Davis, *H. paphlagonicum* Czeaczott (endemik) kök ve toprak üstü kısımlarından hazırlanan diklorometan ve metanollü ekstrelerinin antienflamatuvar aktiviteleri karagenin nedenli pençe ödemi, prostaglandin E2 (PGE2) nedenli pençe ödemi ve serotonin nedenli pençe ödemi modelleri kullanılarak değerlendirilmiştir. En aktif bulunan ekstreler, *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* köklerinin diklorometan ve metanollü ekstreleri ayrı ayrı kolon kromatografisi ile fraksiyonlanmıştır. Fraksiyonların antienflamatuvar etkisi karagenin ve PGE2 nedenli pençe ödemi modelleri ile test edilmiştir. En aktif bulunan fraksiyonlardan semi-preparatif yüksek performans sıvı kromatografisi kullanılarak beş kumarin türevi izole edilmiştir. Bileşiklerin yapıları çeşitli spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmış ve heraklenol-3''-O- β -glikozit, heraklenol, byakangelisin, byakangelisin-3''-O- β -glikozit ve meranzin hidrat III olarak tanımlanmıştır. İzole edilen bileşiklerin antienflamatuvar etkileri test edilmiş, heraklenol-3''-O- β -glikozitin karagenin nedenli pençe ödemi ile PGE2 nedenli pençe ödemi kontrol grubuna göre önemli ölçüde inhibe ettiği aynı zamanda bileşiğin etkisinin ekstrelerden daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Antienflamatuvar aktivite, *Heracleum*, izolasyon, kumarin.

SUMMARY

Evaluation of Anti-inflammatory Activity of Some *Heracleum* Species Growing in Turkey and Investigation of Anti-inflammatory Compounds

Heracleum is one of the widest genus belongs to Apiaceae family and is distributed primarily in Eurasia then in northern hemisphere. Species of this genus have importance as medicinal plant as because of their different utilization in folk medicine besides their usage as spice and food. Usage for anti-inflammatory purpose in Traditional Chinese Medicine and in some countries is recorded. In our country, they are used for diarrhea, dysentery, sunstroke, infertility, gastrointestinal disorders, hemorrhoid, asthma, bronchitis, rheumatism, cancer, diabetes, wound, headache as well as used to keep away insects and increase milk secretion in goats. Anti-inflammatory activities of dichloromethane and methanolic extracts of four *Heracleum* taxa; *H. sphondylium* subsp. *ternatum* (Velen.), Brummit, *H. sphondylium* subsp. *montanum* (Schleicherex Gaudin) Briquet, *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* (C.Koch) Davis, *H. paphlagicum* Czechtott (endemic) roots and aerial parts; were evaluated by using carrageenan induced paw edema, prostaglandin E2 (PGE2) induced paw edema and serotonin induced paw edema models. The most bioactive extracts, dichloromethane and methanolic extracts of *H. sphondylium* subsp. *cyclocarpum* roots, were fractionated by column chromatography separately. Anti-inflammatory activity of fractions were tested with carrageenan and PGE2 induced paw edema. Five coumarin derivatives were isolated from the active fractions of extracts with semi-preparative high performance liquid chromatography, subsequently. Structure elucidations of the compounds were carried out by spectroscopic methods and identified as heraclenol, heraclenol-3''-O- β -glucoside, byakangelicin, byakangelicin-3''-O- β -glucoside ve meranzin hydrate III. The isolated compounds were tested for their anti-inflammatory activity and heraclenol-3''-O- β -glucoside was found to inhibit the carrageenan and PGE2 induced edema significantly compared to control group and have higher activity than the extracts.

Keywords: Anti-inflammatory activity, *Heracleum*, coumarin, isolation.

KAYNAKLAR

- ABYSHEV AZ, DENISENKO PP, KOSTYUCHENKO NP, ERMAKOV AI, SHEINKER YN (1972). Natural meranzin hydrate- A new component. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, **5**: 608-612.
- ADEBAJO AC, REISCH J (2000). Minor furocoumarins of *Murraya koenigii*. *Fitoterapia*, **71**: 334-337.
- AFRISHAM R, ABEROMAND M, GHAFARI MA, SIAHPOOSH A, JAMALAN M (2015). Inhibitory Effect of *Heracleum persicum* and *Ziziphus jujuba* on Activity of Alpha-Amylase. *Journal of Botany*, **2015**: 1-8.
- AKBARIBAZM M, GOODARZI N, RAHIMI M, NASERI L, KHAZAEI M (2021). Anti-inflammatory, anti-oxidative and anti-apoptotic effects of *Heracleum persicum* L. extract on rats with gentamicin-induced nephrotoxicity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **11(2)**: 47-58.
- AKCIN A, SEYIS F, AKCIN TA, CAYCI YT, COBAN AY (2013). Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of Endemic *Heracleum platytaenium* Boiss. from Turkey. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, **16(2)**: 166-171.
- AKHMEDOV DM, SERKEROV SV (1998). Coumarin derivatives from the epigeal part of *Heracleum grandiflorum*. *Chemistry of Compounds*, **34(1)**: 101
- AKIYAMA H, BARGER S, BARNUM S, BRADT B, BAUER J, COLE GM, COOPER NR, EIKELBOOM P, EMMERLING M, FIEBICH BL, FINCH CE, FRAUTSCHY S, GRIFFIN WST, HAMPEL H, HULL M, LANDRETH G, LUE LF, MRAK R, MACKENZIE IR, MCGEER PL, O'BANION MK, PATCHER J, PASINETTI G, PLATA-SALAMAN C, ROGERS J, RYDEL R, SHEN Y, STREIT W, STROHMEYER R, TOYOYAMA I, MUISWINKEL FLV, VEERHUIS R, WALKER D, WEBSTER S, WEGRZYNIAK B, WENK G, WYSS-CORAY T (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, **21(3)**: 383-421.
- ALINEZHAD S, KAMALZADEH A, SHAMS-GHAHFAROKHI M, REZAEI MB, JAIMAND K, KAWACHI M, ZAMANI Z, TOLOUEI R, RAZZAGHI-ABYANEH M (2011). Search for novel antifungals from 49 indigenous medicinal plants: *Foeniculum vulgare* and *Platycladus orientalis* as strong inhibitors of aflatoxin production by *Aspergillus parasiticus*. *Ann Microbiol*, **61**: 673-681.
- ALKAN EE, CELIK I (2018). The therapeutic effects and toxic risk of *Heracleum persicum* Desf. extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Toxicology Reports* **5**, **2018**: 919-926.

- ALTUNDAĞ E, ÖZTÜRK M (2011). Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey. *Procedia Social and Behavioral Sciences*, **19**: 756-777.
- AMBRÍZ-PÉREZ DL, LEYVA-LOPEZ N, GUTIÉRREZ-GRÍJALVA EP, HEREDIA JB (2016). Phenolic compounds: Natural alternative in inflammation treatment: A review. *Cogent Food & Agriculture*, **2**: 1-14.
- AMINI MH, KALSI V, KAUR B, LOBO R, SINGH G, SHARMA A, VYAS M, SUTTEE A (2017). Assessment of in vitro anthelmintic activity of *Heracleum afghanicum* Kitamura leaves. *International Journal of Green Pharmacy*, **11(4)**: 244-247.
- AMIRI MS, JOHARCHI MR (2013). Ethnobotanical investigation of traditional medicinal plants commercialized in the markets of Mashhad, Iran. *Avicenna J Phytomed*, **3(3)**: 254-271.
- AMIZADEH M, HEJAZI MJ, SARYAZDI GA (2013). Fumigant toxicity of some essential oils on *Tetranychus urticae* (Acari: Tetranychidae). *International Journal of Acarology*, **39(4)**: 285-289.
- ARNOLD N, BAYDOUN S, CHALAK L, RAUS TH (2015). A contribution to the flora and ethnobotanical knowledge of Mount Hermon, Lebanon. *Fl.Medit.*, **25**: 13-55
- ATAPOUR M, ZAHEDI MJ, MEHRABANI M, SAFAVI M, KEYVANFARD V, FOROUGHI A, SIAVOSHI F, FOROUMADI A (2009). In vitro susceptibility of the Gram-negative bacterium *Helicobacter pylori* to extracts of Iranian medicinal plants. *Pharmaceutical Biology*, **47(1)**: 77-80.
- AYNEHCHI Y, ALIABADI Z, SALEHI SORMAGHI MH (1978). Furanocoumarins in the Roots of *Heracleum Persicum* Desf. *Acta Hortilculturae*, **73**: 103–107.
- BAE DS, KIM CY, LEE JK (2012). Anti-inflammatory effects of dehydrogeijerin in LPS-stimulated murine macrophages. *International Immunopharmacology*, **14**: 734-739.
- BAHADORI MB, DINPARAST L, ZENGİN G (2016). The Genus *Heracleum*: A comprehensive review on its phytochemistry, pharmacology, and ethnobotanical values as a useful herb. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **15**: 1018-1039
- BANSAL Y, SETHI P, BANSAL G (2013). Coumarin: a potential nucleus for anti-inflammatory molecules. *Med Chem Res*. **22**: 3049-3060.
- BAYTOP T (1999). Türkiye’de Bitkilerle Tedavi. Geçmişte ve Bugün. İlaveli 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 373.
- BENLİ M, GÜNEY K, BİNGÖL U, GEVEN F, YİĞİT N (2007). Antimicrobial activity of some endemic plant species from Turkey. *African Journal of Biotechnology*, **6(15)**: 1774-1778.

- BERENBAUM M (1981). Patterns of Furanocoumarin Distribution and Insect Herbivory in the Umbelliferae: Plant Chemistry and Community Structure. *Ecological Society of America*, **62(5)**: 1254-1266.
- BOBIT D, GARLEA C, PADURARU A, POPA M, NECULA R, CIOANCA O (2016). Comparative study of essential oils of *Heracleum* species. *Scientific Annals of Alexandru Ioan Cuza University of Iasi*, **62**: 48-49.
- BOGUCKA-KOCKA A, KRZACZEK T (2003). The furanocoumarins in the roots of *Heracleum sibiricum* L. *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug research*, **60(5)**: 401-403.
- BOGUCKA-KOCKA A, SMOLARZ HD, KOCKI J (2008). Apoptotic activities of ethanol extracts from some Apiaceae on human leukaemia cell lines. *Fitoterapia*, **79**: 487-497.
- BOSE SK, DEWANJEE S, MANDAL SC (2007). Antibacterial activity of methanol extract of roots of *Heracleum nepalense* D Don. on bacteria causing diarrhoea. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, **7(3)**: 286-289.
- BOSE SK, DEWANJEE S, SAHU R, DEY SP (2011). Effect of bergapten from *Heracleum nepalense* root on production of proinflammatory cytokines. *Natural Product Research*, **25(15)**: 1444-1449.
- BURUK K, SOKMEN A, AYDIN F, ERTURK M (2006). Antimicrobial activity of some endemic plants growing in the Eastern Black Sea Region, Turkey. *Fitoterapia*, **77**: 388-391.
- CANSARAN A, KAYA ÖF (2010). Contributions of the ethnobotanical investigation carried out in Amasya district of Turkey (Amasya-center, Bağlarüstü, Boğaköy and Vermiş villages; Yassıçal and Ziyaret towns). *Biological Diversity and Conservation*, **3(2)**: 97-116.
- CECCHERELLI P, CURINI M, MARCOTULLIO MC, MADRUZZA G (1989). Tortuoside, a new natural coumarin glucoside from *Seseli tortuosum*. *Journal of Natural Products*, **52(4)**: 888-890.
- CHAUHAN RS, NAUTIYAL MC, TAVA A, CECOTTI R (2014). Essential oil composition from leaves of *Heracleum candicans* Wall.: a sustainable method for extraction. *Journal of Essential Oil Research*, **26(2)**: 130-132.
- CHE P (2014). Traditional chinese medicine for treatment of alcoholic fat liver. CN 103520325 A 20140122. CAPLUS.
- CHEN C (2016). A traditional chinese medicine for treating chronic obstructive pulmonary emphysema and preparation method thereof. CN 105250700 A 20160120. CAPLUS.
- CHEN L, DENG H, CUI H, FANG J, ZUO Z, DENG J, LI Y WANG X, ZHAO L (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, **9(6)**: 7204-7218.

- CHEN Y (2014). A traditional chinese medicine for treatment of bronchiectasis. CN 103536828 A 20140129. CAPLUS.
- CHU SS, CAO J, LIU QZ, DU SS, DENG ZW, LIU ZL (2012). Chemical composition and insecticidal activity of *Heracleum moellendorffii* Hance essential oil. *Chemicja*, **23(2)**: 108-112.
- ÇORUH N, SAĞDIÇOĞLU CELEP AG, ÖZGÖKÇE F (2007). Antioxidant properties of *Prangos ferulacea* (L.) Lindl., *Chaerophyllum macropodium* Boiss. and *Heracleum persicum* Desf. from Apiaceae family used as food in Eastern Anatolia and their inhibitory effects on glutathione-S-transferase. *Food Chemistry*, **100(2007)**: 1237-1242.
- DADJO Y, PANAHI Y, PISHGOO B, SAHEBKAR A, TAGHIPOUR H, AKBARI A, PARVIN S (2015). Effects of Supplementation with *Heracleum persicum* Fruit Extract on Serum Lipids in Patients Undergoing Coronary Angiography: A Pilot Trial. *Phytother. Res.* **29**: 141-143.
- DANDONA P, ALJADA A, BANDYOPADHYAY A (2004). Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in Immunology*, **25(1)**: 4-7.
- DANTZER R, O'CONNOR JC, FREUND GG, JOHNSON RW, KELLEY KW (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, **9**: 46-56.
- DASH S, NATH LK, BHISE S, BHUYAN N (2007). Antioxidant and antimicrobial activities of *Heracleum nepalense* D Don root. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, **4(1)**:341-347.
- DAVIS PH (1972). *Heracleum* L. In: Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Volume 4, Ed.: Davis, P.H., University Press, Edinburgh. 488-491.
- DEHGHAN H, SARRAFI Y, SALEHI P, EBRAHIMI SN (2017). α -Glucosidase inhibitory and antioxidant activity of furanocoumarins from *Heracleum persicum*. *Medicinal Chemistry Research*, **26**: 849-855.
- DENG F (2015). Application of a traditional chinese medicine preparation in making the medicine for treating skin itching, eczema papulosum. CN 104435686 A 20150325. CAPLUS.
- DIVYA NP, RAVI S, SRIPATHI R, DHARANI J, RAMACHANDRAN SG (2018). A Novel Furanocoumarin Neopsoralen from *Heracleum candolleianum* (Wight et Arn) Gamble. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, **8(1)**: 28-33.
- DİNCEL D, HATIPOĞLU SD, GÖREN AC, TOPÇU G (2013). Anticholinesterase furocoumarins from *Heracleum platytaenium*, a species endemic to the Ida Mountains. *Turkish Journal of Chemistry*, **37**: 675-683.

- DO QT, LAMY C, RENIMEL I, SAUVAN N, ANDRE P, HIMBERT F, MORIN-ALLORY L, BERNARD P (2007). Reverse pharmacognosy: Identifying biological properties for plants by means of their molecule constituents: application to meranzin. *Planta Med*, **73**: 1235-1240.
- DOI M, NAKAMORI T, SHIBANO M, TANIGUCHI M, WANG N, BABA K (2004). Candibirin A, a furanocoumarin dimer isolated from *Heracleum candicans* WALL. *Acta. Cryst.*, **60**: 833-835.
- EBADOLLAHI A, ZAVIEH EA, NAZIFI A, SENDI JJ, FARJAMINEZHAD M, SAMADZADEH A, TAJMIRI P (2014). Chemical composition and bio-pesticidal values of essential oil isolated from the seed of *Heracleum persicum* Desf. ex Fischer (Apiaceae). *Spanish Journal of Agricultural Research*, **12(4)**: 1166-1174
- EHSANI A, REZAEIYAN A, HASHEMI M, AMINZARE M, JANNAT B, AFSHARI A (2019). Antibacterial activity and sensory properties of *Heracleum persicum* essential oil, nisin, and *Lactobacillus acidophilus* against *Listeriamonocytogenes* in cheese. *Veterinary World*, **12(1)**: 90-96
- EL-HAGGAR R, AL-WABLI R (2015). Anti-Inflammatory Screening and Molecular Modeling of Some Novel Coumarin Derivatives. *Molecules*, **20(4)**: 5374-5391.
- ERDEMOGLU N, TURAN NN, KÜPELİ AKKOL E, SENER B, ABACIOGLU N (2009). Estimation of anti-inflammatory, antinociceptive and antioxidant activities on *Arctium minus* (Hill) Bernh. ssp. *minus*. *Journal of Ethnopharmacology*, **121**: 318-323.
- ERDOĞAN ORHAN İ, TOSUN F, SKALICKA-WOZNIAK K (2016). Cholinesterase and tyrosinase inhibitory, and antioxidant potential of randomly selected Umbelliferous plant species and the chromatographic profile of *Heracleum platytaenium* Boiss. and *Angelica sylvestris* L. var. *sylvestris*. *Journal of the Serbian Chemical Society*, **81(4)**:357-368.
- ERGENE A, GULER P, TAN S, MIRICI S, HAMZAOGLU E, DURAN A (2006). Antibacterial and antifungal activity of *Heracleum sphondylium* subsp. *Artvinense*, *African Journal of Biotechnology*, **5(11)**: 1087-1089
- FAKİR H, KORKMAZ M, İÇEL B (2016). Medicinal plants traditionally used for pain alleviation in Antalya province, Turkey. *Ethno Med*, **10(3)**: 314-324.
- FAROOQ S, REHMAN S, DANGROO NA, PRIYA D, BANDAY JA, SANGWAN PL, QURISHI MA, KOUL S, SAXENA AK (2014). Isolation, cytotoxicity evaluation and HPLC-quantification of the chemical constituents from *Prangos pabularia*, *PLOS ONE*; **9(12)**: e115110.
- FIRUZI O, ASADOLLAHI M, GHOLAMI M, JAVIDNIA K (2010). Composition and biological activities of essential oils from four *Heracleum* species. *Food Chemistry*, **122**: 117-122.

- FYLAKTAKIDOU KC, HADKIPAVLOU-LITINA DJ, LITINAS KE, NICOLAIDES N (2004). Natural and Synthetic Coumarin Derivatives with Anti-Inflammatory/Antioxidant Activities. *Current Pharmaceutical Design*, **10**: 3813-3833.
- GABAY C, KUSHNER I (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, **340**: 448-454.
- GAO J (2016). Traditional chinese medicine preparation for treating gout. CN 105616755 A 20160601. CAPLUS.
- GAO Y, LIU Y, WANG ZG, ZHANG HL (2014). Chemical constituents of *Heracleum dissectum* and their cytotoxic activity. *Phytochemistry Letters*, **10**: 276-280
- GAO Y, MÍ J, ZHANG CL, ZHANG XQ, PENG YJ, BAO Y, ZHANG HL (2019). Three New Polyacetylene Glycosides from the Roots of *Heracleum dissectum* and Their Triglyceride Accumulating Activities in 3T3-L1 Cells. *Chemistry & Biodiversity*, **16**: 1-9.
- GARCÍA-ARGAEZ AN, APAN TOR, DELGADO HP, VELAZQUEZ G, MARTINEZ-VAZQUEZ M (2000). Anti-inflammatory activity of coumarins from *Decaroptis bicolor* on TPA ear mice model. *Planta Med.*, **66**: 279-281.
- GEORGE V, CHACKO S, SETHURAMAN MG (2001). Chemical composition of the essential oil from the rizomes of *Heracleum candolleianum*. *J. Essent. Oil. Res.*, **13**: 80-81.
- GIRARD C, ROUX D, MUYARD F, COLOMBAIN M, TILLEQUIN F, WATERMAN PG, BEVALOT F (2005). 3-substitued coumarins from the twigs of *Rhadinothamnus rudis* ssp. *amblycarpus*. *Z. Naturforsch*, **60b**: 561-564.
- GLOWNIAK K, MROCZEK T, ZABZA A, CIERPICKI T (2000). Isolation and structure elucidation of 5,7-disubstituted simple coumarins in the fruits of *Heracleum mantegazzianum*, *Pharmaceutical Biology*, **38(4)**: 208-312.
- GOUDARZI MA, HAMEDİ B, MALEKPOOR F, ABDIZADEH R, PIRBALOUTI AG, RAISSY M (2011). Sensitivity of *Lactococcus garvieae* isolated from rainbow trout to some Iranian medicinal herbs. *Journal of Medicinal Plants*, **5(14)**: 3067-3073.
- GRİVENNİKOV SI, GRETEN FR, KARİN M (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, **140(6)**: 883-899.
- GU Y (2014). Chinese medical composition for treating allergic vasculitis and its formulation. CN 103705651 A 20140409. CAPLUS.
- GULERIA S, SAINI R, JAİTAK V, KAUL VK, LAL B, RAHI P, GULATI A, SINGH B (2011). Composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Heracleum*

- thomsonii* (Clarke) from the cold desert of the western Himalayas. *Natural Product Research*, **25(13)**: 1250-1260.
- GÜNEŞ F, ÖZHATAY N (2011). An ethnobotanical study from Kars (Eastern) Turkey. *Biological Diversity and Conservation*, **4(1)**: 30-41.
- GÜNEŞ ÖZKAN N, YAZLIK A, JABRAN K (2020). Düzce'de doğal olarak yayılış yapan *Heracleum* L. taksonları, habitatları ve bu habitatların floristik kompozisyonu. *Eurasian Journal of Forest Science*, **8(3)**: 264-284.
- GÜRBÜZ P (2019). Flavonoid Glycosides from *Heracleum pastinaca* Fenzl. *Turk J Pharm Sci*, **16(2)**: 191-195.
- GÜZEL Y, KAYIKÇI S (2017). Rediscovery and reinstatement of *Heracleum amanum* (Apiaceae) based on morphological and carpological data. *Phytotaxa*, **299(1)**: 55-65.
- HABIBI Z, ESHAGHI R, MOHAMMADI M, YOUSEFI M (2010). Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of *Heracleum rechingeri* Manden from Iran. *Natural Product Research*, **24(11)**: 1013-1017.
- HADJIPAVLOU-LITINA DJ, LITINAS KE, KONTOGIORGIS C (2007) . The Anti-inflammatory Effect of Coumarin and its Derivatives. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, **6(4)**: 293-306
- HAJHASHEMI V, SAJJADI SE, HESHMATI M (2009). Anti-inflammatory and analgesic properties of *Heracleum persicum* essential oil and hydroalcoholic extract in animal models. *Journal of Ethnopharmacology*, **124**: 475-480.
- HANSSON GK (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, **352**:1685-1695.
- HASHEMINYA SM, DEHGHANNYA J (2021). Chemical composition, antioxidant, antibacterial, and antifungal properties of essential oil from wild *Heracleum rawianum*. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, **31**: 1-6.
- HASHEMINYA SM, DEHGHANNYA J (2021). Chemical composition, antioxidant, antibacterial, and antifungal properties of essential oil from wild *Heracleum rawianum*. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, **31**: 1-6.
- HOSSEINZADEH Z, RAMAZANI A, RAZZAGHI-ASL N (2019). Plants of the Genus *Heracleum* as a Source of Coumarin and Furanocoumarin. *Journal of Chemical Reviews*, **1(2)**: 78-98.
- HUANG Z, HU L, LIU Q, WANG X, ZHOU Y (2010). Analgesic and antiinflammatory gel of chinese medicine and its preparation. CN 101618126 A 20100106.CAPLUS.

- IBADULLAEVA SD, SERKEROV SV (2000). Coumarins of *Heracleum pastinacifolium*. *Chemistry of Natural Componds*, **36(5)**: 534.
- INOUE A, SHIBANO M, TANIGUCHI M, BABA K, WANG NH (2011). Four novel furanocoumarin glucosides, candinosides A, B, Cvand D, from *Heracleum candicans* Wall. *J Nat Med*, **65**:116-121.
- INOUE A, TANIGUCHI M, SHIBANO M, WANG NH, BABA K (2010). Chemical studies on the root of *Heracleum candicans* Wall. (Part 3). *J Nat Med*, **64**:175-181.
- IZAKMEHRI K, SABER M, MEHRVAR A, HASSANPOURAGHDAM MB, VOJOU DI S (2013). Lethal and sublethal effects of essential oils from *Eucalyptus camaldulensis* and *Heracleum persicum* against the adults of *Callosobruchus maculatus*. *Journal of Insect Science*, **13(152)**: 1-10.
- İŞCAN G, DEMİRCİ F, KÜRKÇÜOĞLU M, KIVANÇ M, BAŞER HC (2003). The Bioactive Essential Oil of *Heracleum sphondylium* L. subsp. *ternatum* (Velen.) Brummitt. *Zeitschrift fur Naturforschung C*, **58c**: 195-200.
- İŞCAN G, OZEK T, OZEK G, DURAN A, BASER HC (2004). Essential Oils Of Three Species Of *Heracleum*. Anticandidal Activity. *Chemistry of Natural Compounds*, **40(6)**: 544-547.
- JAFARZADEH L, SEDIGHI M, BEHZADIAN M, ANSARI-SAMANI R, SHAHINFARD N, RAFIEIAN-KOPAEI M (2014). The Teratogenic and Abortifacient Effects of *Heracleum persicum* Hydroalcoholic Extract and Its Correlation with Mothers' Estrogen and Progesterone in Balb/C Mice. *J Babol Univ Med Sci*, **16(3)**: 26-32.
- JAGANNATH N, RAMAKRISHNAIAH H, KRISHNA V (2012). Anti-inflammatory and anticancer activity of *Heracleum rigens* Wall.ex DC. *Phytopharmacology*, **3(1)**: 61-67.
- JARIC S, MACUKANOVIC-JOCIC M, DJURDJEVIC L, MITROVIC M, KOSTIC O, KARADZIC B, PAVLOVIC P (2015). A ethnobotanical survey of traditionally used plants on Suva planina mountain (South-eastern Serbia). *Journal of Ethnopharmacology*, **175**: 93-108
- JAVIDNIA E, BAHADORI MB, ABBAS-MOHAMMADI M, POURJAFAR H (2021). Volatile and Non-volatile Phytochemicals from Roots and Leaves of *Heracleum lasiopetalum* and their Radical Scavenging Ability. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, **11(3)**: 10729-10738.
- JEON JS, UM BH, KIM CY (2017). A New Geranyl Phenylpropanoid From *Heracleum moellendorffii* Leaves. *Chemistry of Natural Compounds*, **53(1)**:56-58.
- JOHN AJ, KARUNAKARAN VP, GEORGE V, SETHURAMAN MG (2007). Chemical Composition of Leaf and Fruit Oils of *Heracleum candolleianum*. *Journal Essential Oil Reseacrh*, **19**: 358-359.

- KABOUCHE Z, BENKIKI N, SEGUIN E, BRUNEAU C (2003). A new dycoumarinyll ether and two rare furocoumarins from *Ruta montana*. *Fitoterapia*, **74**: 194-196.
- KARA İ, MÜDÜROĞLU A (2008). İnflamasyon ve nörodejeneratif hastalıklar. *Türkiye Klinikleri*, **28**: 115-118.
- KARIMI AG, ITO M (2012). Sedative effect of vapor inhalation of essential oil from *Heracleum afghanicum* Kitamura seeds. *Journal Essential Oil Research*, **24(6)**: 571-577.
- KARUPPUSAMY S, MUTHURAJA G (2010). Radical Scavenging Activities of *Heracleum aquilegifolium* Wight (Apiaceae) Fruit Oils *in vitro*. *Z Naturforsch*, **65c**: 653-659.
- KARUPPUSAMY S, MUTHURAJA G (2011). Chemical Composition and Antioxidant Activity of *Heracleum sprengeianum* (Wight and Arnott) Essential Oils Growing Wild in Peninsular India. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **10(4)**: 769-775.
- KASUMOVA GK, SERKEROV SV (2011). A New Natural Methoxyfurocoumarin From *Heracleum pastinacifolium*. *Chemistry of Natural Compounds*, **47(3)**: 358-359.
- KASUMOVA GK, SERKEROV SV (2013). A New Esterified Furocoumarin From *Heracleum pastinacifolium*. *Chemistry of Natural Compounds*, **48(6)**: 955-957.
- KAYIKÇIOĞLU M (2010). The etiopathogenesis of pulmonary hypertension: inflammation, vascular remodeling/Pulmoner hipertansiyonda etiyopatogenez: İnflamasyon, vasküler yeniden şekillenme. *The Anatolian Journal of Cardiology*, **10(1)**: 5.
- KHETWAL KS, PATHAK RP, JOSHI B (1987). Active Crystalline Principles From *Heracleum brunonis*. *Journal of Natural Products*, **50(5)**: 997-998.
- KHOSRAVI AR, SHOKRI H, FARAHNEJAT Z, CHALANGAN R, KATALIN M (2013). Antimycotic efficacy of Iranian medicinal plants towards dermatophytes obtained from patients with dermatophytosis. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **11(1)**: 0043-0048.
- KILIÇ CS, DEMİRCİ B, COŞKUN M, BAŞER KHC (2016). Chemical composition of *Heracleum platytaenium* Boiss. (Apiaceae) essential oil from Turkey. *Nat. Volatiles & Essent. Oils*, **3(4)**: 13-23.
- KIM HN, KIM JD, YEO JH, SON HJ, PARK SB, PARK GH, EO HJ, JEONG JB (2019). *Heracleum moellendorffii* roots inhibit the production of pro-inflammatory mediators through the inhibition of NF-κB and MAPK signaling, and activation of ROS/Nrf2/HO-1 signaling in LPS-stimulated RAW264.7 cells. *BMC Complementary and Alternative Medicines*, **19**: 1-10
- KIM SH, KANG SS, KIM CM (1992). Coumarin glycosides from the roots of *Angelica dahurica*. *Arch. Pharm. Res.*, **15(1)**: 73-77.

- KOMISSARENKO NF, BUZIASHVILI SH (1966). The Coumarins of the Roots of *Heracleum cyclocarpum*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, **2(4)**: 232.
- KORDI FM, VALIZADEH H, HOSSEINZADEH Z, BAHADORI MB (2015). Furanocoumarins from *Heracleum rawianum* in Iran. *Iranian Chemical Communication*, **3(2015)**: 1-5.
- KOUSHA A, RINGE E (2015). Antibacterial Effect of Aquatic Extract of *Heracleum* spp. Hogweed Plants From Europe on Thirteen Different Bacteria. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **48(10)**: 677-680.
- KOUSHA B, BAYAT M (2012). Bactericidal and fungucidal activity of methanolic extracts of *Heracleum persicum* Desf.ex Fischer against some aquatic and terrestrial animal pathogens. *International Journal of Pharmacology*, **8(7)**: 652-656.
- KULJANABHAGAVAD T, SRIUBOLMAS N, RUANGRUNGSI N (2011). Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of essential oil from *Heracleum siamicum* CRAIB. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **45(3)**: 178-182.
- KUMAR R, BANERJEE SK, HANDA KL (1976). Coumarins of *Heracleum canescens* and *Heracleum pinnatum*. *Planta Medica*, **30**: 291-294.
- KURBANOVA FK, SERKEROV SV (2012). A New Psoralenic Methoxyfurocoumarin from Fruit of *Heracleum transcaucasicum*. *Chemistry of Natural Compounds*, **48(3)**: 374-375.
- KÜLTÜR Ş (2008). An ethnobotanical study of Kırklareli (Turkey). *Phytologia Balcanica*, **14(2)**: 279-289.
- KÜPELİ AKKOL E, ERCİL D (2009). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of some *Linaria species* from Turkey. *Pharmaceutical Biology*, **47(3)**: 188-194.
- KVIESIS J, KLIMENKOV I, ARBIDANS L, PODJAVA A, KLAVINS M (2019). Evaluation of furanocoumarins from seeds of the wild parsnip (*Pastinaca sativa* L.s.l.). *Journal of Chromatography*, **1105**: 54-66.
- KWON YS, KIM CM (1992). Coumarin glycosides from the roots of *Angelica dahurica*. *Kor J. Pharmacogn.*, **23(4)**: 221-224.
- LEE TH, CHEN YC, HWANG TL, SHU CW, SUNG PJ, LIM YP, KUO WL, CHEN JJ (2014). New coumarins and anti-inflammatory constituents from the fruits of *Cnidium monnieri*. *Int. J. Mol. Sci.*, **15**: 9566-9578.
- LI D, Wu L (2017). Coumarins from the roots of *Angelica dahurica* cause anti-allergic inflammation. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **14**: 874-880.

- LI L, YU A, WANG Z, CHEN K, ZHENG W, ZHOU JJ, XIE Q, YAN HB, REN P, HUANG X (2019). Chaihu-Shugan-San and absorbed meranzin hydrate induce antiatherosclerosis and behavioral improvements in high-fat diet ApoE^{-/-} mice via anti-inflammatory and BDNF-TrkB pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **115**: 1-12.
- LI XM, JIANG XJ, YANG K, WANG LX, WEN SZ, WANG F (2016). Prenylated Coumarins from *Heracleum stenopterum*, *Peucedanum praeruptorum*, *Clausena lansium*, and *Murraya paniculata*. *Natural Product Bioprospect*, **6**: 233-237.
- LIU JH, ZSCHOCKE S, REININGER E, BAUER R (1998). Comparison Of Radix Angelicae Pubescentis and Substitutes -Constituents and Inhibitory Effect On 5-Lipoxygenase and Cyclooxygenase. *Pharmaceutical Biology*, **36(3)**: 207-216.
- LIU X, ZHOU J, ZHANG T, CHEN K, XU M, WU L, LIU J, HUANG Y, NIE B, SHEN X, REN P, HUANG X (2021). Meranzin hydrate elicits antidepressant effects and restores reward circuitry. *Behavioural Brain Research*, **398**: 1-9.
- LǪ K (2014) Traditional chinese medicine for treating exfoliative dermatitis eruption. CN 103520390 A 20140122. CAPLUS.
- LǪ X (2015). A traditional chinese medicine for treating middle east respiratory syndrome. CN 105031565 A 20151111. CAPLUS.
- LǪAN H (2014). Traditional Chinese medicine ointment for treating pain and its preparation method and application. CN 103933142 A 20140723. CAPLUS
- LǪCASTRO F, CANDORE G, LǪO D, PORCELLINI E, COLONNA-ROMANO G, FRANCESCHI C, CARUSO C (2005). Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immunity & Aging*, **2(8)**: 1-14.
- LǪN K (2015). A traditional chinese medicine composition for removing scar. CN 104547320 A 20150429. CAPLUS.
- LǪU X (2015). A traditional chinese medicine composition for treating wind-cold lung attacking-type chronic bronchitis. CN 104491431 A 20150408. CAPLUS.
- MA J, HUANG J, HUA S, ZHANG Y, ZHANG Y, LI T, DONG L, GAO Q, FU X (2019). The ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of *Angelica biserrata*-A review. *Journal of Ethnopharmacology*, **231**: 152-169.
- MA J, HUANG J, HUA S, ZHANG Y, ZHANG Y, LI T, DONG L, GAO Q, FU X (2019). The ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of *Angelica biserrata* – A review. *Journal of Ethnopharmacology*, **231**: 152-169.
- MAGGI F, QUASSINTI L, BRAMUCCI M, LUPIDI G, PETRELLI D, VITALI LA, PAPA F, VITTORI S (2014). Composition and biological activities of Hogweed [*Heracleum sphondylium* L. subsp. *ternatum* (Velen.) Brummitt] essential oil and its main

components octyl acetate and octyl butyrate. *Natural Product Research*, **28(17)**: 1354-1363.

MAJIDI Z, LAMARDI SNS (2018). Phytochemistry and biological activities of *Heracleum persicum*: a review. *Journal of Integrative Medicine*, **16**: 223-225.

MAJIDI Z, LAMARDI SNS, MOHAJJEL-NAYEBI A, VATANKHAH AM, ASNAASHARI S, ZAKERI-MILANI P (2020). Effects of *Heracleum Persicum* Hydroalcoholic Extract on Insulin, Serum Anti-Oxidant Enzymes, Glucose, and Lipid Profiles in Alloxan-Induced Diabetic Rats. *Iran J Med Sci*, **45(3)**: 199-206.

MANEERAT W, PRAWAT U, SAEWAN N, LAPHOOKHIEO S (2010). New coumarins from *Clausena lansium* twigs. *J. Braz. Chem. Soc.*, **21(4)**: 665-668.

MARQUES-ROCHA JL, SAMBLAS M, MÍLAGRO FI, BRESSAN J, MARTÍNEZ JA, MARTÍ A (2015). Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases. *The FASEB Journal*, **29**: 3395-3611.

MATEJIC JS, DZAMIC AM, MIHAJLOV-KRSTEV T, RISTIC MS, RANDELOVIC VN, KRISOVEJ ZD, MARIN PD (2016). Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Properties of Essential Oil and Extracts from *Heracleum sphondylium* L. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, **19(4)**: 944-953.

MCCUTCHEON AR, STOKES RW, THORSON LM, ELLIS SM, HANCOCK REW, TOWERS GHN (1997). Anti-Mycobacterial Screening of British Columbian Medicinal Plants. *International Journal of Pharmacognosy*, **35(2)**: 77-83.

MCHALE D, KHOPKAR PP, SHERIDAN JB (1987). Coumarin glycosides from *Citrus flavedo*. *Phytochemistry*, **26(9)**: 2547-2549.

MEDZHİTOV R (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, **454**: 428-435.

MENKIN V (1956). Biology of inflammation, *Science*, **123**: 527-534.

MI J, PENG Y, ZHANG H, WANG X, HUO Y, ZHIGANG W, LIU Y, GAO Y, ZHANG H (2018): A new benzofuran derivative glycoside and a new coumarin glycoside from roots of *Heracleum dissectum* Ledeb. *Med. Chem. Res.*, **27**: 470-475.

MILADINOVIC DL, ILIC BS, MIHAJLOV-KRSTEV TM, NIKOLIC DM, CVETKOVIC OG, MARKOVIC MS, MILADINOVIC LC (2013). Antibacterial activity of the essential oil of *Heracleum sibiricum*. *Natural Product Communications*, **8(9)**: 1309-1311.

MIRAJ S (2016). A systematic review on the *Heracleum persicum* effect and efficacy profiles. *Der Pharma Chemica*, **8(14)**: 140-142.

- MIRZA M, NAVAEI MN, BEHRAD Z (2015). Chemical Composition of Essential Oil from Leaves, Stems, Flowers and Seeds of *Heracleum rechingeri* Manden. from Iran. *Journal of Medicinal Plants and By-products*, **2015(1)**: 99-102.
- MOHARERIZADEH T, MIRAZI N (2017). Antinociceptive Effect of *Heracleum persicum* Leaf Hydroethanolic Extract in Diabetic Male Mice. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services*, **39(5)**: 57-64.
- MOKHTAR Mi SAED KHATAMSAZ, FAHIMEH B (2015). Effect of Hydro- Alcoholic Extract of *Heracleum persicum* During Pregnancy on Liver Enzymes (AST-ALT-ALP) and Biochemical Factors (Albumin and Protein) of Infant Male Rats. *Pars Journal of Medical Sciences*, **13(1)**: 7-13.
- MOSHAFI MH, SHARIFIFAR F, DEHGHAN GR, AMERI ALIEH (2009). Bioassay Screening of the Essential Oil and Various Extracts of Fruits of *Heracleum persicum* Desf. and Rhizomes of *Zingiber officinale* Rosc. using Brine Shrimp Cytotoxicity Assay. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **8(1)**: 59-63.
- MÜKEMRE M, BEHÇET L, ÇAKILCIOĞLU U (2015). Ethnobotanical study on medicinal plants in villages of Çatak. *Journal of Ethnopharmacology*, **166**: 361-374.
- NAEINI A, SHOKRI H, KHOSRAVI AR (2013). Immunostimulatory Effects of Aqueous Extract of *Heracleum persicum* Desf. on Mouse Peritoneal Macrophages. *Jundishapur Journal of Microbiology*, **6(4)**: 1-6.
- NAEINI A, ZIGLARI T, SHOKRI H, KHOSRAVI AR (2010). Assessment of Growth-Inhibiting Effect of Some Plant Essential Oils on Different *Fusarium isotales*. *Journal de Mycologie Medicale*, **20**: 174-178.
- NAKAMORI T, TANIGUCHI M, SHIBANO M, WANG NH, BABA K (2008). Chemical Studies on the Root of *Heracleum candicans* Wall. *J Nat Med*, **62**: 403-412.
- NAKANO Y, MATSUNAGA H, SAITA T, MORI M, KATANO M, OKABE H (1998). Antiproliferative Constituents in Umbelliferae Plants II.¹⁾ Screening for Polyacetylenes in Some Umbelliferae Plants, and Isolation of Panaxynol and Falcarindiol from the Root of *Heracleum moellendorffii*. *Biol. Pharm. Bull.*, **21(3)**: 257-261.
- NASERI M, MONSEF-ESFEHANI HR, SAEIDNIA S, DASTAN D, GOHARI AR (2013). Antioxidative coumarins from the roots of *Ferulago subvelutina*. *Asian Journal of Chemistry*, **25(4)**: 1875-1878.
- NEJAD BS, RAJABI M, MAMOUDABADI AZ, ZARRIN M (2014). In Vitro Anti-*Candida* Activity of the Hydroalcoholic Extracts of *Heracleum persicum* Fruit Against Pathogenic *Candida* Species. *Jundishapur J Microbiol.*, **7(1)**: 1-4.
- NIU XM, KI SH, JIANG B, ZHAO QS, SUN HD (2002). Constituents from the roots of *Heracleum rapula* Franch. *Journal of Asian Natural Products Research*, **4(1)**: 33-41.

- NOUDEH GD, SHARIFIFAR F, KHATIB M, BEHRAVAN E, AFZADI MA (2010). Study of Aqueous Extract of Three Medicinal Plants on Cell Membrane–Permeabilizing and Their Surface Properties. *African Journal of Biotechnology*, **9(1)**: 110-116.
- O’NEILL T, JOHNSON JA, WEBSTER D, GRAY CA (2013). The Canadian Medicinal Plant *Heracleum maximum* Contains Antimycobacterial Diynes and Furanocoumarins. *Journal of Ethnopharmacology*, **147**: 232-237.
- ÖZKIRIM A, KESKİN N, KÜRKÇÜOĞLU M, BAŞER KHC (2012). Evaluation of some essential oils as alternative antibiotics against American foulbrood agent *Paenibacillus larvae* on honey bees *Apis mellifera* L. *Journal of Essential Oil Research*, **24(5)**: 465-470.
- PANAHI Y, DADJO Y, PISHGOO B, AKBARI A, SAHEBKAR A (2015). Clinical Evaluation of the Anti-inflammatory Effects of *Heracleum persicum* Fruits. *Comp Clin Pathol*, **24**: 971-974.
- PANAHI Y, DADJOU Y, PISHGOO B, AKBARI A, SAHEBKAR A (2016). Antioxidant Activity of *Heracleum persicum* Fruit Extract: Evidence from a Randomized Controlled Trial. *Journal of Dietary Supplements*, **13(5)**: 530-537.
- PANAHI Y, PISHGOO B, BEIRAGHDAR F, ARAGHI ZM, SAHEBKAR A, ABOLHASANI E (2011). Results of a Randomized, Open-Label, Clinical Trial Investigating the Effects of Supplementation with *Heracleum persicum* Extract as an Adjunctive Therapy for Dyslipidemia. *The Scientific World Journal*, **11**: 592-601.
- PAPAGEORGIU VP (1985). Composition of the essential oil from *Heracleum dissectum*. *Journal of Natural Products*, **48(5)**: 851-853.
- PARK HJ, NUGROHO A, JUNG B, WON YH, JUNG YJ, KIM WB, CHOI JS (2010). Isolation and Quantitative Analysis of Flavonoids with Peroxynitrite-scavenging Effect from the Young Leaves of *Heracleum moellendorffii*. *Korean J. Plant Res.*, **23(5)**: 393-398.
- PARK SY, LEE N, LEE S, KIM MJ, CHUN W, KIM HP, YANG HJ, LEE HS, KWON Y (2017). A new 3, 4-epoxyfurocoumarin from *Heracleum moellendorffii* Roots. *Natural Product Sciences*, **23(3)**: 213-216.
- PDR for Herbal Medicines, 3rd ed., Thomson Healthcare Inc., Montvale, NJ (2004).
- PENG W (2014). Traditional chinese medicine formula for treating sinusitis. CN 103768260 A 20140507. CAPLUS.
- PIAO XL, PARK IH, BAEK SH, KIM HY, PARK MK, PARK JH (2004). Antioxidative activity of furanocoumarins isolated from *Angelicae dahuricae*. *Journal of Ethnopharmacology*, **93**: 243-246.

- PIMENOV MG, LEONOV MV (2004). The Asian Umbelliferae Biodiversity Database (ASIUM) with Particular Reference to South-West Asian Taxa. *Turk J Bot*, **28**: 139-145.
- PIRBALOUTI AG, BROUJENI VN, MOMENI M, POOR FM, HAMEDİ B (2011). Antibacterial Activity of Iranian Medicinal Plants Against *Streptococcus iniae* Isolated from Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Arch. Biol. Sci.*, **63(1)**: 59-66.
- PIRBALOUTI AG, SEDAGHAT L, HAMEDİ B, TIRGİR F (2014). Chemical composition and antioxidant activity of essential oils of three endemic medicinal plants of Iran. *Bngladesh J. Bot.* **42(2)**: 327-332.
- POLAT R, ÇAKILCIOĞLU U (2018). Ethnobotanical study on medicinal plants in Bingöl (Turkey). *Journal of Herbal Medicine*, **16**: 1-11.
- POLAT R, SELVİ S, ÇAKILCIOĞLU U, AÇAR M (2012). Investigations of ethnobotanical aspect of wild plants sold in Bingöl (Turkey) local markets. *Biological Diversity and Conservation*, **5(3)**: 155-161.
- POLITOWICZ A, GEBAROWSKA E, PROCKOW J, PIETR SJ, SZUMNY A (2017). Antimicrobial Activity of Essential Oil and Furanocoumarin Fraction of Three *Heracleum* species. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, **74(2)**: 723-728.
- PRUSHOTHAMAN DN, RAVI S (2013). GS-MS analysis of essential oil obtained from *Heracleum candolleianum* (Wight et Arn). *Journal of Pharmacy Research*, **2013**: 155-157.
- RAO GX, GAO YL, LIN YP, XIAO YL, LI SH, SUN HD (2006). Chemical constituents of *Selinum cryptotaenium*. *Journal of Asian Natural Products Research*, **8(3)**:273-275.
- RASKIN I, RIBNICKY DM, KOMARNYTSKY S, ILIC N, POULEV A, BORSJUK N, BRINKER A, MORENO DA, RIPOLL C, YAKOBY N, O'NEAL JMO, CORNWELL T, PASTOR I, FRIDLINDER B (2002). Plants and Human Health in the Twenty-first Century. *Trends in Biotechnology*, **20(12)**: 522-531.
- RASTOGI S, PANDEY MM, RAWAAT AKS (2007). Determination of Heraclenin and Heraclenol in *Heracleum candicans* D.C. by TLC. *Chromatographia*, **66**: 631-634.
- RAWAT AKS, SINGH AP, SINGH DP, PANDEY MM, GOVINDARAJAN R, SRIVASTAVA S (2013). Separation and Identification of Furanocoumarin in Fruits of *Heracleum candicans* DC. By HPTLC. *Journal of Chemistry*, **2013**: 1-4.
- RAZDAN TK, KACHROO V, HARKAR S, KOUL GL (1982). Furanocoumarins from *Heracleum canescens*. *Phytochemistry*, **21(4)**: 923-927.

- REZAYAN A, EHSANI A (2015). Evaluation of the Chemical Compounds and Antibacterial Properties of the Aerial Parts of Persian *Heracleum Persicum* Essence. *J Babol Univ Med Sci*, **17(6)**: 26-32.
- RIVIERE C, GOOSSENS L, POMMERY N, FOURNEAU C, DELELIS A, HENICHART JP (2006). Antiproliferative effects of isopentenylated coumarins isolated from *Phellolophium madagascariense* Baker. *Natural Product Research*, **20(10)**: 909-916
- ROSELLI S, MAGGIO A, BELLONE G, FORMISANO C, BASILE A, CICALA C, ALFIERI A, MASCOLO N, BRUNO M (2007). Antibacterial and anticoagulant activities of coumarins isolated from the flowers of *Magydaris tomentosa*. *Planta Med*, **72**: 116-120.
- ROSHANAIEI K, DADKHAH A, FATEMI F, DINI S (2017). *Heracleum persicum* Essential Oil Administration in CCL₄ Treated Rat Sustains Antioxidant / Oxidative Stress Statue. *Advances in Bioresearch*, **8(1)**: 93-101.
- ROSTAMPUR S, FEIZI MAH, KHOJASTEH SMB, DALUCHI F (2017). *Heracleum persicum* Extract Improves Cyclophosphamide-induced Liver Toxicity and Oxidative Stress in Male Rats. *Advanced Herbal Medicine*, **3(2)**: 29-35.
- ROUX D, MUYARD F, GIRARD C, COLOMBAIN M, TILLEQUIN F, WATERMAN PG, BEVALOT F (2006). Phebaclavin I, a novel 3-prenylated coumarin, and trichoclin acetate, a new natural furanocoumarin, from the aerial parts of *Phebalium aff. Tuberculosis* (Rutaceae). *Natural Product Research*, **20(3)**: 279-283.
- SARDARI S, AMIN G, MICETICH RG, DANESHTALAB M (1998). Phytopharmaceuticals. Part 1. Antifungal Activity of Selected Iranian and Canadian Plants. *Pharmaceutical Biology*, **36(3)**: 180-188.
- SARGIN SA, SELVI S, LOPEZ V (2015). Ethnomedicinal plants of Sarigöl district (Manisa), Turkey. *Journal of Ethnopharmacology*, **171**: 64-84.
- SARKER SD, HABIBI B, SHARIFI T, ASNAASHARI S, NAHAR L, DELAZAR A (2008). Effect of *Citrus aurantium* var *amara* on weight change in mice. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, **8(3)**: 222-227.
- SAYYAH M, MOAIED S, KAMALINEJAD (2005). Anticonvulsant Activity of *Heracleum persicum* seed. *Journal of Ethnopharmacology*, **98**: 209-211.
- SEFIDKON F, DABIRI M, MOHAMMAD N (2002). Analysis of the oil of *Heracleum persicum* l. (Leaves and flowers). *J. Essent. Oil. Res.*, **14**: 295-297.
- SEFIDKON F, DABIRI M, MOHAMMAD N (2004). Analysis of the oil of *Heracleum persicum* l. (Seeds and stems). *J. Essent. Oil. Res.*, **16**: 296-298.
- SENEJOUX F, DEMOUGEOT C, CUCIUREANU M, MIRON A, CUCIUREANU R, BERTHELOT A, GIRARD-THERNIER C (2013). Vasorelaxant Effects and

Mechanisms of Action of *Heracleum sphondylium* L. (Apiaceae) in Rat Thoracic Aorta. *Journal of Ethnopharmacology*, **147**: 536-539.

SHARIATIFAR N, MOSTAGHIM T, AFSHAR A, MOHAMMADPOURFARD I, SAYADI M, REZAEI M (2017). Antibacterial Properties of Essential Oil of *Heracleum persicum* (Golpar) and Foodborne Pathogens. *Int J Enteric Pathog*, **5(2)**: 41-44.

SHARIFIFAR F, MOSHAFI MH, DENGHAN-NUDEHE G, AMERI A, ALISHAHI F, POURHEMATI A (2009a). Bioassay screening of the essential oil and various extracts from 4 spices medicinal plants. *Pak. J. Pharm. Scii*, **22(3)**: 317-322.

SHARIFIFAR F, POURNOURMOHAMMADI S, ARABNEJAD M, RASTEGARIANZADEH R, RANJBARAN O, PURHEMMATY A (2009). Immunomodulatory Activity of Aqueous Extract of *Heracleum persicum* Desf. in Mice. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, **8(4)**: 287-192.

SHARMA N, ASHOK PK, NEGI A, LAKSHMAYYA B (2013). A review on ethnobotany, phytochemical and pharmacological Dynamics of *Prangos pabularia* Lindl. *Journal of Natural Remedies*, **13(2)**: 68-75.

SHIN E, LEE C, SUNG SH, KIM YC, HWANG BY, LEE MK (2011). Antifibrotic activity of coumarins from *Cnidium monnieri* fruits in HSC-T6 hepatic stellate cells. *J Nat Med*, **65**: 370-374.

SHIN KH, LIM SS, KIM DK (1998). Effect of byakangelicin, an aldose reductase inhibitor, on galactosemic cataracts, the polyol contents and Na⁺, K⁺ATPase activity in sciatic nerves of streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, **5(2)**: 121-127.

SHOKRI H, SHARIFZADEH A, TAMAI IA (2012). Anti-*Candida zeylanoides* activity of some Iranian plants used in traditional medicine. *Journal DE Mycologie Medicale*, **22**: 211-216.

SONG HY, JO A, SHIN J, LIM EH, LEE YE, JEONG DE, LEE M(2019). Anti-inflammatory activities of isogosferol, a furanocoumarin isolated from *Citrus junos* seed shells through bioactivity-guided fractionation. *Molecules*, **24**: 1-16.

SOURI E, FARSAH H, SARKHEIL P, EBADI F (2004). Antioxidant Activity of Some Furanocoumarins Isolated from *Heracleum persicum*. *Pharmaceutical Biology*, **42(6)**: 396-399.

ŞENTÜRK N (2013). Kütanoz inflamasyon/Cutaneous inflammation. *Turkderm*, **47(1)**: 28-36.

TADA Y, SHIKISHIMA Y, TAKAISHI Y, SHIBATA H, HIGUTI T, HONDA G, ITO M, TAKEDA Y, KODZHIMATOV OK, ASHURMETOV O, OHMOTO Y (2002). Coumarins and γ -pyrone derivatives from *Prangos pabularia*: antibacterial activity and inhibition of cytokine release. *Phytochemistry*, **59(6)**: 649-654.

- TAGHIZABER N, MANGOLI E, ANBARI F, MASOODI SA, TALEBI AR, MAZROOEI M (2016). The effect of *Heracleum persicum* (Golpar) oil and alcoholic extracts on sperm parameters and chromatin quality in mice. *Int J Reprod BioMed*, **14(6)**: 365-370.
- TAN N, YAZICI-TÜTÜNİŞ S, BİLGİN M, TAN E, MİSKİ M (2017). Antibacterial activities of pyrenylated coumarins from the roots of *Prangos hulusii*. *Molecules*, **22**: 1-8.
- TANIGUCHI M, INOUE A, SHIBANO M, WANG NH, BABA K (2011). Five Condensed Furanocoumarins from the Root of *Heracleum candicans* Wall. *J Nat Med*, **65**: 268-274.
- TANIGUCHI M, YOKOTA O, SHIBANO M, WANG NH, BABA K (2005). Four Coumarins from *Heracleum yunngingense*. *Chem. Pharm. Bull.*, **53(6)**: 701-704.
- TAYEBEH M, NASERE M (2018). Antinociceptive Effects of *Heracleum persicum* Leaf Hydroethanolic Extract in Diabetic Male Mice. *Medicinal Journal of Tabriz University of Medical Sciences*, **39(5)**: 57-64.
- TELKOPARAN AKILLILAR P, TUĞLU YB, SHOMALİ MOGHADDAM N (2018). Anticancer, antioxidant properties and phenolic, flavonoid composition of *Heracleum platytaenium* plant methanolic extracts. *Marmara Pharmaceutical Journal*, **22(3)**: 396-404.
- TETİK F, CİVELEK S, ÇAKILCIOĞLU U (2013). Traditional use of some medical plants in Malatya (Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, **146**: 331-346.
- THASTRUP O, LEMMICH J (1983). Furocoumarin glucosides of *Angelica archangelica* subspecies *litoralis*. *Phytochemistry*, **22(9)**: 2035-2037.
- TIAN D, WANG F, DUAN M, CAO L, ZHANG Y, YAO X, TANG J (2019). Coumarin analogues from the *Citrus grandis* (L.) Osbeck and their hepatoprotective activity. *J Agric Food Chem*, **67**: 1937-1947.
- TKACHENKO KG (2007). Antiviral Activity of the Essential Oils of Some *Heracleum* L. Species. *Journal of Herbs, Spices and Medicinal Plants*, **12(3)**: 1-12.
- TKACHENKO KG (2010). Essential oils from leaves of several *Heracleum* species growing in Leningrad oblast. *Chemistry of Natural Compounds*, **46(2)**: 319-321.
- TOKER G, KÜPELİ E, MEMİSOĞLU M, YESİLADA E (2004). Flavonoids with antinociceptive and anti-inflammatory activities from the leaves of *Tilia argentea* (silver linden). *Journal of Ethnopharmacology*, **95**: 393-397.
- TOLIBAEV I, GLUSHENKOVA I (1996). Lipids of *Heracleum lechmannianum* seeds. *Chemistry of Natural Compounds*, **32(1)**: 7-10.

- TORBATI M, NAZEMIYAH H, LOTFIPOUR F, NEMATİ M, ASNAASHARI S, FATHIAZAD F (2014). Chemical composition and in vitro antioxidant and antibacterial activity of *Heracleum transcaucasicum* and *Heracleum anisactis* roots essential oil. *BioImpacts*, **4(2)**: 69-74.
- TOSUN F, KIZILAY ÇA, EROL K, KILIÇ FS, KURKCUOĞLU M, BAŞER KHC (2008). Anticonvulsant Activity of Furanocoumarins and the Essential Oil Obtained from the Fruits of *Heracleum crenatifolium*. *Food Chemistry*, **107**: 990-993.
- TÜBİVES Turkish Plants Data Services. Erişim tarihi: 3.7.2021.
- USJAK L, SOFRENIĆ I, TESEVIĆ V, DROBAC M, NIKETIĆ M, PETROVIĆ S (2019). Fatty Acids, Sterols, and Triterpenes of the Fruits of 8 *Heracleum* Taxa. *Natural Product Communications*, **14(6)**: 1-7.
- USJAK LJ, PETROVIĆ S, DROBAC M, NIKETIĆ M (2018). Constituents of the essential oils of *Heracleum austriacum* subsp. *siifolium*, an endemic plant of the Southeastern alps. *Chemistry of Natural Products*, **54(2)**: 384-386.
- USJAK LJ, PETROVIĆ S, DROBAC M, SOKOVIĆ M, STANOJKOVIĆ T, CIRIĆ A, NIKETIĆ M (2017). Edible wild plant *Heracleum pyrenaicum* subsp. *orsinii* as a potential new source of bioactive essential oils. *J Food Sci Technol*, **54(8)**: 2193-2202.
- USJAK LJ, PETROVIĆ S, DROBAC M, SOKOVIĆ M, STANOJKOVIĆ T, CIRIĆ A, GROZDANIĆ ND, NIKETIĆ M (2016b). Chemical Composition, Antimicrobial and Cytotoxic Activity of *Heracleum verticillatum* PANCI C and *H. ternatum* VELEN. (Apiaceae) Essential Oils. *Chem Biodiversity*, **13**: 466-476.
- USJAK LJ, PETROVIĆ S, DROBAC M, SOKOVIĆ M, STANOJKOVIĆ T, CIRIĆ A, NIKETIĆ M (2016a). Chemical Composition and Bioactivity of the Essential Oils of *Heracleum pyrenaicum* subsp. *pollinianum* and *Heracleum orphanidis*. *Natural Product Communications*, **11(4)**: 529-534.
- UYSAL A, OZER OY, ZENGİN G, STEFANUCCI A, MOLLICA A, PICOT-ALLAIN CMN, MAHOMOODALLY MF (2019). Multifunctional approaches to provide potential pharmacophores for the pharmacy shelf: *Heracleum sphondylium* L. subsp. *ternatum* (Velen.) Brummitt. *Computational Biology and Chemistry*, **78**: 64-73.
- VEERESHAM C (2012). Natural products derived from plants as a source of drugs. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, **3(4)**: 200-201.
- VENUGOPALA KN, RASHMI V, ODHAV B (2013). Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity. *Biomed Research International*, **2013**: 1-14.
- VENUGOPALA KN, RASHMI V, ODHAV B (2013). Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity. *Biomed Research International*, **2013**: 1-14.

- VITALINI S, PURICELLI C, MIKEREZI I, IRITI M (2015). Plants, people and traditions: ethnobotanical survey in the Lombard Stelvio National Park and neighbouring areas (Central Alps, Italy). *Journal of Ethnopharmacology*, **173(15)**: 435-458
- WALASEK M, GRZEGORCZYK A, MALM A, SKALICKA-WOZNIAK K (2015). Bioactivity-guided Isolation of Antimicrobial Coumarins from *Heracleum mantegazzianum* Sommier & Levier (Apiaceae) Fruits by High-performance Counter-current Chromatography. *Food Chemistry*, **186**: 133-138.
- WANG XB, LI GH, LI L, ZHENG LJ, HUANG R, ZHANG KQ (2008). Nematicidal Coumarins from *Heracleum candicans* Wall. *Natural Product Research*, **22(8)**: 666-671.
- WANG ZG, MI J, WANG XR, HUO YY, PENG YJ, ZANG HM, GAO Y, ZHANG HL (2018). A New Cinnamic Acid Glycoside from Root of *Heracleum dissectum*. *Natural Product Research*, **32(2)**: 133-140.
- WEBSTER D, TASCHEREAU P, LEE TDG, JURGENS T (2006). Immunostimulant properties of *Heracleum maximum* Bartr. *Journal of Ethnopharmacology*, **106**: 360-363.
- WEI L, LINLIN C, CHUN W, JIAYANG X (2013). Analysis of the essential oil from seed of *Heracleum moellendorffii* Hance cultivated in northeast China. *Asian journal of Chemistry*, **25(8)**: 4701-4702.
- WIDELSKI J, POPOVA M, GRAIKOU K, GLOWNIAK K, CHINOUI I (2009). Coumarins from *Angelica lucida* L. – Antibacterial activities. *Molecules*, **14**: 2729-2734.
- XIAO W, LI S, NIU X, ZHAO Y, SUN H (2005). Rapulasides A and B: two novel intermolecular rearranged biiridoid glucosides from the roots of *Heracleum rapula*. *Tetrahedron Letters*, **46**: 5743-5746.
- XIA F (2016). A traditional chinese medicine ointment for treating rheumatism and its preparation method. CN 105497700 A 20160420. CAPLUS.
- YAMAN T, UYAR A, CELIK I, ALKAN EE, KELES OF, YENER Z (2017). Histopathological and Immunohistochemical Study of Antidiabetic Effects of *Heracleum persicum* Extract In Experimentally Diabetic Rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, **51(3)**: 450-457.
- YANG LL, LIANG YC, CHANG CW, LEE WS, KUO CT, WANG CC, LEE HM, LIN CH (2002). Effects of spondin, isolated from *Heracleum laciniatum*, on IL-1 α -induced cyclooxygenase-2 expression in human pulmonary epithelial cells. *Life Sciences*, **72**: 199-213.
- YEŞİLADA E, KÜPELİ E (2002). *Berberis crataegina* DC. root exhibits potent anti-inflammatory, analgesic and febrifuge effects in mice and rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **79**: 237-248.

- YU M (2014). Traditional Chinese medicine fluideextract for treatment of ankylosing spondylitis. CN 103599294 A 20140226. CAPLUS.
- ZHANG (2015). Chinese medicine for treating pediatric hernia. CN 104958639 A 20151007. CAPLUS.
- ZHANG C (2014). Topical traditional chinese medicine for treating rheumatic, cervical spondylosis and its preparation method. CN 103550447 A 20140205. CAPLUS.
- ZHANG C, DENG S, CHEN L, YANG M, WANG B, ZHANG X, GAO Y, ZHANG H (2020). A new coumarin isolated from the roots of *Heracleum dissectum* Ledeb. *Natural Product Research*, **2020**: 1-6.
- ZHANG C, GAO Y, PENG Y, ZHANG X, ZHANG H (2019). A New Coumarin from the Roots of *Heracleum dissectum*. *Natural Product Communications*, **14(1)**: 111-112.
- ZHANG C, LIU Y, XIAO YQ, LI L (2009). A New Trimeric Furanocoumarin from *Heracleum rapula*. *Chinese Chemical Letters*, **20**: 1088-1090.
- ZHANG H (2012). Traditional chinese medicine injection for treating stomach neoplasm. CN 102406873 A 20120411. CAPLUS.
- ZHANG H, SU Y, WANG X, MI J, HUO Y, WANG Z, LIU Y, GAO Y (2017b). Antidiabetic activity and chemical constituents of the aerial parts of *Heracleum dissectum* Ledeb. *Food Chemistry*, **214**: 572-579.
- ZHANG HL, MI J, PENG YJ, WANG ZG, LIU Y, YANG G (2017c). A new semiterpenoid glycoside and a new benzofuran derivative glycoside from the roots of *Heracleum dissectum*. *Phytochemistry Letters*, **21**: 256-259.
- ZHANG HL, WU XY, MI J, PENG YJ, WANG ZG, LIU Y, WU XL, GAO Y (2017a). A New Anti-Inflammatory Alkaloid from Roots of *Heracleum dissectum*. *Chem Biodiversity*, **14**: 1-5.
- ZHANG JM, AN J (2007). Cytokines, inflammation and pain. *Int Anesthesiol Clin*, **45(2)**: 27-37.
- ZHAO J (2013). Traditional Chinese medicinal preparation for treating chronic nephritis and its manufacture method. CN 103405475 A 20131127. CAPLUS.
- ZHAO YL, YANG XW, WU BF, SHANG JH, LIU YP, DAI Z, LUO XD (2019). Anti-inflammatory effect of Pomelo peel and its bioactive coumarins. *J Agric. Food. Chem.* **67**: 8810-8818.
- ZHENG RR, YA J, WANG WJ, YANG HB, ZHANG QW, ZHANG XQ, YE WC (2013). Chemical studies on roots of *Ficus hirta*. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **38(21)**: 3696-3701.