

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GALANTHUS WORONOWII LOSINSK. BİTKİSİNİN KALİTE
KONTROL AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Farmakognozi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Ecz. Ahmet Emir

DANIŞMAN
Doç. Dr. Nehir SOMER

İZMİR
2010

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GALANTHUS WORONOWII LOSİNSK. BİTKİSİNİN KALİTE
KONTROL AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Farmakognozi Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Ecz. Ahmet Emir

DANIŞMAN
Doç. Dr. Nehir SOMER

İZMİR
2010

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan :.....

(Danışman)

Üye :.....

Üye :.....

Yüksek Lisans Tezinin kabul edildiği tarih :.....

ÖNSÖZ

Çalışmamı planlayan ve her konuda desteğini gördüğüm tez danışmanım Doç. Dr. Nehir SOMER'e

Her konudaki yardımlarından dolayı, Farmakognozi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bijen KIVÇAK'a,

Botanik çalışmalarda bana yardımcı olan ve değerli bilgilerini bize aktaran hocam Prof. Dr. M. Ali ÖNÜR'e

Her konuda desteklerini gördüğüm ve bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. G. İrem KAYA ve Doç.Dr. Hüsniye KAYALAR'a,

Çalışmalarım sırasında yardımcı olan Arş. Gör. Derya Çiçek POLAT ve Arş. Gör. Buket SARIKAYA'ya

Çalışmalarına mali destek sağlayan E.Ü. Araştırma Fonu'na (Proje No : 09/ECZ/008)

Ve tüm çalışma arkadaşlarıma, en içten teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

İzmir, 2010

Ecz. Ahmet Emir

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLO DİZİNİ	X
ŞEKİL DİZİNİ	XIII
RESİM DİZİNİ	XVI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. BÖLÜM	4
1. GENEL BİLGİLER	4
1.1 BİTKİ HAKKINDA BOTANİK BİLGİLER	4
1.1.1 <i>Galanthus</i> L. Cinsi	4
1.1.2 <i>Galanthus woronowii</i> Losinsk.	5
1.2 KALİTE KONTROL VE MİKTAR TAYİNİ ÇALIŞMALARI	12
1.2.1 Kalite Kontrol Çalışmaları	12
1.2.2 Alkaloit Miktar Tayini Çalışmaları	13
1.2.3 Alkaloitlerin Teşhisleri İçin Araştırmalar	14
1.2.4 Alkaloit Üretimine Ait Araştırmalar	14
1.3. ASETİLKOLİNESTERAZ İNHİBİTÖR AKTİVİTE TAYİNİ	15
II.BÖLÜM.....	21
1.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
1.1 BOTANİK ARAŞTIRMALAR	21
1.1.1 Materyal	21
1.1.2 Deneyler	23

1.2 KALİTE KONTROL VE MİKTAR TAYİNİ ARAŞTIRMALARI	23
1.2.1 Materyal	23
1.2.2 Yöntemler.....	25
1.2.2.1 Nem Miktar Tayini.....	25
1.2.2.2 Total Kül Miktar Tayini.....	26
1.2.2.3 Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini.....	26
1.2.2.4 Sülfat Külü Miktar Tayini.....	27
1.2.2.5 Drogların İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.) ile Saflık ve Kalite Kontrolü	27
1.2.2.5.1 Alkaloit Ekstresinin Hazırlanışı	27
1.2.2.5.2 Örnek ve Standart Çözeltilerin Hazırlanışı	28
1.2.2.5.3 İ.T.K. İle Kontrol Çalışmaları	28
1.2.2.6 Total Alkaloit Miktar Tayini.....	28
1.2.2.7 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile Alkaloitlerin Miktar Tayini.....	29
1.2.2.7.1 Ekstrelerin Hazırlanışı.....	29
1.2.2.7.2 Standart Alkaloide Ait Ölçü Eğrisinin Hazırlanması.....	30
1.2.2.7.3 Deneyin Yapılışı	30
1.2.2.8 Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite Tayini	30
1.2.3 Deneyler	31
1.2.3.1 Nem Miktar Tayini.....	31
1.2.3.2 Total Kül Miktar Tayini	31
1.2.3.3 Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini.....	32
1.2.3.4 Sülfat Külü Miktar Tayini.....	32
1.2.3.5 Drogların İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.) ile Saflık ve Kalite Kontrolü	33

1.2.3.5.1 Alkaloit Ekstresinin Hazırlanışı	33
1.2.3.5.2 Örnek ve Standart Çözeltilerin Hazırlanışı	33
1.2.3.5.3 Deneyin Yapılışı	34
1.2.3.6 Total Alkaloit Miktar Tayini	34
1.2.3.6.1 Total Alkaloit Ekstresinin Hazırlanışı.....	34
1.2.3.6.2 Total Alkaloit Miktar Tayini Uygulaması.....	35
1.2.3.6.3 Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması ve Uygulanması.....	35
1.2.3.6.3.1 0.02 N Sülfürik Asit Çözeltisinin Hazırlanması ve Ayarlanması	35
1.2.3.6.3.2 0.02 N Sodyum Hidroksit Çözeltisinin Hazırlanması ve Ayarlanması	36
1.2.3.7 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi İle Alkaloitlerin Miktar Tayini	37
1.2.3.7.1 Likörin Miktar Tayini	37
1.2.3.7.1.1 Alkaloit Ekstresinin Hazırlanışı	37
1.2.3.7.1.2 Örnek Çözeltilerin Hazırlanışı	37
1.2.3.7.1.3 Standart Likörin Çözeltisinin Hazırlanışı.....	38
1.2.3.7.1.4 Standart Likörin'e Ait Ölçü Eğrisinin Hazırlanması	38
1.2.3.7.1.5 Standart Galantamin Çözeltisinin Hazırlanışı.....	38
1.2.3.7.1.6 Standart Galantamin'e Ait Ölçü Eğrisinin Hazırlanması.....	38
1.2.3.7.1.7 Deneyin Yapılışı	39
1.2.3.8 Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite Tayini	39
III. BÖLÜM	41
BULGULAR.....	41
1. BOTANİK ARAŞTIRMALARIN BULGULARI.....	41
1.1 ANATOMİK BULGULAR	41
1.1.1 Köke Ait İnceleme ve Bulgular.....	41

1.1.2 Soğana Ait İnceleme ve Bulgular	43
1.1.3 Çiçek Durumu Sapına (Skapus) Ait İnceleme ve Bulgular	46
1.1.4 Yaprağa Ait İnceleme ve Bulgular.....	49
1.1.5 Spataya Ait İnceleme ve Bulgular.....	52
1.1.6 Çiçeğe Ait İncele ve Bulgular	53
1.1.6.1 Çiçek Sapı	53
1.1.6.2 Dış tepal	55
1.1.6.3 İç Tepal	57
1.1.7 Antere Ait İnceleme ve Bulgular	58
1.1.8 Meyvaya Ait İnceleme Ve Bulgular	59
1.1.9 Ovaryuma Ait İnceleme ve Bulgular	62
1.2 MİKROSKOBİK BULGULAR.....	64
1.2.1 GW-1 _{TA} Kodlu Droğun Mikroskopik Olarak İncelenmesi	64
1.2.2 GW-1 _{TÜ} Kodlu Droğun Mikroskopik Olarak İncelenmesi	66
1.3 KALİTE KONTROL VE MİKTAR TAYİNİ ÇALIŞMALARINA AİT BULGULAR	69
1.3.1 Nem Miktar Tayini.....	69
1.3.2 Total Kül Miktar Tayini.....	71
1.3.3 Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini.....	73
1.3.4 Sülfat Külü Miktar Tayini.....	76
1.3.5 Droğların İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.) ile Saflık ve Kalite Kontrolüne Ait Bulgular	78
1.3.6 Total Alkaloid Miktar Tayinine Ait Bulgular.....	80
1.3.7 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile Likorin ve Galantamin Miktar Tayini	83

1.3.7.1 Likorin Ölçü Eğrisinin Hazırlanması	83
1.3.7.2 Galantamin Ölçü Eğrisinin Hazırlanması	85
1.3.7.3 GW-1 _{TA} Ekstresine Ait Şekiller	88
1.3.7.4 GW- 1 _{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller	89
1.3.7.5 GW-2 _{TA} Ekstresine Ait Şekiller	90
1.3.7.6 GW-2 _{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller.....	91
1.3.7.7 GW-3 _{TA} Ekstresine Ait Şekiller	92
1.3.7.8 GW-3 _{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller.....	93
1.3.7.9 GW-4 _{TA} Ekstresine Ait Şekiller	94
1.3.7.10 GW-4 _{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller.....	95
1.3.7.11 GW-5 _{TA} Ekstresine Ait Şekiller	96
1.3.7.12GW-5 _{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller.....	97
1.3.7.13 GW-6 _{TA} Ekstresine Ait Şekiller	98
1.3.7.14 GW-6 _{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller	99
1.3.7.15 GW-7 _{TA} Ekstresine Ait Şekiller	100
1.3.7.16 GW-7 _{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller	101
1.3.7.17 GW-8 _{TA} Ekstresine Ait Şekiller	102
1.3.7.17 GW-8 _{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller.....	103
1.3.7.18 Ekstrelelere Ait Likorin ve Galantamin Miktar Tayini Sonuçları	104
1.3.8 Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite Tayinine Ait Bulgular	109
IV. BÖLÜM	111
1.TARTIŞMA	111
1.1 BOTANİK ARAŞTIRMALAR	111

1.2 KALİTE KONTROL VE MİKTAR TAYİNİ ARAŞTIRMALARI	113
1.2.1 Nem, Total Kül, Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül ve Sülfat Külü	
Miktar Tayini	114
1.2.2 İ.T.K. ile Teşhis ve Saflık Kontrolleri.....	116
1.2.3 Total Alkaloid Miktar Tayini.....	117
1.2.4 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile Likörin ve Galantamin Miktar	
Tayini	118
1.2.5. Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite Tayini	120
V. BÖLÜM	121
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	122
VI. BÖLÜM	123
ÖZET	123
<i>GALANTHUS WORONOWII</i> LOSINSK. BİTKİSİNİN KALİTE KONTROL	
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	123
ABSTRACT	124
QUALITY CONTROL EVALUATION of <i>GALANTHUS WORONOWII</i>	
LOSINSK.....	124
VII. BÖLÜM	125
YARARLANILAN KAYNAKLAR	125
ÖZGEÇMİŞ.....	147

Tablo Dizini

Tablo 1. Çeşitli <i>Galanthus</i> Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Kantitatif Çalışmalarda Elde Edilen Total Alkaloid, Galantamin ve Likorin Miktarları.....	16
Tablo 2. Çeşitli <i>Galanthus</i> Türleri Üzerinde Yapılmış Olan İzolasyon Çalışmalarında Elde Edilen Total Alkaloid, Galantamin ve Likorin Miktarları.....	20
Tablo 3. Herba ve Bulbus Galanthi Droglarına Ait Kodlar.....	24
Tablo 4. GW-1 _{TA} Örneğinde Yapılan Nem Miktar Tayini Sonuçları.....	69
Tablo 5. GW-1 _{TÜ} Örneğinde Yapılan Nem Miktar Tayini Sonuçları.....	69
Tablo 6. GW-2 _{TA} Örneğinde Yapılan Nem Miktar Tayini Sonuçları.....	70
Tablo 7. GW-2 _{TÜ} Örneğinde Yapılan Nem Miktar Tayini Sonuçları.....	70
Tablo 8. GW-3 _{TA} Örneğinde Yapılan Nem Miktar Tayini Sonuçları.....	70
Tablo 9. GW-3 _{TÜ} Örneğinde Yapılan Nem Miktar Tayini Sonuçları.....	71
Tablo 10. GW-1 _{TA} Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	71
Tablo 11. GW-1 _{TÜ} Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	72
Tablo 12. GW-2 _{TA} Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	72
Tablo 13. GW-2 _{TA} Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	72
Tablo 14. GW-3 _{TA} Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	73
Tablo 15. GW-3 _{TA} Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	73
Tablo 16. GW-1 _{TA} Örneğinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	74
Tablo 17. GW-1 _{TÜ} Örneğinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	74
Tablo 18. GW-2 _{TA} Örneğinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	74
Tablo 19. GW-2 _{TÜ} Örneğinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar	

Tayini Sonuçları.....	75
Tablo 20. GW-3 _{TA} Örneğinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	75
Tablo 21. GW-3 _{TÜ} Örneğinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini Sonuçları.....	75
Tablo 22. GW-1 _{TA} Örneğinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları.....	76
Tablo 23. GW-1 _{TÜ} Örneğinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları.....	76
Tablo 24. GW-2 _{TA} Örneğinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları.....	77
Tablo 25. GW-2 _{TÜ} Örneğinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları.....	77
Tablo 26. GW-3 _{TA} Örneğinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları.....	77
Tablo 27. GW-3 _{TÜ} Örneğinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları.....	78
Tablo 28. GW-1 _{TA} Kodlu Örneğe Ait Total Alkaloit Miktarı Sonuçları.....	81
Tablo 29. GW-1 _{TÜ} Kodlu Örneğe Ait Total Alkaloit Miktarı Sonuçları.....	81
Tablo 30. GW-2 _{TA} Kodlu Örneğe Ait Total Alkaloit Miktarı Sonuçları.....	81
Tablo 31. GW-2 _{TÜ} Kodlu Örneğe Ait Total Alkaloit Miktarı Sonuçları.....	82
Tablo 32. GW-3 _{TA} Kodlu Örneğe Ait Total Alkaloit Miktarı Sonuçları.....	82
Tablo 33. GW-3 _{TÜ} Kodlu Örneğe Ait Total Alkaloit Miktarı Sonuçları.....	82
Tablo 34. Uygulanan Likorin Konsantrasyonuna Karşı Okunan Alan Değerleri.....	83
Tablo 35. Uygulanan Galantamin Konsantrasyonuna Karşı Okunan Alan Değerleri....	85
Tablo 36. GW-1 _{TA} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	104
Tablo 37. GW-1 _{TÜ} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	104
Tablo 38. GW-2 _{TA} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	105
Tablo 39. GW-2 _{TÜ} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	105
Tablo 40. GW-3 _{TA} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	105
Tablo 41. GW-3 _{TÜ} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	106

Tablo 42. GW-4 _{TA} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	106
Tablo 43. GW-4 _{TÜ} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	106
Tablo 44. GW-5 _{TA} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	107
Tablo 45. GW-5 _{TÜ} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	107
Tablo 46. GW-6 _{TA} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	107
Tablo 47. GW-6 _{TÜ} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	108
Tablo 48. GW-7 _{TA} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	108
Tablo 49. GW-7 _{TÜ} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	108
Tablo 50. GW-8 _{TA} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	109
Tablo 51. GW-8 _{TÜ} Kodlu Örneğin Likorin ve Galantamin Miktarı.....	109
Tablo 52. Bazı <i>Galanthus</i> Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Kalite Kontrol Çalışmalarının Karşılaştırmalı Sonuçları	116
Tablo 53. Bazı <i>Galanthus</i> Türleri Üzerinde Yapılmış Total Alkaloit Miktarı Çalışmalarının Karşılaştırmalı Sonuçları	118

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 : Likorin Standart Ölçü Eğrisi Regresyon Denklemi	84
Şekil 2 : Standart Likorin HPLC Kromatogramı	84
Şekil 3 : Standart Olarak Kullanılan Likorin UV spektrumu	84
Şekil 4 : Galantamin Standart Ölçü Eğrisi ve Regresyon Denklemi	86
Şekil 5 : Standart Galantamin HPLC Kromatogramı	86
Şekil 6 : Standart Olarak Kullanılan Galantamin UV spektrumu.....	87
Şekil 7 : GW-1 _{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı	88
Şekil 8 : GW-1 _{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu	88
Şekil 9 : GW-1 _{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	88
Şekil 10 : GW- 1 _{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı	89
Şekil 11: GW-1 _{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu	89
Şekil 12 : GW-1 _{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	89
Şekil 13 : GW- 2 _{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı	90
Şekil 14 : GW-2 _{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu	90
Şekil 15: GW-2 _{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	90
Şekil 16 : GW- 2 _{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı	91
Şekil 17 : GW-2 _{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu	91
Şekil 18 : GW-2 _{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	91
Şekil 19 : GW- 3 _{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı.....	92
Şekil 20 : GW-3 _{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu	92
Şekil 21 : GW-3 _{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	92
Şekil 22 : GW- 3 _{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı.....	93
Şekil 23 : GW-3 _{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu.....	93
Şekil 24 : GW-3 _{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	93

Şekil 25 : GW- 4 _{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı	94
Şekil 26 : GW-4 _{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu	94
Şekil 27 : GW-4 _{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	94
Şekil 29 : GW- 4 _{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı	95
Şekil 30 : GW-4 _{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu	95
Şekil 31 : GW-4 _{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	95
Şekil 32 : GW- 5 _{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı	96
Şekil 33 : GW-5 _{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu	96
Şekil 34 : GW-5 _{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	96
Şekil 35 : GW- 5 _{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı	97
Şekil 36 :GW-5 _{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu	97
Şekil 37 : GW-6 _{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	97
Şekil 38 : GW- 6 _{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı.....	98
Şekil 39 : GW-6 _{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu	98
Şekil 40 :GW-6 _{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	98
Şekil 41 : GW- 6 _{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı	99
Şekil 42 : GW-6 _{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu	99
Şekil 43 : GW-6 _{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	99
Şekil 44 : GW- 7 _{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı	100
Şekil 45 : GW-7 _{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu	100
Şekil 46 : GW-7 _{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	100
Şekil 47 : GW- 7 _{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı	101
Şekil 48 : GW-7 _{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu.....	101
Şekil 49 : GW-7 _{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	101
Şekil 50 : GW- 8 _{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı	102

Şekil 51 : GW-8 _{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu	102
Şekil 52 : GW-8 _{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	102
Şekil 53 : GW- 8 _{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı	103
Şekil 54 : GW-8 _{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu.....	103
Şekil 55 : GW-8 _{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu	103

Resim Dizini

Resim 1 : <i>Galanthus woronowii</i> Losinsk. Bitkisinin Doğadaki Görünüşü	21
Resim 2 : <i>Galanthus woronowii</i> Bitkinin Çiçekli Döneme Ait Herbarium Resmi ..	22
Resim 3 : Kök Enine Kesiti	42
Resim 4 : Kök Enine Kesiti	42
Resim 5 : Soğan Orta Yaprak Enine Kesiti	44
Resim 6 : Soğan İç Yaprak Enine Kesiti	45
Resim 7 : Soğan Yapağında Nişasta	45
Resim 8 : Skapus Enine Kesitinin Genel Görünüşü	47
Resim 9 : Skapus Enine Kesiti	48
Resim 10 : Skapus Enine Kesitinde Stoma	48
Resim 11 : Skapus Yüzeyel Kesiti	49
Resim 12 : Yaprak Enine Kesiti	50
Resim 13 : Üst Epidermisin Yüzeyel Kesiti	51
Resim 14 : Alt Epidermisin Yüzeyel Kesiti	51
Resim 15 : Spata Enine Kesitinin Genel Görünüşü	52
Resim 16 : Spata Enine Kesiti	53
Resim 17 : Çiçek Sapı Enine Kesitinin Genel Görünüşü	54
Resim 18 : Çiçek Sapı Enine Kesiti	55
Resim 19 : Dış Tepalin Enine Kesiti	56
Resim 20 : Dış Tepalin Dış Epidermisinde Papiller	56
Resim 21 : İç Tepalin Enine Kesitinin Genel Görünüşü	57
Resim 22 : Anter Enine Kesitinin Genel Görünüşü	58
Resim 23 : Anterde Papiller	59
Resim 24 : Meyva Enine Kesitinin Genel Görünüşü	60

Resim 25 : Meyva Enine Kesiti.....	61
Resim 26 : Meyva Yüzeysel Kesitte Stoma.....	61
Resim 27 : Ovaryum Enine Kesitinin Genel Görünüşü	62
Resim 28 : Ovaryum Yüzeysel Kesitinde Ekzokarp.....	63
Resim 29 : Parankima Hücreleri ve Nişastalar.....	64
Resim 30 : Parankima Hücreleri ve Rafit Demeti.....	65
Resim 31 : İletim Demeti	65
Resim 32 : Stomalı Epidermis.....	66
Resim 33 : Stomasız Epidermis.....	67
Resim 34 : Polen.....	67
Resim 35 : Rafit Kristalleri.....	68
Resim 36 : Anter Endotesyumu.....	68
Resim 37 : Galantamin ve Likorin Teşhisi İçin 254 nm Dalga Boyundaki UV Işık Altında Çekilen Fotoğraf	79
Resim 38 : Galantamin ve Likorin Teşhisi İçin 366 nm Dalga Boyundaki UV Işık Altında Çekilen Fotoğraf	79
Resim 3 Galantamin ve Likorin Teşhisi İçin Dragendorff Püskürtüldükten Sonra Çekilen Fotoğraf	80
Resim 40 : Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite Tayinine Ait Plak Resmi	110

GİRİŞ VE AMAÇ

Galanthus türleri, **Amaryllidaceae** familyasının dünyada mevcut olduğu bildirilen 85 (168) ve ülkemizde mevcut olduğu bilinen 8 (25) genusu arasında yer alan, Avrupa, Anadolu ve Yakın Doğu'da yayılış gösteren çok yıllık, soğanlı, otsu bitkilerdir (17, 42). Ülkemizde halk arasında "Kardelen" , "Öksüz Ahmet", "Garipçe", "Boynu bükük", "Kargasoğanı", "Aktaş" gibi yerel isimlerle tanınmaktadırlar (2, 15, 172). Bir kaynakta *Galanthus* türlerinin toprak üstü kısımlarının halk arasında kalbi kuvvetlendirici, midevi ve adet söktürücü olarak, toprak altı kısımlarının ise taze halde iken ezilip lapa halinde hazırlanarak çıbanları olgunlaştırıcı olarak kullanıldıkları belirtilmektedir (15).

Ekonomik açıdan ele aldığımızda, *Galanthus* türleri ekolojik toleransları fazla ve vejetatif yolla üretilmeleri kolay bitkiler oldukları için, bahçe ve çevre düzenlemelerinde süs bitkisi olarak oldukça yaygın bir şekilde kullanılan bitkilerdir. Bu nedenle ülkemizden bazı türlerin soğanları, yurt dışına çiçek soğanı adı altında ihraç edilmektedir (92, 172, 120). Son yıllarda bu yoğun ihracat sonucu, tahrip olduğu görülen bitkilerin yok olmalarını önlemek için bunların ihracatları ve korunmaları konularında yasal düzenlemeler yapılmaktadır. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın yayınladığı "Doğal Çiçek Soğanlarının 2010 Yılı İhracat Listesi Hakkında Tebliğ" gereğince Antalya ili, Alanya ve Gündoğmuş ilçe sınırları içerisinde yetişen populasyonlar hariç olmak üzere *Galanthus elwesii* Hook. (Toros kardeleni) soğanları ve *Galanthus woronowii* Losinsk. (Karadeniz kardeleni) soğanlarının ihraç edilmesine izin verilmiş olup, bunların ihracatı da kotayla sınırlandırılmıştır (148).

Galanthus türleri kimyasal içerikleri açısından, lektinler ve Amaryllidaceae alkaloidleri taşıdıkları için ilginçtirler. Son yıllarda potansiyel tedavi edici önemleri nedeniyle yoğun olarak araştırılan lektinleri ve alkaloid içerikleri bakımından çok sayıda araştırmaya konu olmaktadır. Bu alkaloidlerden, tedavi değeri açısından en önemli olanlarından biri galantamin adlı alkaloiddir. Bu bileşik analjezik (68), antikolinesteraz (19, 53, 130, 153), gevşetici anestezi alan hastalarda plazma kortizol düzeyini arttırıcı (38), antiviral (62), sitotoksik (166), nöroblastoma SK-N-SH hücreleri üzerinde antioksidatif (60, 61) etki gibi değişik aktivitelere sahiptir. Tedavide ameliyat sonrası bağırsak-mide-mesane atonisinde, myasthenia gravis'de, miyopati ve poliomiyelitis'den sonraki semptomlarda, polinevropati, polinevrit ve omurilik zedelenmelerinde kullanıldığı derleme şeklinde hazırlanmış ikincil bir kaynakta bildirilmektedir (67). Bu alkaloidin tedavi açısından esas ilgi çekici yönü, asetilkolinesteraz inhibitörü aktiviteye sahip olması nedeniyle Alzheimer Hastalığı'ndaki kullanılışıdır (69, 102, 99, 23). Örneğin etken bileşik olarak galantamin içeren "Nivalin" adlı bir preparat günümüzde Avusturya'da ve diğer Almanca konuşulan ülkelerde onaylanmış olarak bu hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (136). Buna ilaveten, söz konusu ülkelerde yüz nevraljisi gibi endikasyonlarda kullanılmak üzere de pazarlanmaktadır (136). Galantamin hidrobromür tuzunu içeren "Reminil" ve "Razadin" adlı preparatlar hafif veya orta şiddette seyreden Alzheimer Hastalığı'nın tedavisinde kullanılmaktadır (72, 73).

Galanthus türlerinde varlığı saptanmış ana alkaloidlerden bir diğeri de likorin adlı alkaloiddir. Likorin'in analjezik (147) etkisinin yanı sıra, *in vitro* olarak kuvvetli kardiyotonik (1) etkisi olduğu bildirilmiştir. Sıçanlarda uterus ve bağırsak motilitesini artırdığı *in vitro* olarak gösterilmiştir (135). Ayrıca bazı RNA ve DNA esaslı virüsler üzerinde deneysel olarak saptanmış antiviral etkisinin olduğu da

bilinmektedir (63, 141). Örneğin likorinin poliomyelitis, Cocksackie B₂, kabakulak, Semliki Forest, *Herpes Simplex* Tip I virüslerini doza bağımlı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir (76, 77, 163). Bunlara ilaveten, farklı analiz yöntemleri kullanılarak, likorinin DNA ve/veya RNA ile etkileşmesini gösteren çalışmalar mevcuttur (70, 131). Likorinin kültüre alınmış K-ras-NRK hücrelerinde protein sentezini spesifik olarak inhibe ettiği ve dolayısıyla da memeli hücrelerinde protein sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (93). Söz konusu bu alkaloidin antienflamatuar (40), antimalaryal (48), sitotoksik (30, 97, 166) ve antitümör (59, 100, 101, 107, 150) aktiviteleri ile Murine P-388 lenfositik lösemi ve sarkomada büyüme inhibitörü etkiye (123) sahip olduğu saptanmıştır. Bütün bu hususlar söz konusu iki alkaloidin tedavi açısından önemlerini ortaya koymaktadır. Bu iki alkaloidin dışında, diğer Amaryllidaceae alkaloidlerinin de ilginç fizyolojik ve farmakolojik aktiviteleri bulunmaktadır (59, 70, 71).

Bu çalışmada esas olarak ülkemizin Doğu Karadeniz bölgesinde yetişen *Galanthus woronowii* Losinsk. bitkisinin çiçekli dönemde farklı tarihlerde ve değişik lokalitelerden toplanmış toprak üstü ve toprak altı kısımlarına ait örneklerin kalite özelliklerinin saptanması amaçlanmıştır. Bu kapsamda anatomik çalışmalar, nem, kül miktar tayini, ince tabaka kromatografisi ile alkaloidlerin teşhis ve saflık kontrolü, total alkaloid miktar tayini ile galantamin ve likorin alkaloidlerinin miktar tayinlerine yönelik çalışmaların yapılması planlanmıştır. Bu şekilde total alkaloid, galantamin ve likorin alkaloidleri açısından zengin olan kaliteli bir droğun taşınması gereken temel özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bunlara ilaveten, bitkisel örneklerin asetilkolinesteraz inhibitör aktivite açısından araştırılması da amaç olarak belirlenmiştir.

I. BÖLÜM

1. GENEL BİLGİLER

1.1 BİTKİ HAKKINDA BOTANİK BİLGİLER

Galanthus woronowii bitkisi, çok yıllık soğanlı bir bitki olup, **Amaryllidaceae** familyası üyeleri arasında yer almaktadır (14, 17, 25, 42, 168, 172). Aşağıda bitkinin cins seviyesinde tanımına yönelik olarak verilen bilgiler, "Flora of Turkey and The East Aegean Islands"(25) adlı kaynaktan, hiç bir katkıda bulunulmaksızın derlenmiştir. Tür seviyesinde tanımına ilişkin bilgiler için ise diğer bazı kaynaklardan yararlanılmıştır (17, 42).

1.1.1 *Galanthus* L. Cinsi

Soğanlı, skapuslu, çok yıllık. Yapraklar tabanda 2, linear veya oblanseolat. Skapus çiçekli halde iken dik, meyva gelişim döneminde bükülmüş. Çiçekler tek, beyaz, eğik. Spata bitişik 2 parçalı. Hipantiyum ve korona bulunmaz. Periant segmentleri serbest; dıştaki 3 segment akuttan subobtusa kadar, spatulat veya oblanseolattan dar obovata kadar, dik-yayvan, küçük pençe şeklinde; içteki segmentler dıştaki segmentlerin 1/2'sinden 2/3'üne kadar olan uzunlukta, dik, oblong, spatulat veya oblanseolat, emarginat, kuneat, tepede veya bazen de her segmentin dış yüzeyinin tabanında yeşil lekeli. Stamenler, periantın tabanında, içteki segmentlerden daha kısa. Filamentler anterlerden çok daha kısa. Anterler bazifiks, sadece tepedeki pordan açılır. Stilus ince, anterlerden uzun, stigma kapitat. Kapsül elipsoid, subgloboz veya globoz, 3 gözlü. Tohumlar açık kahverengi, strofiyolattır (25).

1.1.2 *Galanthus woronowii* Losinsk.

Galanthus woronowii, in Kom. Fl. SSSR 4: in addenda, 749 (1935); Grossh., Fl. Caucas.edn. 2,2:193, harita 225 (1940); Kem.-Nath. in Trudy Tbilissk Bot. Inst. ser. 2,11:177 (1947); Kolak., Fl.Abkhas. 4:112 (1986); Dimitr. in Opred. Rast. Adzh. İzd. 2(2): 152 (1990). Ind. loc.: Culta in Horto Botanica Academiae Scient. URSS, misit Steup anno 1928 e Krassnaja Polyana. Tip in Herb. Inst. Bot. Ac. Sc. URSS. Tip: bu tür Sistematik Bölümünde (LE) kültüre alınmıştır ve Steup tarafından 1928'de Sochi, Krasnaya-Polyana'dan alınmıştır, iv 1934 (holotip LE!) (42).

G. ikariae Baker subsp. *latifolius* Stern, Snowdr.&Snowfl.: 50 fig. 13 (1947), *pro parte excl. G. platyphyllus* TraubMoldenke (= *G. latifolius* Rupr.) (42).

[*G. plicatus sensu* Ledeb., Fl. Rossica 4: 114 (1853), *pro parte*.] (42).

[*G. latifolius* auct. Non Rupr.: Masters in Gard. Chron. New ser., 15: 404 (1881); Stern & Gilmour in Bot. Mag. 164:tab. 9669 (1946).] (42).

[*G. ikariae auct. non Baker pro parte*. Artjush. in Bot. Zhurn. (Moscow & Leningrad) 50 (10): 1445 (1965); Artjush. in Bot. Zhurn. (Moscow & Leningrad) 51 (10): 1448, fig. 5 (1966); Artjush. in Daffodil Tulip Year Book: 70, fig. 5, harita 20 (1967); Artjush. in Pl. Life 25 (2-4): 148, fig. 30 (1969); Artjush., Amaryllidaceae SSSR: 76 (1970); C. D. Brickell in P. H. Davis et al. (eds.), Fl. Turkey 8: 372, harita 55 (1984); C.D. Brickell in Walters et al. (eds.), Europ. Gard. Fl. 1: 319 (1986); Mordak in Spisok rast. Gerb. Flory SSSR 27 (92): No.7107 (1990).] (42).

[*G. ikariae* auct. non Baker: Baytop & Mathew, Bulb. Pl. Turkey:22 (1984).]

(42).

Soğan ± küreden ovoide kadar değişen şekilde, 2-2.5 cm × 1.5-1.7cm. Kın 4.5-7 cm×0.5-0.7 cm. Tomurcukta iken yaprak kenarları bir rulo şeklinde kıvrılmış; şeritsiden dar oblanceolata kadar, çiçeklenmede (5-)8-20(-32.5) cm × (0.85-)1.1-2(-3) cm, çiçeklenmeden sonra 13-25(-41) cm × (0.9-)1.3 cm x 2.1(-3) cm ye gelişir, olgunlukta aşağı doğru kıvrık veya dik-yayık; parlak yeşilden koyu yeşile kadar, parlak veya çok sık olmayan şekilde çok hafif mavimsi yeşil, yüzeyler ± tek renkli; içteki (adaksiyal) yüzey ± düz veya 2 den 4 e kadar sayıda ince, boyuna oluklu; kenarlar düzden hafif dalgalıya kadar; tepede sivri ile yuvarlak arası (obtus), düz. Skapus 4-19 cm uzunluğunda, yeşil. Çiçek sapı 1.5-2.5 cm uzunluğunda. Dış çiçek örtüsü parçaları dar obovat, 1.6-2.4(-2.8)×0.7-1.3(-1.6) cm, hafif tırnaklı. İç çiçek örtüsü parçaları ± obovattan küneata (kamamsı) kadar, 0.7-1.2 cm × 0.4-0.6 cm, emarginat (tepede girik); her parça değişken, dardan genişe kadar, ± ∩ şeklinde lekeli, bazen düz tepeli ve ara sıra iki küçük leke-benzeri işaretlerle boyuna bölünmüştür, leke tepedeki girinti üzerinde iç (adaksiyal) yüzeyde yer alır; dışdaki (abaksiyal) leke içteki (adaksiyal) leke ile benzer şekil ve boyuttadır. Anterler tepeye doğru incelmektedir. Kapsül küre şeklinde, 1-1.5 cm çapında. Tohumlar kahverengi, yaklaşık 0.5 cm uzunluğundadır (42).

Çiçeklenme zamanı. İlkbahar (Ocak-Nisan) (17, 42).

Habitat. Yaprak dökken ve karışık yaprak dökken ağaçların bulunduğu (*Carpinus* spp., *Quercus* spp., *Fagus* spp. vb.) ormanlarda , kozalaklı ağaçlardan oluşan ormanlarda (*Taxus baccata*, *Pinus* spp., *Fagus* spp. ve *Abies* spp.), ve karışık yaprak dökken ile kozalaklı ağaçların karışık olarak bulunduğu ormanlarda (Kafkasya

bölgesinde tipik olarak *Taxus baccata* ve *Buxus colchica*). Sıklıkla taşlı ve kayalık yerlerde: kalkerli kayalarda, vadilerde taşlı yamaçlarda ve yamaç eteklerinde taş toprak yığınlarında. Ayrıca nehir kenarlarında çalılıklarda (*Corylus* spp.) ve orman kenarlarında. Nemli ve gölgeli vadilerde epifit olarak veya düşmüş ağaç gövdeleri üzerinde karayosunları içine kök salmış şekilde bulunabilir. 70-1400 m (42).

Yayılışı. Kafkasya ve Transkafkasya, güney Rusya (ağırlıklı olarak Krasnodar bölgesi), Gürcistan (ağırlıklı olarak Abkhazia ve Adzhariya) ve kuzeydoğu Türkiye. Başlıca Doğu Karadeniz sahil kesimi civarında, tarihi Colchis ve Lazistan şehirlerinde (Öksin provens: Avrupa-Sibirya bölgesinin Batı Kafkasya, Kuzey Anadolu ve Kuzey Trakya'yı içine alan bölümü) bulunur (42).

“Flora of Turkey and the East Aegean Islands” isimli kaynağın 8. Cildinde ülkemizde yabancı olarak yetişmekte olan *Galanthus* türlerinin sayısının sekiz olduğu bildirilmiştir. Bunlar, *G. reginae-olgae* Orph., *G. plicatus* (Bieb.) subsp. *byzantinus* (Baker) D. A. Webb, *G. elwesii* Hook., *G. gracilis* Celak., *G. nivalis* L. (subsp. *nivalis* ve subsp. *cilicicus*), *G. rizehensis* Stern, *G. fosteri* Baker, *G. ikariae* Baker olarak belirtilmiştir. Ayrıca *G. caucasicus* (Baker) Grossh. ve *G. krasnovii* A. Khokr. isimli varlıkları kesin olarak kanıtlanmamış iki türden de bahsedilmektedir (25).

“Flora of Turkey and the East Aegean Islands” isimli kaynağın 10. cildinde, *G. caucasicus* (Baker) Grossh. türüne tekrar yer verilerek, diğer türlere ilave edildiği bildirilmektedir (24). Aynı kaynağın 11. cildinde ise Türkiye’de onüç *Galanthus* türü (ondört takson) bulunduğu belirtilmiştir (45). Bu türlerin isimleri aşağıda yer almaktadır.

1. *G. plicatus* M. (Bieb.) {subsp. *plicatus* ve subsp. *byzantinus*}
2. *G. elwesii* Hook.
3. *G. koenenianus* Lobin.
4. *G. alpinus* Sosn.
5. *G. fosteri* Baker
6. *G. krasnovii* A. P. Khokhr.
7. *G. woronowii* Losinsk. {=*G. ikariae* subsp. *latifolius* Stern}
8. *G. ikariae* Baker
9. *G. rizehensis* Stern
10. *G. gracilis* Ćelak.
11. *G. nivalis* L.
12. *G. cilicicus* Baker {=*G. nivalis* L. subsp. *cilicicus* (Baker) Gottl.-
Tann.}
13. *G. peshmenii* A.P. Davis & C.D. Brickell

Bunlara ilaveten, bir başka kaynakta ise *Galanthus trojanus* A. P. Davis & N. Özhatay adı altında Türkiye'nin kuzeybatısında yetişen yeni bir tür bildirilmiştir. Böylece Türkiye'de yetişen *Galanthus* türü sayısı ondört (onbeş takson) olup, söz konusu çalışmada *G. trojanus* ile *G. nivalis* ve *G. rizehensis* türlerinin morfolojik farklılıkları belirtilmektedir (41).

Ülkemizin soğanlı bitkileri konusunda yayınlanmış başka bir kaynakta (14) Türkiye'de bulunan altı Amaryllidaceae genusu içinde diğerlerinden beyaz renkli ve sarkık çiçekler taşıması ve çiçek örtüsündeki iç ve dış segmentlerin eşit boyda olmamasıyla ayırdığı *Galanthus* genusu için İngilizce'den Türkçe'ye çevrildiğinde aşağıdaki tanımlamaya yer vermektedir.

Bitki, 2, nadiren 3 taban yapraklı, küçük, soğanlı. Çiçekler tek, eğik; periant 2 sıralı 6 segmentli, dıştaki geniş olan 3 tanesi obovat, konkav, beyaz; içteki küçük olan 3 tane beyaz, tepede ve bazen tabanda da yeşil lekeli. Anterler sarı, bir koni şeklinde. Kapsül 3 gözlü, çok tohumlu, tohumlar globoz, siyahımsı veya kahverengimsi.

Bir kaynakta, *Galanthus* genusunun Avrupa ile Akdeniz'den Kafkasya'ya kadar uzanan bölgede yaklaşık yirmi türünün mevcut olduğu (168), bir diğer kaynakta ise *Galanthus* genusunun Türkiye'de genellikle sık olmayan ormanlık veya çalılıklarda bulunan yedi türünün olduğu belirtilmektedir (14).

“Türkiye Kardelenleri (*Galanthus* L.) I.” adında bir kaynakta ise Türkiye'de bulunan *Galanthus* taksonlarının sayısı yirmi (bunlar yedi tür ve bu türlere ait subsp. veya varyeteler halinde ayrılmışlardır) olarak yer almıştır (172).

Bir diğer kaynakta ise *Galanthus* genusunun yirmi türü (yirmibeş takson) bulunduğu belirtilmekte ve *Galanthus* türlerinin sistematik tayinlerinde yararlı olabilecek yaprağa ait anatomik özellikler incelenmektedir. Söz konusu çalışmada yaprak enine kesitinde epidermis, stoma, orta damar, palizat hücreleri, hava kanalları ve bulliform hücreler (yaprak epidermisindeki büyük şişkin hücreler) ile yaprağın yüzeysel kesitinde epidermis hücrelerinin şekilleri üzerinde karşılaştırmalı çalışmaların sonuçları verilmiştir (43). Bu kaynakta yer alan yirmi türe *G. trojanus* A. P. Davis & N. Özhatay türü de ilave edildiğinde Avrupa ve Asya 'da yirmibir (yirmialtı takson) *Galanthus* türünün yayılış gösterdiği belirtilebilir.

Ayrıca *Galanthus* genusunun morfolojisi, anatomisi, sitolojisi, dölleni, ekolojisi, kültürü, taksonomisi ve hibritleri ile ilgili ayrıntılı bilgilerin yer aldığı kaynaklar da bulunmaktadır (17, 42, 47).

Bunlara ilaveten, *Galanthus ikariae* Baker ve *Galanthus rizehensis* Stern, bitkileri üzerinde morfolojik, anatomik ve fizyolojik (143), *Galanthus gracilis* Čelak üzerinde morfolojik ve anatomik (119) çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Galanthus plicatus M. Bieb., *G. gracilis* Čelak, ve *G. elwesii* Hook. türlerinin vejetatif ve çiçeğe ait organlarında kalsiyum oksalat kristallerinin varlığı araştırılmıştır. Rafit tipinde olan kristallerin varlığı tüm vejetatif organlarda, tepallerde ve ovaryumda saptanmıştır (49).

Galanthus nivalis L. bitkisi üzerinde tepallerdeki yeşil lekenin fonksiyonunun araştırıldığı bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmada, yeşil leke bulunan iç tepallerin esas olarak bitkiyi çekici hale getirdikleri için tozlaşmaya yardımcı oldukları ve bunun yanında da fotosentez için de önemli oldukları belirtilmektedir (7).

Bunların dışında, *G. ikariae* Baker, *G. rizehensis* Stern (142) ve *G. elwesii* Hook. (144) türleri ile yakın zamanda yapılan ve *G. cilicicus* Baker, *G. elwesii* Hook var. *elwesii*, *G. fosteri* Baker, *G. gracilis* Čelak., *G. peshmenii* A.P. Davis & C. D. Brickell, *G. plicatus* Bieb. subsp. *plicatus*, *G. rizehensis* Stern, *G. trojanus* A.P. Davis & N. Özhatay, ve *G. woronowii* Losinsk. türlerine (47) ait polenlerin ışık taramalı ve geçirmeli elektron mikroskobu ile morfolojik olarak incelendiği çalışmalar da bulunmaktadır.

Yunanistan'da yetişen dört *Galanthus* taksonu {*G. elwesii* Hook. subsp. *elwesii*, *G. elwesii* Hook. subsp. *minor* D. A. Webb, *G. nivalis* L. subsp. *nivalis*, *G.*

nivalis L. subsp. *reginae-olgae* (Orph.) Gottl.-Tann.} örnekleri üzerinde kültür ve karyotip analiz çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca aynı kaynakta, Yunanistan'da bulunan Athos Dağı, *G. nivalis* L. subsp. *nivalis* türü için tek lokalite olarak gösterilmekte ve ayrıca bu bitkinin Anadolu'da yetişen *G. cilicicus* Baker bitkisi ile hem morfolojik ve hem de sitolojik açıdan benzer olduğu belirtilmiştir (121).

G. nivalis L. ile *G. plicatus* subsp. *byzantinus* (Baker) D. A. Webb arasındaki hibritleşme ile oluşan taksona *G. xvalentinei* nothosubsp. *subplicatus* adının verildiği bir çalışmada, yeni hibrit ile ebeveyn bitkiler arasındaki morfolojik farklar tartışılmıştır. Ayrıca Türkiye'de yetişen *G. nivalis* L. ve *G. plicatus* subsp. *byzantinus* bitkilerin morfolojileri hakkında bilgi verilmiştir. *G. xvalentinei* için ise yeni bir hibrit tipin tanımlaması yapılmıştır (44).

Meerow ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada ise akrabalık ilişkilerinin saptanmasına yönelik plastid *RBCL* ve *TRNL-F* sıralanışlarının kladistik analizine dayanarak Amaryllidaceae familyasının sistematigi incelenmiştir (106).

Bir kaynakta ülkemizden ihracatı yapılan *Galanthus* soğanlarının tek bir büyüme mevsimi sonunda toplanmasının, yeterli bir ticari üretim için uygun olmadığı belirtilmiştir (6). Ayrıca bir diğer çalışmada doğada toplanan veya kültürü yapılan çiçek soğanlarının ihracının kısıtlanması önerisine de yer verilmiştir (50).

Bunlara ilaveten, *Galanthus* genusu üzerinde çalışma grubumuz tarafından yürütülüp, tamamlanan 4 adet anatomik çalışma mevcuttur. *G. elwesii* Hook.(39), *G.gracilis* Celak. (62), *G. trojanus* A. P. Davis & N. Özhatay (80) ve *Galanthus plicatus* Bieb. subsp. *byzantinus* (Baker) D. A. Webb (3) türleri üzerinde gerçekleştirilen araştırmalarda bitkilerin kök, soğan, çiçek durumu sapı (skapus),

yaprak, çiçek, meyva ve tohumlarından hazırlanan farklı örnekler üzerinde anatomik incelemeler ile bitkilerden hazırlanan toz drog örnekleri üzerinde mikroskobik incelemeler yapılmıştır.

1.2 KALİTE KONTROL VE MİKTAR TAYİNİ ÇALIŞMALARI

1.2.1 Kalite Kontrol Çalışmaları

Türkiye’de yetişen bazı *Galanthus* türleri üzerinde Anabilim Dalımızda fitokimyasal çalışmalar yanısıra (157, 158, 159), kalite kontrol çalışmaları da gerçekleştirilmiştir (3, 39, 62, 80, 84).

Çalışmamızın konusunu oluşturan, Doğu Karadeniz Bölgesi’nde farklı zaman ve yerlerden toplanan *Galanthus woronowii* Losinsk. bitkisinden hazırlanan toprak altı ve toprak üstü drogları hiçbir farmakopede yer almamaktadır. Litaratürde *Galanthus woronowii* Losinsk. türünden hazırlanmış olan drogların kalite kontrolüne yönelik nem, total kül, sülfat külü standartları ile teşhis ve saflık kontrollerine yönelik kromatografik deneylere ait araştırmalara rastlanmamıştır. Kalite kontrol deneyleri için Avrupa Farmakopesi (57) ve Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu Türk Farmakopesi (11) incelenmiş, bu kaynaklardan yararlanılarak çalışmamız gerçekleştirilmiştir.

1.2.2 Alkaloid Miktar Tayini Çalışmaları

Galanthus genusu bitkilerinin alkaloidleri üzerinde yapılmış miktar tayinleri ile ilgili olarak yapılmış primer kaynak değeri taşıyan ilk araştırmanın sonuçlarını içeren bilimsel yayın L. Ya. Areshkina tarafından 1940 yılında yapılmıştır. *Galanthus woronowii* türünden hazırlanmış bazı örnekler üzerinde gerçekleştirilen bu çalışmada

bitkinin soğanlarında ve yapraklarında sırasıyla % 1.03 ve % 0.60 oranında total alkaloid bulunduğu saptanmıştır. Aynı yayında incelenen örnekten yüksek oranda şeker, nişasta ve hemiselüloz elde edildiği de bildirilmiştir (5).

Galanthus türleri üzerinde günümüze kadar total alkaloid ile galantamin ve likorin miktar tayini için yapılmış olan çalışmalar, literatürden saptanarak iki tablo halinde verilmiştir. Tablo 1 de (Sayfa 16) total alkaloid, galantamin ve likorinin bitkideki bulunuşuna yönelik kantitatif çalışmalarda (spektrofotometrik, kromatokolorimetrik, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi gibi) elde edilmiş olan bulgular yer almaktadır. Tablo 2 de (sayfa 20) ise izolasyon çalışmaları sırasında elde edilen total alkaloid ile galantamin ve likorin miktar tayinleri verilmiştir.

Galanthus türleri dışında, Amaryllidaceae familyasının başka genuslarına ait türlerde yapılmış galantamin ve likorin miktar tayini çalışmaları da mevcuttur (4, 12, 27, 28, 51, 52, 58, 64, 66, 78, 87, 93, 103, 104, 110, 124, 133, 134, 138, 139, 140, 145, 146, 152, 162, 169, 170). Bunların dışında çeşitli preparat, tablet, safra, idrar, serum ve plazma üzerinde de gerçekleştirilen galantamin likorin miktar tayini çalışmaları da bulunmaktadır (35, 88, 90, 95, 109, 149, 151, 160, 162, 167, 171, 174).

Galanthus türleri üzerinde tabloda yer verilen çalışmalar dışında farklı alkaloidler için yapılmış miktar tayini çalışmaları mevcuttur (36, 37, 89, 164, 165, 173).

Bunların dışında *Galanthus* türleri üzerinde superkritik sıvılarla ekstraksiyon ve HPLC gibi çeşitli yöntemlerle yapılmış fenolik asit ekstraksiyon ve miktar tayini çalışmalarına da rastlanmıştır (46, 152, 155).

1.2.3 Alkaloitlerin Teşhisleri İçin Araştırmalar

Galanthus türleri üzerinde fitokimyasal bir diğer grup çalışma, bu türlere ait alkaloitlerin kromatografik olarak veya renk reaksiyonları ile belirlenmelerine yönelik araştırmalardır (65, 75, 108, 164, 165, 173).

1.2.4 Alkaloit Üretimine Ait Araştırmalar

Galantaminin farklı *Galanthus* türlerinden üretimine ait araştırmalar yapılmıştır (9, 33, 122). Ayrıca *Galanthus* türlerinin morfolojik ve fizyolojik özelliklerinin, bitkinin kışa dayanıklı olmasının, alkaloitlerinin ve galantaminin tıbbi etki mekanizmasının tartışıldığı bir derleme türü yayın (132) ile farklı bitkisel kaynaklar ve ayrıca farklı *Galanthus* türlerinde bulunuşlarını inceleyen bir diğer derleme türü yayın mevcuttur (32).

1.3. ASETİLKOLİNESTERAZ İNHİBİTÖR AKTİVİTE TAYİNİ

Alzheimer hastalığı yaşlı nüfusta görülen demansın en yaygın nedeni olup, zihinsel fonksiyonların zaman içinde geri dönüşümsüz bir şekilde harap olmasına neden olmaktadır. Alzheimer hastası olan kişilerin beyinlerinde asetilkolin miktarının oldukça azaldığı bilindiğinden, günümüzde asetilkolinesteraz inhibitörü bileşiklerin kullanımı, Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Asetilkolinesteraz inhibitörleri, asetilkolinin biyokimyasal parçalanmasını yavaşlatır ve kolinerjik nörotransmisyonu uzatırlar (69, 74). Amaryllidaceae alkaloidleri arasında yer alan galantamin adlı alkaloid, uzun süreli etki gösteren kompetitif bir asetilkolinesteraz inhibitörü olup, hafiften orta şiddete kadar olan Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (69). Galantaminin yanısıra asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesi saptanmış çeşitli Amaryllidaceae alkaloidleri de mevcuttur (16, 53, 54, 71, 99, 114, 116, 117).

Literatürde asetilkolinesteraz inhibitör aktivite tayini için çeşitli yöntemler bulunmaktadır (86, 102, 105, 111, 128, 129). Bu çalışmalar arasında İ.T.K.'ya dayalı biyootografik birkaç yöntem yer almaktadır (105, 111, 129). Bu araştırmada *Galanthus woronowii* Losinsk. bitkisine ait alkaloid ekstraktlarının asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesi ince tabaka kromatografisi ile kombine edilerek Ellman yönteminden (55) yararlanılarak saptanmıştır (129).

Bitki adı (#) (Belirtilmiş ise toplama yılı, yeri)	Bitkinin çalışılan kısmı	Miktar Tayini Yöntemi	Total Alkaloit Miktarı	Galantamin	Likorin	Literatür No
<i>G. nivalis</i> L. subsp. <i>angustifolius</i> (G. Koss) Artjushenko	Yaprak Soğan	Kromato Kolorimetrik	- -	%0.05 %0.73	- -	65
<i>G. elwesii</i> Hook. var. <i>elwesii</i> (1978)	Soğan ve Kök Soğan dış yaprakları	HPLC	- -	%0.090 *	%0.063 %0.0007	173
<i>G. elwesii</i> Hook. var. <i>elwesii</i> (1978)	Soğan ve Kök Soğan		- -	%0.386 %0.2565	%0.005 %0.0020	
<i>G. byzantinus</i>	Yapraklar Soğan ve Kök		- -	* *	%0.003 %0.217	
<i>G. ikariae</i> ssp. <i>latiafolius</i> Stern	Soğan Soğan ve Kök		- -	%0.05 %0.09	%0.75 %0.95	
<i>G. nivalis</i> L. ssp. <i>nivalis</i>	Soğan (çiçeklerin tomurcuk döneminde) Soğan (çiçekli dönemde)		- -	* *	* %0.0235	
	Soğan (yaprak sürmeden önceki dönemde)Tepal yaprakları		-	*	*	
			-	%0.0122	%0.0075	
<i>G. nivalis</i>	Soğan	-	-	%0.1		31
<i>G. elwesii</i> Hook <i>G. ikariae</i> Baker	Soğan Soğan	HPLC	- -		%0.011 %0.043	113
<i>G. elwesii</i> Hook. (1995, Akdağ, İzmir)	Çiçekli Toprak üstü Çiçekli Toprak altı Meyvalı Toprak üstü Meyvalı Toprak altı	Titrimetrik (total alkaloit) Spektrofotometrik (galantamin ve likorin)	%0.185 %0.284 %0.109 %0.125	%0.026 %0.008 %0.013 %0.007	%0.013 %0.007 %0.011 %0.004	84
<i>G. gracilis</i> Celak (2000, Nif dağı, İzmir)	Çiçekli Toprak üstü Çiçekli Toprak altı Meyvalı Toprak üstü Meyvalı Toprak altı	Titrimetrik (total alkaloit) Spektrofotometrik (galantamin ve likorin)	%0.157 %0.086 %0.060 %0.044	* * * *	* 0.0006 * 0.0003	62

Tablo 1. Çeşitli *Galanthus* Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Kantitatif Çalışmalarda Elde Edilen Total Alkaloit, Galantamin ve Likorin Miktarları

Bitki adı (#) (Belirtilmiş ise toplama yılı, yeri)	Bitkinin Çalışılan Kısmı	Miktar Tayini Yöntemi	Total Alkaloid Miktarı	Galantamin	Likorin	Literatür No
<i>G. gracilis</i> Celak (2000, nif dağı, İzmir)	Çiçekli Toprak üstü Çiçekli Toprak altı Meyvalı Toprak üstü Meyvalı Toprak altı	HPLC	- - - -	* * * *	* 0.0019 * 0.0009	62,82
<i>G. elwesii</i> Hook. (2000, Yamanlar dağı, İzmir)	Çiçekli Toprak üstü Çiçekli Toprak altı Meyvalı Toprak üstü Meyvalı Toprak altı	Titrimetrik (total alkaloid) Spektrofotometrik ve HPLC (galantamin ve Likorin)	-%0.661 %0.120 %0.166 %0.111	* * * *	* * * *	39,82
<i>G. trojanus</i> A.P. Davis & N. Özhatay Gottlieb-Tannenhein (1999, Bayramiç, Çanakkale)	Çiçekli Toprak üstü Çiçekli Toprak altı Meyvalı Toprak üstü Meyvalı Toprak altı	HPLC	- - - -	* * * *	0.0041 0.0036 0.0007 0.0023	80,82
<i>G. trojanus</i> A.P. Davis & N. Özhatay Gottlieb-Tannenhein (1999, Bayramiç, Çanakkale)	Çiçekli Toprak üstü Çiçekli Toprak altı Meyvalı Toprak üstü Meyvalı Toprak altı	Titrimetrik (total alkoloit) Spektrofotometrik ve İ.T.K. (galantamin ve likorin)	0.0167 0.0168 0.0804 0.0158	* * * *	0.0006 0.0029 0.0004 0.0019	80,83
<i>G. reginae-olgae</i> subsp. <i>vernalis</i>	Çiçekli Toprak üstü Çiçekli Toprak altı	GC-MS	%0.28 %1.67	- -	%3.52 %22.2	37
<i>G.woronowii</i>	Yaprak Soğan	Kromato Kolorimetrik	- -	%0.05 %0.73	- -	91

Tablo 1 in devamı. Çeşitli *Galanthus* türleri Üzerinde Yapılmış Olan Kantitatif Çalışmalarda Elde Edilen Total Alkaloid, Galantamin ve Likorin Miktarları

Bitki adı (#) (Belirtilmiş ise toplama yılı, yeri)	Bitkinin Çalışılan Kısmı	Miktar Tayini Yöntemi	Total Alkaloid Miktarı	Galantamin(kuru Ağırlık Üzerinden)	Likorin	Literatür No
<i>G.woronowii</i> vejetasyon başlangıcı	Soğan	Kromato-kütle-spektrofotometrik teknik	-	0.09	-	87
<i>G.woronowii</i> tomurcuklanma dönemi				0.13		
<i>G.woronowii</i> çiçekli dönem				0.17		
<i>G.woronowii</i> meyvalı dönem				0.20		
<i>G.woronowii</i> vejetasyon sonu				0.23		
<i>G.krasnowii</i> vejetasyon başlangıcı	Soğan	Kromato-kütle-spektrofotometrik teknik	-	0.05		
<i>G.krasnowii</i> tomurcuklanma dönemi				0.09		
<i>G.krasnowii</i> çiçekli dönem				0.14		
<i>G.krasnowii</i> meyvalı dönem				0.19		
<i>G.krasnowii</i> vejetasyon sonu				0.22		
<i>G.caucasicus</i> vejetasyon başlangıcı	Soğan	Kromato-kütle-spektrofotometrik teknik	-	0.04		
<i>G. caucasicus</i> tomurcuklanma dönemi				0.07		
<i>G. caucasicus</i> çiçekli dönem				0.10		
<i>G. caucasicus</i> meyvalı dönem				0.11		
<i>G. caucasicus</i> vejetasyon sonu				0.12		

Tablo 1 in devamı. Çeşitli *Galanthus* Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Kantitatif Çalışmalarda Elde Edilen Total Alkaloid, Galantamin ve Likorin Miktarları

Bitki adı (# (Belirtilmiş ise toplama yılı, yeri)	Bitkinin Çalışılan Kısmı	Miktar Tayini Yöntemi	Total Alkaloit Miktarı	Galantamin(kuru Ağırlık Üzerinden)	Likorin	Literatür No
<i>G.latifolius</i> vejetasyon başlangıcı	Soğan	Kromato-kütle- spektrofotometrik teknik	-	0.01	-	87
<i>G. latifolius</i> tomurcuklanma dönemi	Soğan			0.03		
<i>G. latifolius</i> çiçekli dönem	Soğan			0.05		
<i>G. latifolius</i> meyvalı dönem	Soğan			0.08		
<i>G. latifolius</i> vejetasyon sonu	Soğan			0.09		

*İlgili alkaloidin bulunmadığı tespit edilmiş çalışmalar; #Bitki isimleri ilgili literatürde belirtildiği şekli ile aynen alınmıştır
Tablo 1 in devamı. Çeşitli *Galanthus* Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Kantitatif Çalışmalarda Elde Edilen Total Alkaloit, Galantamin ve Likorin Miktarları

Bitki adı (#) (belirtilmiş ise toplama yılı, yeri)	Bitkinin çalışılan kısmı	Total alkaloit Miktarı	Galantamin	Likorin	Litaratür No
<i>G. woronowii</i>	Soğan Yaprak	%1.03 %0.60			5
<i>G. woronowii</i>	Soğan (kuru ağırlık 25kg)		12.8g %0.051 (kuru ağırlık üzerinden)		125
<i>G. nivalis</i> L.	Soğan	%0.09		%0.1-0.2	21
<i>G. elwesii</i> Hook	Soğan	%0.14	%39 (total alkaloit üzerinden)	%21 (total alkaloit üzerinden)	22
<i>G. woronowii</i>	Soğan (kuru ağırlık 1.5kg)			6g %0.4 (kuru ağırlık üzerinden)	126
<i>G. nivalis</i>	Soğan		%0.0007	%0.018	26
<i>G. elwesii</i> Hook. f.	Soğan	%0.09	%29 (total alkaloit üzerinden)	%37 (total alkaloit üzerinden)	20
<i>G. nivalis</i> var. <i>gracilis</i>	Toraküstü	%0.22-1.36			27
<i>G. krasnovii</i>	Soğan		%0.57		8
<i>G. krasnovii</i>	Soğan		%0.5		10
<i>G. nivalis</i>	Toprakaltı Topraküstü Total bitki örneği	%1.65 %1.27 %0.95			97
<i>G. caucasicus</i> (Bak.) Grossh.	Total bitki örneği	%1.01 17.3g	- 0.4g	- 4.5g	156
<i>G. nivalis</i>	Topraküstü Toprakaltı	%0.41 -	%0.058 %0.059	%0.016 %0.023	79

#Bitki isimleri ilgili literatürde belirtildiği şekli ile aynen alınmıştır

Tablo 2. Çeşitli *Galanthus* türleri Üzeine Yapılmış Olan İzolasyon Çalışmalarında Elde Edilen Total Alkaloit, Galantamin ve Likorin Miktarları

II.BÖLÜM

1.GEREÇ VE YÖNTEMLER

1.1 BOTANİK ARAŞTIRMALAR

1.1.1 MATERYAL

Mikroskobik incelemelerde kullanılacak materyali oluşturmak için gereken *Galanthus woronowii* bitkisi örnekleri, 09.03.2009 tarihinde çiçekli halde iken ve 17.05.2009 tarihinde meyvalı halde iken Rize'nin Derepazarı ilçesinden toplanmıştır. Bitkinin doğadaki görünüşüne ait bir resime, bitki hakkında fikir vermesi amacıyla aşağıda yer verilmiştir.



Resim 1 : *Galanthus woronowii* Losinsk. Bitkisinin Doğadaki Görünüşü

Çalışmamıza konu olan bitkinin herbarium örneği, Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı Herbariumunda 1417 numara altında saklı tutulmaktadır. Herbarium örneğine ait fotoğraf sayfa 22de görülmektedir.



Resim 2 : *Galanthus woronowii* Bitkisinin Çiçekli Döneme Ait Herbaryum Resmi

Bitkisel örneklerin tayini E.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. M. Ali ÖNÜR tarafından yapılmıştır.

Bitkinin aynı yerde yetişen çeşitli fertlerinden kök, soğan, çiçek durumu sapı (skapus), yaprak, çiçek ile meyva ve tohumlarına ait çeşitli örnekleri içeren alkol materyali 70°lik etanol kullanılarak hazırlanmıştır.

Bitki materyali öncelikle toprak üstü ve toprak altı kısımları olmak üzere birbirinden ayrılmıştır. Her iki grup da temizlendikten sonra ufak parçalara bölünerek açık havada, gölgede ve oda sıcaklığında kurutularak drog örnekleri hazırlanmıştır.

Temizleme işlemi, gözle görülebilen bütün organik ve anorganik yabancı maddeler yanısıra, bitkiye ait olan kurumuş, lekelenmiş veya bozulmuş bütün kısımların elle ayıklanması suretiyle gerçekleştirilmiştir.

1.1.2 Deneyler

Toz materyalin mikroskopik olarak incelenmesi için gerekli olan çalışma materyali, safsızlıklarından kurtarılan bitki örneklerinden alınan bir miktar bitkisel materyalin, bir tunç havanda mekanik olarak orta incelikte toz haline getirilmesi suretiyle hazırlanmıştır.

Anatomik çalışmalarda, daha önce bahsedilen alkol materyalinden yararlanılmıştır. Alkol materyalinde bulunan bitkinin kök, soğan, çiçek durumu sapı, yaprak, çiçek, ile meyva ve tohumlarına ait çeşitli örneklerden kesitler alınmıştır. Bu kesitler Sartur ve Kloralhidrat reaktifleri (13) içinde hazırlanan mikroskopik inceleme preparatları halinde, Carl Zeiss Jena marka araştırma mikroskopunda, anatomik yapılar açısından karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Bu incelemeler sırasında, bitkilerin kök, soğan, çiçek durumu sapı, yaprak, çiçek ile meyva ve tohumlarına ait sabit ve karakteristik özellikler Carl Zeiss Jena mikrofotografi cihazı kullanılarak saptanmıştır.

1.2 KALİTE KONTROL VE MİKTAR TAYİNİ ARAŞTIRMALARI

1.2.1 Materyal

Galanthus woronowii Losinsk. bitkisi, bitki çiçekli haldeyken Doğu Karadeniz bölgesinde 7 farklı lokaliteden toplanmıştır. Bitkinin, farklı örneklerinin toplandıkları yerler, toplama tarihleri, herbaryum numaraları, bitkisel materyalden hazırlanan Herba ve Bulbus Galanthi droglarına ait kodlar Tablo 3 de verilmiştir.

Toplanan bitkilerden hazırlanan herbaryum örnekleri Prof. Dr. Mustafa Ali ÖNÜR tarafından tayin edilmiş olup Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Herbaryumunda saklanmaktadır.

Kod	Bitkisel Drog	Toplama Yeri ve Tarihi	Herbaryum No
GW-1 _{TA}	Bulbus	Derepazarı ,Rize 09.03.2009	1417
GW-1 _{TÜ}	Herba	Derepazarı ,Rize 09.03.2009	
GW-2 _{TA}	Bulbus	Derepazarı, Rize 16.03.2006	1360
GW-2 _{TÜ}	Herba	Derepazarı, Rize 16.03.2006	
GW-3 _{TA}	Bulbus	Çaykara, Trabzon 17.03.2006	1358
GW-3 _{TÜ}	Herba	Çaykara, Trabzon 17.03.2006	
GW-4 _{TA}	Bulbus	Arhavi, Artvin 09.03.2007	1375
GW-4 _{TÜ}	Herba	Arhavi, Artvin 09.03.2007	
GW-5 _{TA}	Bulbus	Borçka-Aralık köyü arası, Artvin 09.03.2007	1393
GW-5 _{TÜ}	Herba	Borçka-Aralık köyü arası, Artvin 09.03.2007	
GW-6 _{TA}	Bulbus	Aralık Köyü, Borçka, Artvin 09.03.2007	1392
GW-6 _{TÜ}	Herba	Aralık Köyü, Borçka, Artvin 09.03.2007	
GW-7 _{TA}	Bulbus	Borçka, Artvin 19.03.2009	1414
GW-7 _{TÜ}	Herba	Borçka, Artvin 19.03.2009	
GW-8 _{TA}	Bulbus	Kemalpaşa, Hopa, Artvin 19.03.2009	1415
GW-8 _{TÜ}	Herba	Kemalpaşa, Hopa, Artvin 19.03.2009	

Tablo 3. Herba ve Bulbus Galanthi Droglarına Ait Kodlar

Bulbus *Galanthi* örneklerini hazırlamak için taze bitkinin toprak üstü kısımlarından dikkatle ayrılan toprak altı kısımları, gözle görülebilen organik veya anorganik bütün yabancı maddelerden ayıklanarak temizlendikten sonra, orta irilikte doğranarak, açık havada, gölgede ve oda sıcaklığında kurutulmuştur.

Herba *Galanthi* örneklerini hazırlamak için de benzeri işlemler tekrarlanmıştır.

Hazırlanan ve kurutulan örnekler Retsch GmbH SK 1 marka elektrikli değirmende orta incelikte toz (elek çapı 1mm) haline getirilir.

Araştırmalar sırasında İ.T.K. ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile asetilkolinesteraz inhibitör aktivite tayini ile yaptığımız çalışmalarda kullandığımız galantamin ve likorin referans bileşikler Anabilim Dalımızda çeşitli *Galanthus* türleri üzerinde daha önce yapılmış olan fitokimyasal araştırmalarda (137) saf halde elde edilmiş olup, yapıları modern spektral yöntemlerle (NMR, UV, IR ve MS) aydınlatılmıştır. Bu bileşikler desikatörde fosfor (V) oksit üzerinde sabit ağırlığa gelinceye kadar kurutulduktan sonra kullanılmışlardır. Söz konusu bileşiklerin spektral bulguları Anabilim Dalımızda bulunmaktadır.

Çalışmamız kapsamında kalite kontrol çalışmaları Derepezarı ve Çaykara' dan toplanan GW-1, GW-2, GW-3 kodlu örnekler üzerinde yürütülmüştür. HPLC ile galantamin ve likorin miktar tayini çalışmaları ise hazırlanan bütün drog örnekleri üzerinde yapılmıştır.

1.2.2 Yöntemler

1.2.2.1 Nem Miktar Tayini

Deney şartlarında önceden sabit ağırlığa getirilen cam nem miktar kabında tam olarak tartılan drog 100-105 °C lik etüvde yaklaşık 1 saat süre ile tutulur. Etüvden çıkarıldıktan sonra, desikatörde soğutulur tartılır. Isıtma, soğutma ve tartma

işlemlerine son iki tartım arasında 0.5 mg'dan fazla fark olmayacak şekilde sabit vezne gelinceye kadar devam edilir. Yüzde nem miktarı hesaplanır.

1.2.2.2 Total Kül Miktar Tayini

1 g civarında drog, deney şartlarında önceden 600°C lik fırında kızdırılarak sabit ağırlığa getirilen bir porselen kröze, içerisine tam olarak tartılır. Drog içeren kröze, önce 105 °C lik etüvde bir saat süreyle tutulur. Heraeus marka 600 ± 25°C lik yakma fırınına konulur ve drog 1 saat süreyle yakılır. Bu süre sonunda desikatöre alınıp soğutulur ve tartılır. Yakma, soğutma ve tartma işlemlerine, külü içeren krözenin ağırlığı sabit vezne gelinceye kadar devam edilir. Droğun içerdiği kül miktarı yüzde olarak hesaplanır.

1.2.2.3 Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini

Deney şartlarında önceden sabit ağırlığa getirilmiş olan porselen kroze içerisine drog tam olarak tartılır. Sonra sıcaklığı 600 ± 25°C olan fırına konur ve drog yaklaşık bir saat süreyle yakılır. Bu süre sonunda kröze desikatöre alınıp soğutulur ve tartılır. Yakma, soğutma ve tartma işlemlerine, külü içeren krözenin ağırlığı sabit vezne gelinceye kadar devam edilir. Krözelere belirli miktarda distile su ve hidroklorik asit konulur. Saat camı ile kapatılarak kaynatılır. Soğuduktan sonra kül bırakmayan süzgeç kağıdından süzülerek nötr olana kadar sıcak distile su ile yıkanır, kurutulur. Donuk kırmızı oluncaya kadar yakılır, desikatöre alınıp soğutulur. Sabit vezne gelinceye kadar işleme devam edilir.

1.2.2.4 Sülfat Külü Miktar Tayini

1 g civarında drog, deney şartlarında önceden sabit ağırlığa getirilen bir porselen kröze içerisinde tam olarak tartılır. Üzerine belirli miktarda %10 luk sulu sülfürik asit çözeltisinden damla damla konular, plak ısıtıcıda ısıtılır. Bu işlemlerden sonra drog içeren kröze, Heraeus marka $600 \pm 25^{\circ}\text{C}$ yakma fırınına konular ve yaklaşık 1 saat süreyle yakılır. Desikatörde soğutulur. Daha sonra üzerine seyreltik sülfürik asit ve bunu takiben amonyum karbonat çözeltisi ilave edilir ve aynı işlemler tekrar edilir. Yakma, soğutma ve tartma işlemlerine, sülfat külü içeren krözenin ağırlığı sabit vezne gelinceye kadar devam edilir. Daha sonra droğun yüzde sülfat külü miktarı hesaplanır.

1.2.2.5 Drogaların İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.) ile Saflık ve Kalite Kontrolü

1.2.2.5.1 Alkaloit Ekstresinin Hazırlanışı

Drog örnekleri $100-105^{\circ}\text{C}$ lik etüvde sabit vezne getirildikten sonra tam olarak tartılır. Ultrasonik banyoda 20 dk metanol ile masere edilir ve süzülür. Bu işlem 3 kez tekrarlanır. Metanollü ekstre alçak basınç altında kuruluğa kadar distillendikten sonra, porsiyonlar halinde % 2 lik sulu sülfürik asit içerisinde çözündürülüp süzülür. Bu işleme asitli süzüntü Dragendorff ve Mayer reaktifleri (57) ile reaksiyon vermeyinceye kadar devam edilir. Birleştirilen asitli çözeltiler, küçük porsiyonlar halinde dietil eter ile ön ekstraksiyona tabi tutulur. Asitli çözeltiler daha sonra % 26 lik amonyum hidroksit ilavesiyle (pH 9-10) kalevilendirilir ve kloroform ile tüketilir. Birleştirilen kloroformlu kısımlar, susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarılır. Alçak basınç altında kuruluğa kadar distillenir. Bu şekilde alkaloit ekstresi hazırlanmış olur.

1.2.2.5.2 Örnek ve Standart Çözeltilerin Hazırlanışı

Bitkiye ait Herba ve Bulbus Galanthi çeşitli kısımlarına ait drog örneklerinden yukarıda anlatıldığı şekilde elde edilen alkaloid ekstralarının kloroform–metanol (8:2) çözücü sistemi içinde belirli konsantrasyondaki çözeltileri hazırlanır. Standart olarak kullanılacak alkaloidlere ait çözeltiler de, benzer bir şekilde uygun konsantrasyonlarda hazırlanır.

1.2.2.5.3 İ.T.K. İle Kontrol Çalışmaları

Bitkinin Herba ve Bulbus Galanthi adlı drog örneklerinden elde edilen alkaloid ekstraları ile standartlara ait çözeltiler silika jel hazır kromatografi plağına uygulanır. Plak, ekstre ve standart maddeler için ön deneylerle saptanmış uygun bir çözücü sisteminde sürüklenir. Plak kromatografi tankından çıkarıp kurutulduktan sonra, 254 ve 366 nm dalga boylarındaki UV ışık altında değerlendirilir, fotoğrafı çekilir. Daha sonra plağı Dragendorff reaktifi püskürtülerek tekrar incelenir ve yine fotoğrafı çekilir.

1.2.2.6 Total Alkaloid Miktar Tayini

100-105°C lik etüvde sabit vevne getirilen drog örnekleri tam olarak tartılır. Bir perkolatörde 24 saat % 96'lık etanol ile masere edilir. Daha sonra drog yine % 96 lık etanol ile genel alkaloid belirteçleri olan Dragendorff ve Mayer reaktifleri (57) ile reaksiyon vermeyinceye kadar ekstre edilir. Etanollü ekstre alçak basınç altında kuruluğa kadar distillenip, bakiye porsiyonlar halinde % 1 lik hidroklorik asit çözeltisi içerisinde çözüldürölüp, süzölür. Bu işleme, asitli süzölntü Dragendorff ve Mayer reaktifleri ile reaksiyon vermeyinceye kadar devam edilir. Birleştirilmiş asitli çözeltiler küçük porsiyonlar halinde petrol eteri (40-60°C) ile ön ekstraksiyona tabi

tutulur. Asitli çözelti % 26 lık amonyum hidroksit ile kalevilendirilir. Daha sonra, kloroform ile tüketilir Sonuncu ekstraksiyondan sonra kloroformlu fazdan bir miktar alınır. Susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarılıp, süzülür. Kloroform alçak basınç altında distillenir. % 1 lik hidroklorik asit çözeltisi içinde çözündürülen bakiyede, Mayer ve Dragendoff reaktifleri ile alkaloit varlığı kontrol edilir. Alkaloit kalmamış ise ekstraksiyon işlemleri sonlandırılır. Birleştirilen kloroformlu kısımlar, susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarılır. Alçak basınç altında kuruluğa kadar distillenir. Bu şekilde total alkaloit ekstresi elde edilmiş olur.

Elde edilen total alkaloit ekstreleri, üzerine belirli miktarda ayarlı sülfürik asit çözeltisi ilave edilip, sıcak su banyosunda ara sıra çalkalanarak çözündürülür. Üzerine birkaç damla metil kırmızısı karışım reaktif çözeltisinden **(11)** ilave edilir. Asidin fazlası, yine ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi ile titre edilir. Reaktifin rengi kırmızı-viyolede yeşile döndüğü an işleme son verilir. Daha sonra gerekli hesaplama yapılarak, total alkaloit miktarı tayin edilir **(56)**.

1.2.2.7 Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi ile Alkaloitlerin Miktar Tayini

1.2.2.7.1 Ekstrelerin Hazırlanışı

200 mg civarında tam olarak tartılan drog, deney tüpüne konulur. 5ml % 2 lik hidroklorik asit çözeltisi ile 5 saat, 40°C de ultrasonik banyoda maserasyona bırakılır. Bu işlemi takiben derişik amonyak çözeltisi ve distile su konulur. 5000 rpm de 10 dk santrifüj edilir. Üstte kalan sıvı faz başka bir deney tüpüne aktarılır. Distile su ile 10 ml'ye tamamlanır. Bundan 3 ml alınarak Extrelut-N (Merck) kolonuna yüklenerek 10 dk bekletilir. Daha sonra sonra Extrelut-N (Merck) içerisinden kloroform geçirmek suretiyle elüsyon yapılır. Kloroformlu çözelti vakum altında kuruluğa kadar distillenir.

Bu şekilde hazırlanan ekstreler ve 1 ml % 0.1 TFA (Trifloroasetik asit) da çözülür. Çözeltiler Sem Concept Syringe 0.45 µm, 13 mm (Teflon) filtreden süzülür.

1.2.2.7.2 Standart Alkaloite Ait Ölçü Eğrisinin Hazırlanması

Standart maddeler % 0.1 TFA (Trifloroasetik asit) da çözülür. Standart alkaloit çözeltisinden seyreltmek suretiyle farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanır. Çözeltiler Sem Concept Syringe 0.45 µm, 13 mm (Teflon) filtreden süzülür. Bu çözeltilerin her birinden uygun miktarlar Hamilton enjektör ile uygulanarak, belirli dalga boyunda o alkaloide ait sinyalin alan değeri ölçülür. Uygulanan miktarlara karşı okunan alanı gösteren bir ölçü eğrisi hazırlanır.

1.2.2.7.3 Deneyin Yapılışı

Miktar tayini için hazırlanan alkaloit ekstre çözeltilerinin uygulamaları da Hamilton enjektör yardımıyla yapılır. Alkaloit ile aynı şartlarda yapılan uygulama sonucunda okunan alan değerlerine karşılık gelen miktar, eğriden yararlanarak hesaplanır. Bu miktar tayini sonuçları, kuru drog üzerinden % miktar olarak hesaplanır.

1.2.2.8 Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite Tayini

Asetilkolinesteraz inhibitör aktivite tayini için İ.T.K. ile kombine uygulanmasında *in vitro* Ellman yönteminden yararlanılmıştır (55). Bu yöntemde organik çözücüde çözülmüş olan ekstreler ve/veya bileşikler silika jel kromatografi plağına uygulandıktan sonra organik çözücü karışımında sürüklenip, oluşan lekelerin inhibitör etkileri substrat, boyar madde ve enzim çözeltilerini püskürtmek suretiyle Ellman yönteminden yararlanılarak saptanır. Kolorimetrik esasa dayanan bu

yöntemde İ.T.K. plağında sarı zemin üzerinde beyaz olarak görülen lekeler inhibisyonun varlığını gösterir (129).

1.2.3 Deneyler

1.2.3.1 Nem Miktar Tayini

Önceden deney şartlarında sabit vezne getirilen cam tartım kabında 1 g civarında drog örneği tam olarak tartıldı. 100-105 °C'lik etüvde 1 saat süre ile ısıtıldıktan sonra desikatöre alınıp, 30 dakika soğutulup, tartıldı. Isıtma, soğutma ve tartma işlemlerine son iki tartım arasında 0.5 mg'dan fazla fark olmayacak şekilde sabit vezne gelinceye kadar devam edildi. Buradan droğun içerdiği yüzde nem miktarı hesaplandı.

1.2.3.2 Total Kül Miktar Tayini

Deney şartlarında önceden 600°C lik fırında kızdırılarak sabit ağırlığa getirilen bir porselen kröze içerisinde 1 g civarında drog tam olarak tartıldı. Drog içeren kröze, önce 1 saat süreyle 105°C lik etüvde tutuldu daha sonra Heraeus marka yakma fırınında $600 \pm 25^{\circ}\text{C}$ de drog 1 saat süreyle yakıldı. Desikatöre alındıktan sonra 30 dakika soğutulup, tartıldı. Yakma, soğutma ve tartma işlemlerine, külü içeren krozenin ağırlığında son iki tartım arasında 0.5 mg'dan fazla fark olmayacak şekilde sabit vezne gelinceye kadar devam edildi. Buradan droğun içerdiği total kül miktarı yüzde olarak hesaplandı.

1.2.3.3 Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini

1 g civarında drog, deney şartlarında önceden sabit ağırlığa getirilmiş olan porselen kröze içerisine tam olarak tartıldı. Drog içeren kröze, önce bir saat süre ile 105°C lik etüvde tutuldu; daha sonra sıcaklığı 600 ± 25°C olan Heraus marka yakma fırınına koyulup, yaklaşık bir saat süreyle yakıldı. Bu süre sonunda kröze desikatöre alınıp 30 dakika soğutuldu ve tartıldı. Yakma, soğutma ve tartma işlemlerine, külü içeren krözenin ağırlığı sabit vezne gelinceye kadar devam edildi. Krözelere 15 ml distile su ve 10 ml derişik hidroklorik asit koyuldu. Krözenin ağzı saat camı ile kapatılarak 10 dk plak ısıtıcı üzerinde kaynatıldı. Soğuduktan sonra kül bırakmayan süzgeç kağıdından (589¹ Black ribbon ashless) süzöldü, süzöntü nötr olana kadar sıcak distile su ile yıkandı. Süzgeç kağıdı tekrardan krözenin içine konuldu ve plak ısıtıcıda ısıtılıp ve yakma fırınının içine konuldu. Sabit vezne gelene kadar yakma işlemine devam edildi. Buradan droğun % olarak hidroklorik asitte çözönmeyen kül miktarı tayin edildi.

1.2.3.4 Sülfat Külü Miktar Tayini

Drog, deney şartlarında önceden sabit ağırlığa getirilen bir porselen kröze içerisine tam olarak tartıldı. Üzerine 2 ml %10 luk sulu sülfürik asit çözeltisinden damla damla koyduktan sonra önce su banyosunda, ardından tablalı ısıtıcıda ısıtıldı ve son olarak Heraeus marka 600 ± 25°C yakma fırınına konulup, 1 saat süreyle yakıldı. Desikatörde 30 dk soğutulduktan sonra birkaç damla %10 luk sülfürik asit ilavesiyle yukarıda bahsedilen şekilde tekrar ısıtıldı ve yakıldı. Desikatörde 30 dk soğutulduktan sonra % 15.8 lik amonyum karbonat çözeltisinden birkaç damla damlatılarak aynı şekilde ısıtılıp yakıldı. Desikatörde soğuduktan sonra tartıldı. Yakma işlemine bir saatlik sürelerle, drog içeren krözenin ağırlığı sabit vezne

gelinceye kadar devam edildi. Buradan drogun içerdiği sülfat külü miktarı bulundu. Bu değer daha sonra yüzde olarak hesaplandı.

1.2.3.5 Drogların İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.) ile Saflık ve Kalite Kontrolü

1.2.3.5.1 Alkaloit Ekstresinin Hazırlanışı

Önceden 100-105°C lik etüvde sabit vevne getirilen drog örneklerinden 5 g civarında tam olarak tartıldı. Ultrasonik banyoda 20 dk 30 ml metanol ile masere edildi ve süzöldü. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. Metanollü ekstre alçak basınç altında kuruluğa kadar distillenip, bakiye 15 ml lik porsiyonlar halinde % 2 lik sulu sülfürik asit içersinde çözüdüürölüp süzöldü. Bu işleme asitli süzüntü Dragendorff ve Mayer reaktifleri (57) ile reaksiyon vermeyinceye kadar devam edildi. Birleştiren asitli çözeltiler, 15 ml lik porsiyonlar halinde 2 defa dietil eter ile ön ekstraksiyona tabi tutuldu. Eterli kısım ayrıldıktan sonra asitli çözeltiler % 26 lik amonyum hidroksit ilavesiyle kalevilendirildi. Daha sonra kloroform ile (3×15ml) ile tüketildi. Birleştiren kloroformlu kısımlar, susuz sodyum sülfat ile suyundan kurtarıldı. Alçak basınç altında kuruluğa kadar distillendi. Bu şekilde alkaloit ekstresi hazırlanmış oldu.

1.2.3.5.2 Örnek ve Standart Çözeltilerin Hazırlanışı

Yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlanan GW-1_{TA}, GW-1_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-3_{TA}, GW-3_{TÜ} kodlu örneklerden elde edilen total alkaloit ekstrelerinden 10' ar mg tartıldı ve 1 ml kloroform-metanol (8:2) çözücü karışımında çözüldü. Böylece örnek çözeltiler hazırlanmış oldu. Standart çözelti hazırlamak için, galantamin ve likorinden ayrı ayrı 1.5 mg tartıldı ve 1ml kloroform: metanol (8:2) karışım

çözeltisinde çözüldü. Böylece referans galantamin ve likorin çözeltileri hazırlanmış oldu.

1.2.3.5.3 Deneyin Yapılışı

0.25 mm kalınlığında 20×20 cm boyutlarındaki Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck 5715) hazır kromatografi plağına GW-1_{TA}, GW-1_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-3_{TA}, GW-3_{TÜ} kodlu örnek çözeltileri 1.5 cm uzunlukta ve bant şeklinde Hamilton marka enjektör kullanarak tatbik edildi. Plak üzerinde ilk örnek çözeltisinin önüne 1.5 cm bant şeklinde galantamin referans çözeltisi ve son örnek çözeltisinin önüne 1.5 cm bant şeklinde likorin referans çözeltisi tatbik edildi. Kromatografi plağı benzen-kloroform-metanol-amonyum hidroksit (8 : 9 : 3 : 2 damla) çözücü sisteminde 1 kez developpe edildi. Mobil fazın uzaklaştırılmasından sonra plağın 254 ve 366 nm dalga boylarındaki UV ışık altında fotoğrafı çekildi. Daha sonra plağa Dragendorff reaktifi püskürtülerek tekrar incelendi ve yine fotoğrafı çekildi.

1.2.3.6 Total Alkaloit Miktar Tayini

1.2.3.6.1 Total Alkaloit Ekstresinin Hazırlanışı

100-105 °C 'lik etüvde sabit vezne getirilen GW-1_{TA}, GW-1_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-3_{TA}, GW-3_{TÜ} kodlu drog örneklerinden 6 g civarında tam olarak tartıldı. Bir perkolatörde 24 saat 100 ml % 96 lık etanol ile masere edildi. Daha sonra drog yaklaşık toplam 300 ml % 96'lık etanol ile tüketme sıvısı Dragendorff ve Mayer reaktifleri (57) ile reaksiyon vermeyinceye kadar ekstre edildi. Etanollü ekstre alçak basınç altında kuruluğa kadar distillenip, bakiye 50 ml'lik porsiyonlar halinde % 1'lik hidroklorik asit çözeltisi içerisinde çözülüp, süzüldü. Çözünmeyen kısımlar % 1'lik hidroklorik asit ile porsiyonlar halinde yıkandı. Yıkama işlemine, asitli süzüntü

Dragendorff ve Mayer reaktifleri ile reaksiyon vermeyinceye kadar devam edildi. Toplam 250 ml % 1'lik hidroklorik asit kullanıldı. Birleştirilmiş asitli çözeltiler 100 ml'lik porsiyonlar halinde 3 defa petrol eteri (40-60°C) ile ekstre edildi. Petrol eterli kısımlar ayrıldı. Asitli çözelti % 26'lik amonyum hidroksit ile (pH 9-10) kalevilendirildi. Daha sonra, kloroform ile (6x100 ml) tüketildi. Sonuncu ekstraksiyondan sonra kloroformlu fazdan bir miktar alındı. Susuz sodyum sülfat (Merck 6643) ile suyundan kurtarılıp, süzüldü. Kloroform alçak basınç halinde distillendi. Bakiye bir miktar % 1'lik hidroklorik asit çözeltisi ile çözülüp, Mayer ve Dragendorff reaktifleri ile alkaloid varlığı kontrol edildi. Birleştirilen kloroformlu kısımlar, susuz sodyum sülfat (Merck 6643) ile suyundan kurtarıldı. Alçak basınç altında kuruluğa kadar distillendi. Bu şekilde total alkaloid ekstresi elde edilmiş oldu.

1.2.3.6.2 Total Alkaloid Miktar Tayini Uygulaması

Total alkaloid ekstresi üzerine, 20 ml 0.02 N ayarlı sülfürik asit çözeltisi ilave edilip, sıcak su banyosunda (50-60°C) ara sıra çalkalanarak ekstrenin tamamen çözünmesi sağlandı. Sonra üzerine 3 damla metil kırmızısı karışım reaktif çözeltisi (11) ilave edildi. Asidin fazlası 0.02 N ayarlı sodyum hidroksit çözeltisi ile geri titre edildi. Titrasyona, endikatörün rengi kırmızı viyolede yeşile dönünceye kadar devam edildi.

1.2.3.6.3 Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması ve Uygulanması

1.2.3.6.3.1 0.02 N Sülfürik Asit Çözeltisinin Hazırlanması ve Ayarlanması

1000 ml'lik balon jöjeye bir miktar kaynatılıp, soğutulmuş distile su konuldu. Üzerine büret yardımıyla 2.8 ml % 95-98'lik derişik sülfürik asit (Merck) ilave edildi ve kaynatılıp, soğutulmuş distile su ile 1000 ml' ye tamamlandı. Böylece 0.1 N

sülfürik asit çözeltisi hazırlandı. Hazırladığımız 0.1 N sülfürik asit çözeltisinden büret yardımı ile 200 ml yine 1000 ml' lik bir balon jøjeye alındı ve kaynatılıp, soğutulmuş distile su ile 1000 ml' ye tamamlandı. Böylece 0.02 N sülfürik asit çözeltisi hazırlanmış oldu.

0.02 N sülfürik asidin ayarlanması için 100-105°C sıcaklıktaki etüvde kuruluğa kadar ısıtılıp, sabit vızne getirilen, susuz sodyum karbonattan (Merck) 30 mg tam tartım alındı ve 30 ml kaynatılmış soğutulmuş distile suda çözüldü. Üzerine 0.1 ml metil oranj reaktif çözeltisi (11) ilave edilip, ayarlı 0.02 N sülfürik asit çözeltisi ile titre edildi. Ekivalans noktasına ulaşan çözelti dikatle ısıtılarak karbondioksit ortamdan uzaklaştırıldı. Sonra kırmızı-sarı renk tekrar ortaya çıkıncaya kadar titrasyona devam edildi.

1ml 0.02 N sülfürik asit çözeltisi 1.0598 mg susuz sodyum karbonata eşdeğer olup, faktör = Teorik sarfiyat/Pratik sarfiyat formülünden yararlanılarak hesaplandı (56).

1.2.3.6.3.2 0.02 N Sodyum Hidroksit Çözeltisinin Hazırlanması ve Ayarlanması

4.2 g civarında sodyum hidroksit (Riedel-de Haen) tam olarak tartıldı. Birkaç ml kaynatılmış soğutulmuş distile su ile 1000 ml lik balon joje içinde süratle yıkanarak karbonatından kurtardıktan sonra kaynatılmış soğutulmuş distile su ile 1000 ml ye tamamlandı.

Hazırlanmış olan 0.1 N sodyum hidroksit çözeltisinden büret ile ölçülerek 200 ml, 1000 ml lik balonjojeye alındı ve kaynatılmış soğutulmuş distile su ile 1000 ml ye tamamlandı.

0.02 N sodyum hidroksit çözeltisinin ayarlanması için, daha önce hazırlanan ayarlı 0.02 N sülfürik asit çözeltisinden 25 ml büret ile ölçülerek bir erlenmayere

alındı. Üzerine 3 damla metil kırmızısı karışım reaktif çözeltisi damlatıldı. Oluşan kırmızı-viyole renk, yeşile dönüncüye kadar 0.02 N sodyum hidroksit çözeltisi ile titre edildi. Çözeltinin faktörü;

$$25 \times f_{\text{sülfirik asit}} = f_{\text{sodyum hidroksit}} \times t \text{ formülünden yararlanarak hesaplandı (56).}$$

t= sarfedilen 0.02 N sodyum hidroksit miktarı (ml olarak)

1.2.3.7 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi İle Alkaloidlerin Miktar Tayini

1.2.3.7.1 Likörün Miktar Tayini

1.2.3.7.1.1 Alkaloid Ekstresinin Hazırlanışı

200 mg civarında tam olarak tartılan drog, deney tüpüne konuldu. 5 ml % 2 lik hidroklorik asit çözeltisi ile 5 saat, 40°C de ultrasonik banyoda maserasyona bırakıldı. Bu işlemde sonra 1 ml derişik amonyak çözeltisi ve 4 ml distile su konuldu. 5000 rpm de 10 dk santrifüje tabi tutuldu. Üstte kalan sıvı faz başka bir deney tüpüne aktarıldı. Distile su ile 10 ml'ye tamamlandı. Bundan 3 ml alınarak Extrelut-N (Merck) kolonuna yüklenerek 10 dk bekletildi. 10. dakikadan sonra Extrelut-N içerisinde kloroform geçirmek (3×15 ml) suretiyle elüe edildi. Kloroformlu çözelti vakumda kuruluğa kadar distillendi.

1.2.3.7.1.2 Örnek Çözeltilerin Hazırlanışı

GW-1_{TA}, GW-1_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-3_{TA}, GW-3_{TÜ}, GW-4_{TA}, GW-4_{TÜ}, GW-5_{TA}, GW-5_{TÜ}, GW-6_{TA}, GW-6_{TÜ}, GW-7_{TA}, GW-7_{TÜ}, GW-8_{TA}, GW-8_{TÜ}, kodları verilen ekstreler 1 ml % 0.1 TFA (Trifloroasetik asit) lı suda çözüldü. Çözeltiler Sem Concept Syringe 0.45 µm, 13 mm (teflon) filtreden süzöldü.

1.2.3.7.1.3 Standart Likorin Çözeltisinin Hazırlanışı

2 mg saf likorin örneği, bir balon jodede 5 ml % 0.1 TFA (Trifloroasetik asit)'lı suda çözündürüldü. Çözelti Sem Concept Syringe 13mm, 0.45 µ filtrede süzüldü.

1.2.3.7.1.4 Standart Likorin'e Ait Ölçü Eğrisinin Hazırlanması

Standart likorin çözeltisinden 300µg/ml, 200µg/ml, 100µg/ml, 50µg/ml, 25µg/ml, 10µg/ml, 5µg/ml, 2.5µg/ml, 1µg/ml, olmak üzere dokuz dilüsyon hazırlandı. Her birinden 3'er defa 20 µl uygulanarak, alan değerleri ölçüldü. Alınan sonuçlar doğrultusunda, uygulanan miktara karşı okunan alan gösteren bir ölçü eğrisi hazırlandı.

1.2.3.7.1.5 Standart Galantamin Çözeltisinin Hazırlanışı

2 mg saf galantamin örneği, bir balon jodede 5 ml %0.1 TFA (Trifloroasetik asit)'lı suda çözündürüldü. Çözelti Sem Concept Syringe 13 mm, 0.45 µ filtrede süzüldü.

1.2.3.7.1.6 Standart Galantamin'e Ait Ölçü Eğrisinin Hazırlanması

Standart galantamin çözeltisinden 400µg/ml, 300µg/ml, 200µg/ml, 100µg/ml, 50µg/ml, 25µg/ml, 10µg/ml, 5µg/ml, 1µg/ml, olmak üzere dokuz dilüsyon hazırlandı. Her birinden 3'er defa 20 µl uygulanarak, alan değerleri ölçüldü. Alınan sonuçlar doğrultusunda, uygulanan miktara karşı okunan alan şeklinde, galantamin ait ölçü eğrisi hazırlandı.

1.2.3.7.1.7 Deneyin Yapılışı

Miktar tayini için eksternal standart yöntemi kullanıldı. Hazırlanan çözeltilerden 20 µl lik uygulamalar Hamilton enjektör yardımıyla yapıldı. Okunan alan değerine karşılık gelen miktarlar eğriden yararlanılarak hesaplandı. Likorin ve galantamin miktar tayini sonuçları kuru drog üzerinden % miktar olarak tespit edildi.

Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) analiz şartları:

Cihaz: Hewlett Packard 1100

Kolon: Hichrom C18 (250mm × 4.6mm ID)

Mobil Faz: TFA-su-asetonitril (0.01 : 90 : 10)

Akış Hızı: 1 ml/dk

Dedektör: DAD Agilent Technologies 1200

Dalga Boyu: 290 nm

Kolon Sıcaklığı: 25° C

1.2.3.8 Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite Tayini

GW-1_{TA}, GW-1_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-3_{TA}, GW-3_{TÜ} kodlu ekstreler, kloroform-metanol (8:2) karışımında çözülerek 10 mg/ml konsantrasyonda çözeltiler hazırlandı. Standart olarak kullanılan galantamin bileşiğinden 1.5 mg/ml konsantrasyondaki çözelti, yine kloroform-metanol (8:2) karışımında çözülerek hazırlandı.

Hazırlanmış olan GW-1_{TA}, GW-1_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-3_{TA}, GW-3_{TÜ} kodlu ekstre çözeltilerinden 10' ar µl, galantamin çözeltisinden ise 2.5 µl Silika jel 60 F₂₅₄ (0.2 mm, Aluminyum sheet, Merck) plak üzerine Hamilton enjektör yardımıyla tatbik edildi. Daha sonra Tampon A (50 mM Tris HCl pH 8, Merck)

içinde 1 mM DTNB (5,5' ditiyobis[2-nitrobenzoik asit, Sigma]) ve 1mM ATCI (Asetiltiyokolin iyodür, Sigma) olacak şekilde hazırlanan karışım plağa püskürtüldü. 3-5 dk kurumasına izin verdikten sonra 3 ünite/ml olacak şekilde Tampon A'da çözülerek hazırlanan asetilkolinesteraz enzim çözeltisi (Sigma) püskürtüldü. Sarı zemin üzerinde inhibisyonun gerçekleştiği yerler beyazladı ve bu aşamadan sonra plağın fotoğrafı çekildi.

III. BÖLÜM

BULGULAR

1. BOTANİK ARAŞTIRMALARIN BULGULARI

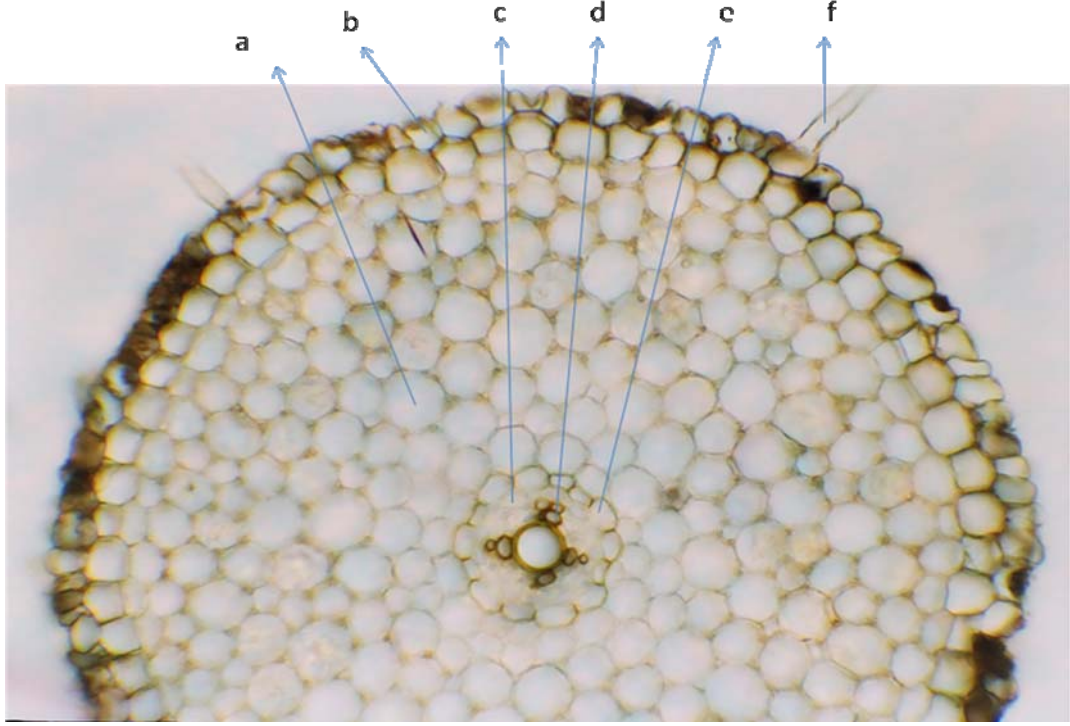
1.1 ANATOMİK BULGULAR

1.1.1 KÖKE AİT İNCELEME VE BULGULAR

Kök, dıştan içe doğru; emici tüy, epidermis, korteks parankiması, endodermis, ksilem ve floemden ibarettir. Epidermiste emici tüy hücreleri bulunmaktadır. Kök epidermis ve bunun altındaki kabuk parankiması hücrelerinin çeperleri süberinleşerek ekzodermisi oluşturmaktadır.

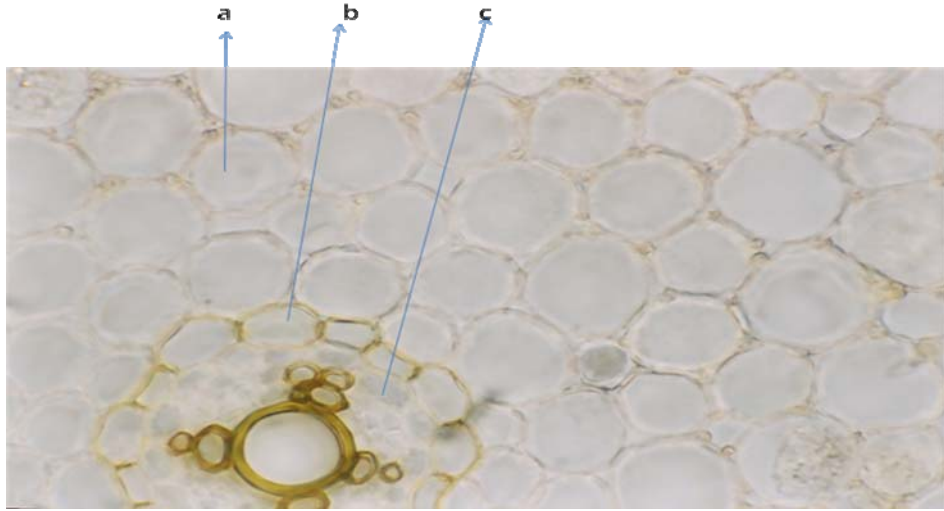
Ekzodermis kökün üst kısımlarında 2 sıralıdır. Ekzodermisin iç kısımlarındaki korteks parankima hücreleri, ince çeperli, hücre arası boşluklar belirgin, büyük poligonal hücrelerden oluşmaktadır.

Endodermis hücreleri ince çeperli ve bu hücrelerdeki kaspari şeridi belirgin olarak görülmektedir. Endodermisin iç kısmında bulunan ksilem, protoksilem ve metaksilemden oluşmakta ve tetraark şeklindedir. Bazı korteks parankiması hücrelerinde rafit kristali bulunmaktadır.



Resim 3 : Kök Enine Kesiti;

a-Korteks Parankiması, b-Epidermis, c-Periskl, d-Ksilem, e-Endodermis,
f-Emici tüy,



Resim 4 : Kök Enine Kesiti;

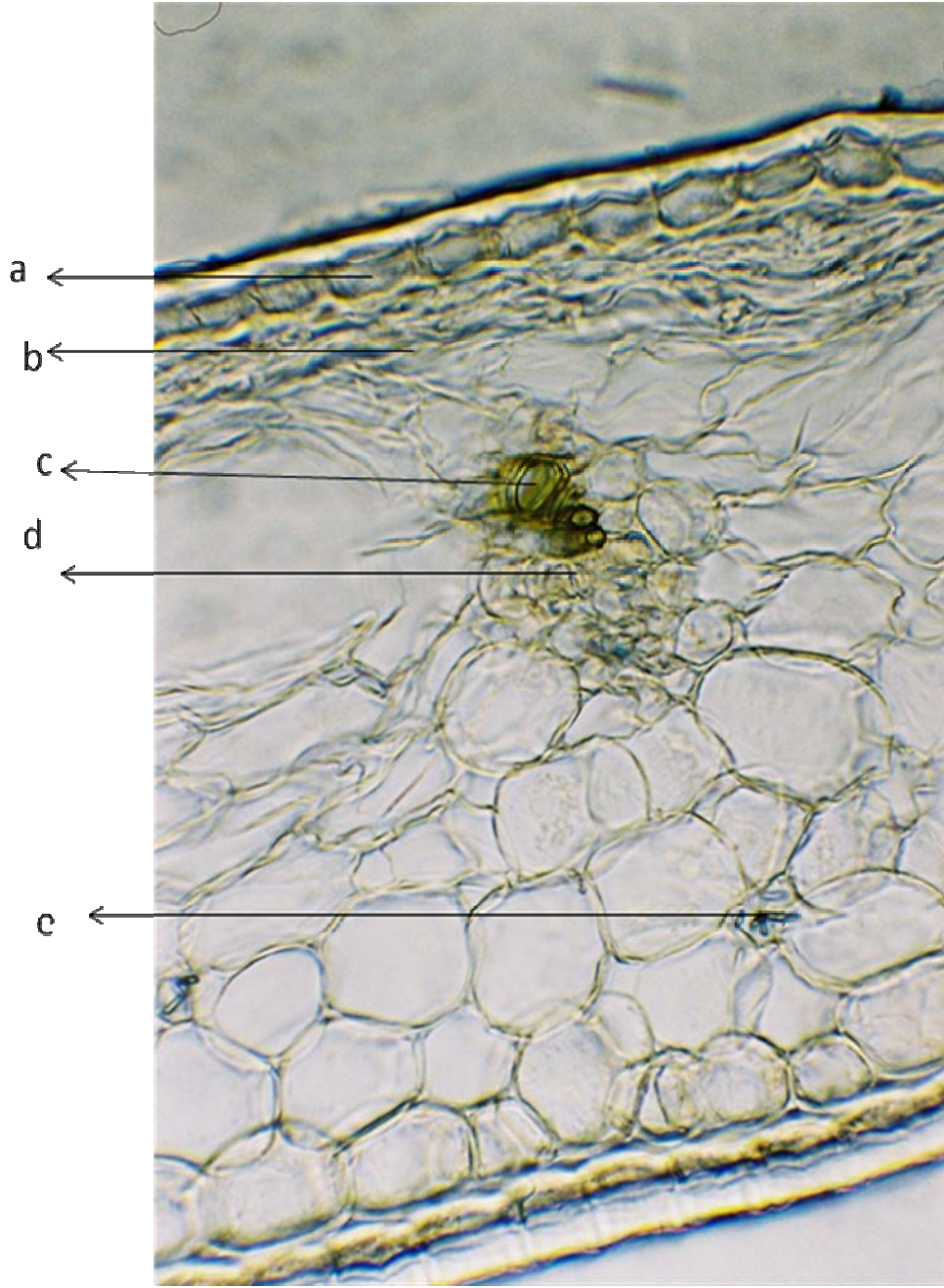
a-Korteks Parankiması, b-Endodermis, c-Periskl

1.1.2 SOĞANA AİT İNCELEME VE BULGULAR

Nişasta, soğanın dış yaprağında az, iç yaprağında bol olarak bulunmaktadır. Nişastalar genellikle basit, az miktarda ikili bileşik olup, hiliümları ekzantrik, yıldız veya çatlak şeklindedir.

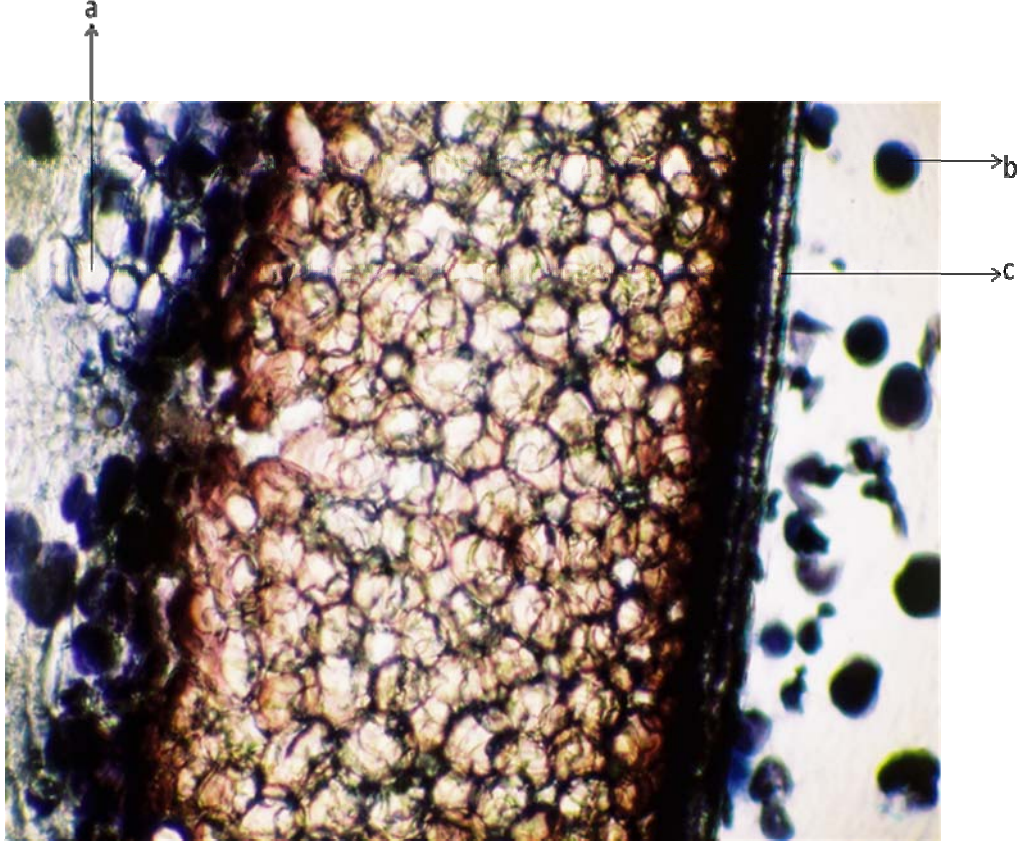
Soğan yapraklarının anatomisi yaprağın anatomik yapısına benzemektedir. Dış epidermisin dorsal çeperi oldukça kalın, ventral çeper kalın ancak dorsale göre daha ince ve lateral çeper oldukça incedir. İç epidermisin ise dış epidermise göre çeperler biraz daha incedir.

İki epidermis arasında kalan mezofil hücreleri, dış epidermisten iç epidermise doğru hücreler büyürken, çeperleri incelmektedir. Soğan dış yapraklarında iç epidermisin iç kısmında yer alan mezofil hücreleri ezilmiş ve sıkışmış olarak görülmektedir. İki epidermis arasında yer alan mezofil hücreleri arasında müsilaj hücrelerine ve bazı mezofil hücreleri içinde rafit kristallerine rastlanmaktadır. İletim demetleri koleteraldir.

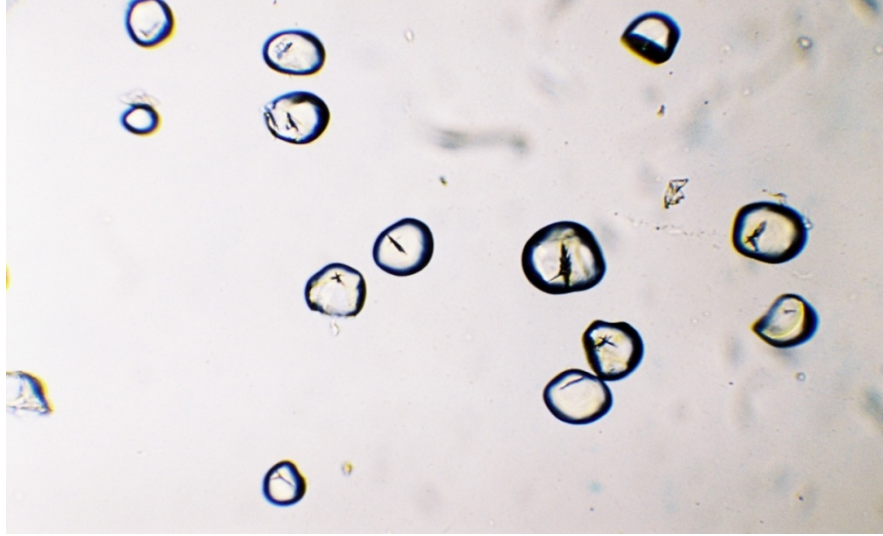


Resim 5 : Soğan Orta Yaprak Enine Kesiti;

a-İç epidermis, b-Sıkışmış Mezofil Hücreleri, c-Ksilem, d-Floem, e-Rafit Kristalleri



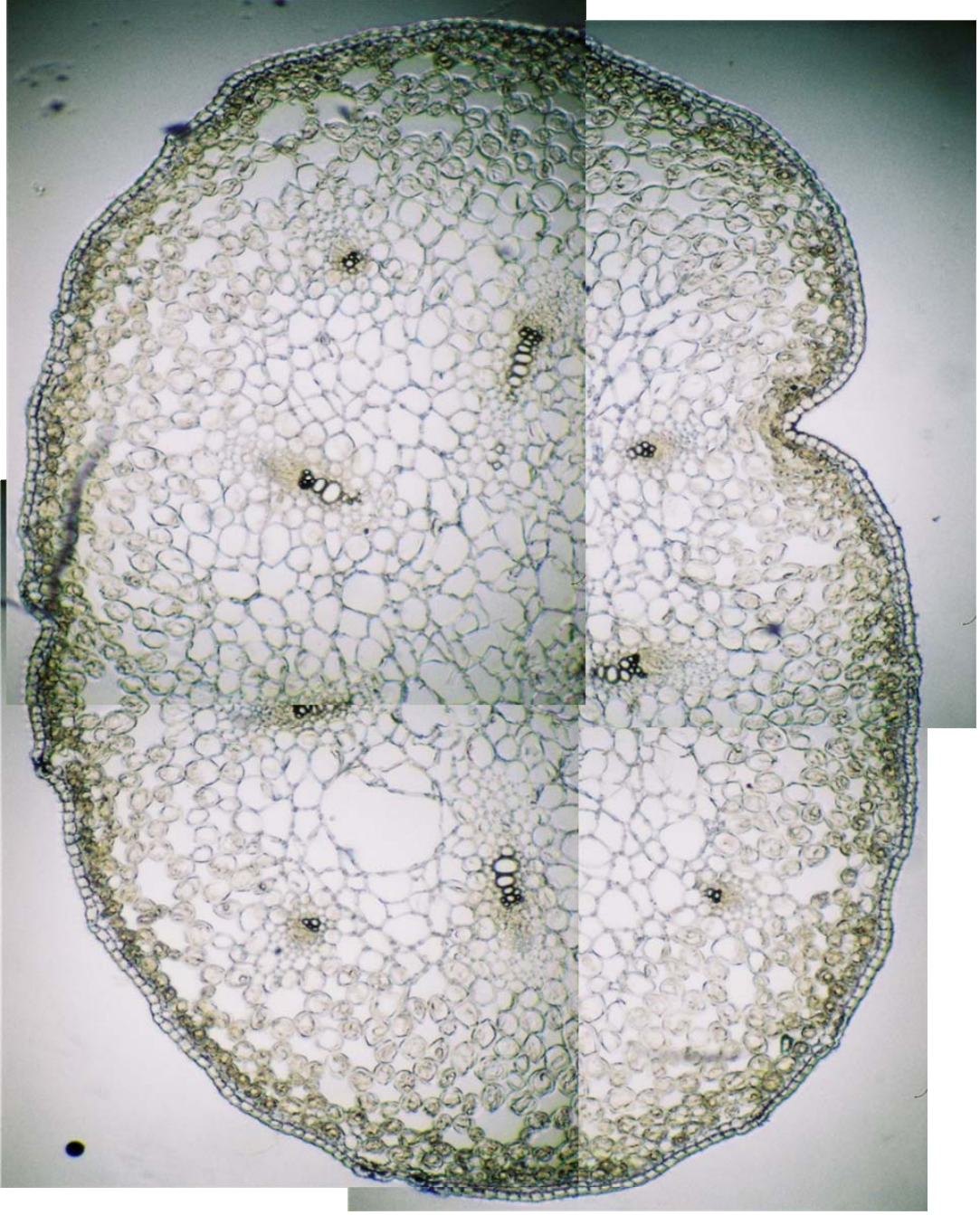
Resim 6 : Soğan Orta Yaprak Enine Kesiti;
a-Madde Birikimi, b-Nişasta, c-Diř Epidermis,



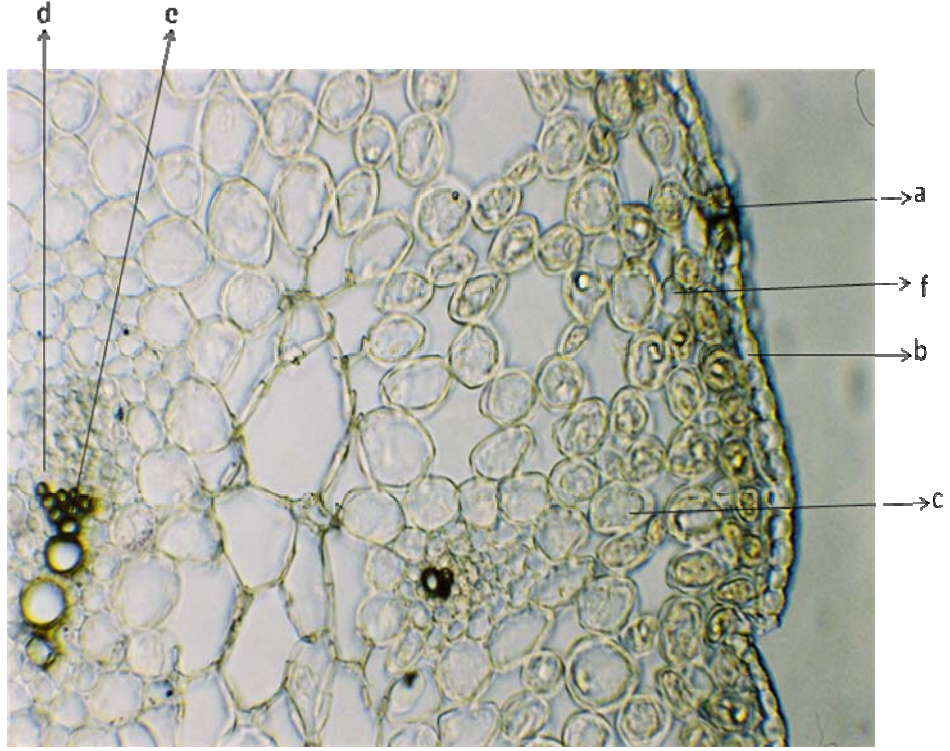
Resim 7 : Soğan Yapradında Nişasta

1.1.3 ÇİÇEK DURUMU SAPINA (SKAPUS) AİT İNCELEME VE BULGULAR

Skapus enine kesiti anatomik olarak incelendiğinde, skapusun tam yuvarlak değil, hafif ovalimsi olduğu görülmektedir. Epidermis hücrelerinin kutikulası skapus boyunca çizgili ve incedir. Yapraktaki gibi dorsal çeper çok kalın, ventral çeper ince, lateral çeper ventralden daha incedir. Epidermisin iç kısmında kloroplast içeren mezofil hücreleri dıştan merkeze doğru büyümekte ve çeperleri incelmektedir. Bu mezofil hücreleri arasında bulunan hücre arası boşluklar dıştan merkeze doğru artmaktadır. Yine yaprakta olduğu gibi epidermisin iç kısmında yer alan birinci ve ikinci sıradaki mezofil hücreleri arasında rafit içeren hücreler bulunmaktadır. Koleteral iletim demetleri skapusun kalınlığına göre 5-9 arasında değişmektedir.

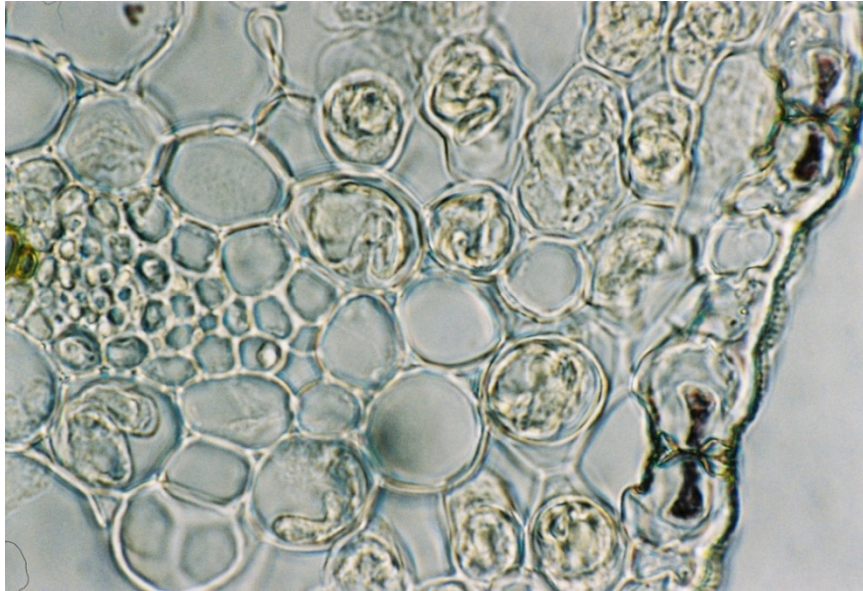


Resim 8 : Skapus Enine Kesitinin Genel Görünüşü

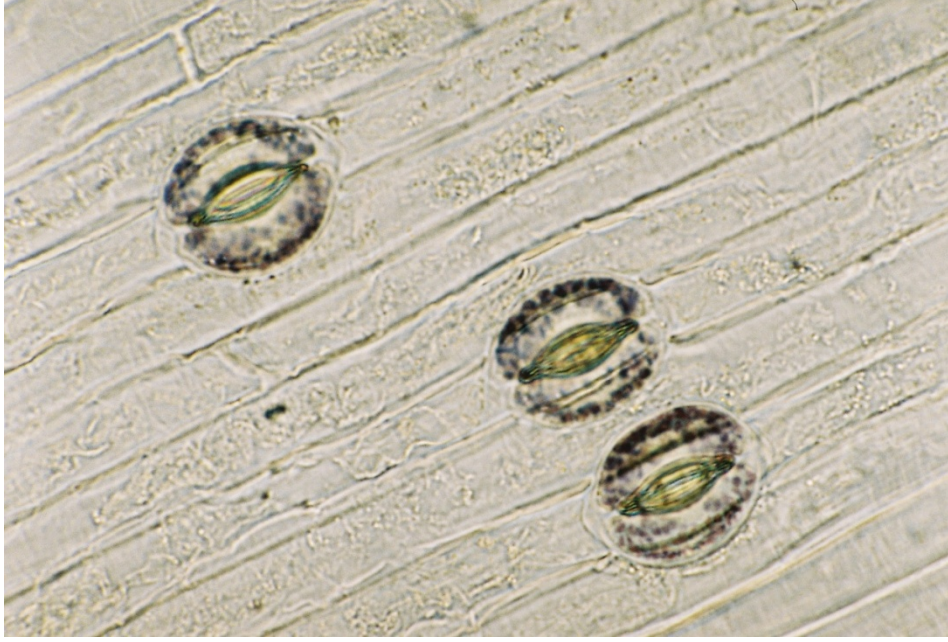


Resim 9 : Skapus Enine Kesiti

a-Stoma, b- Epidermis, c- Mezofil Hücresi, d- Floem, e- Ksilem, f-Rafit İçeren Hücre



Resim 10 : Skapus Enine Kesitinde Stoma

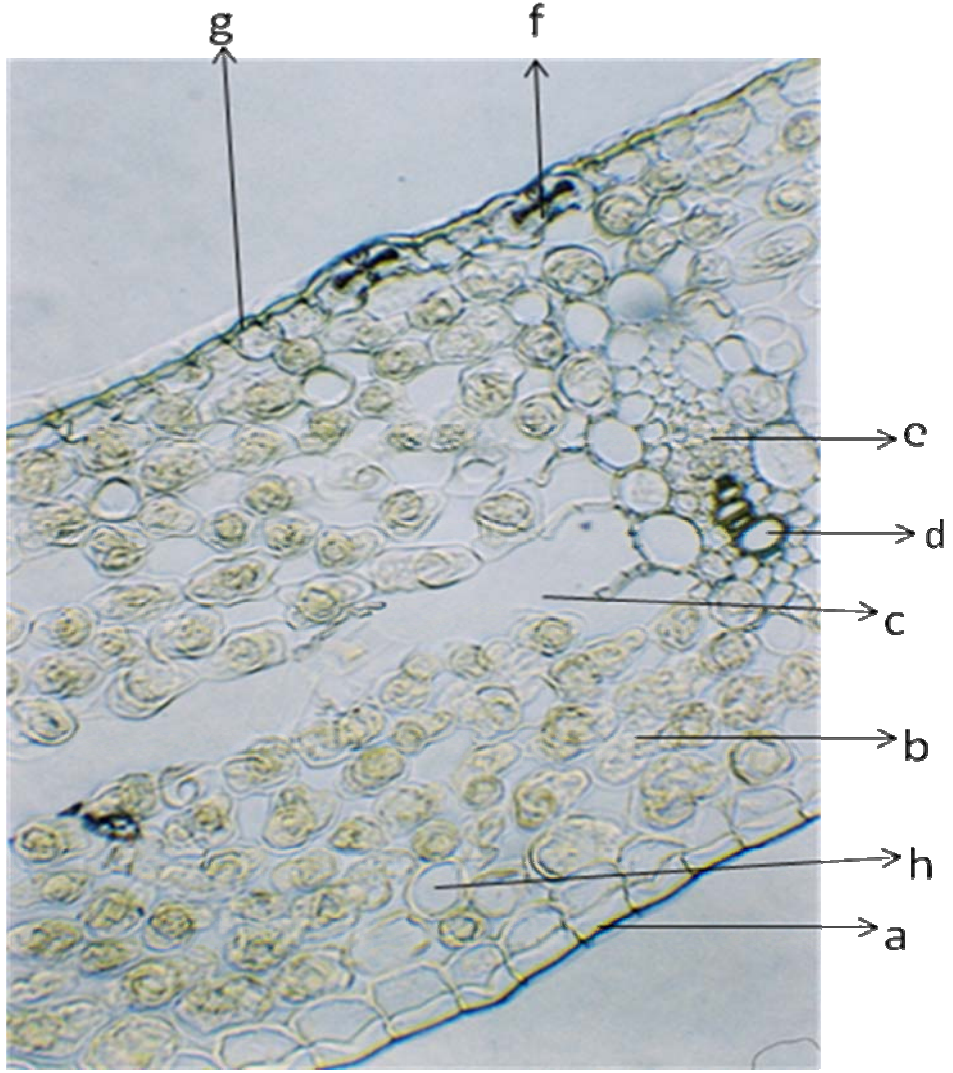


Resim 11: Skapus Yüzeyel Kesiti

1.1.4 YAPRAĞA AİT İNCELEME VE BULGULAR

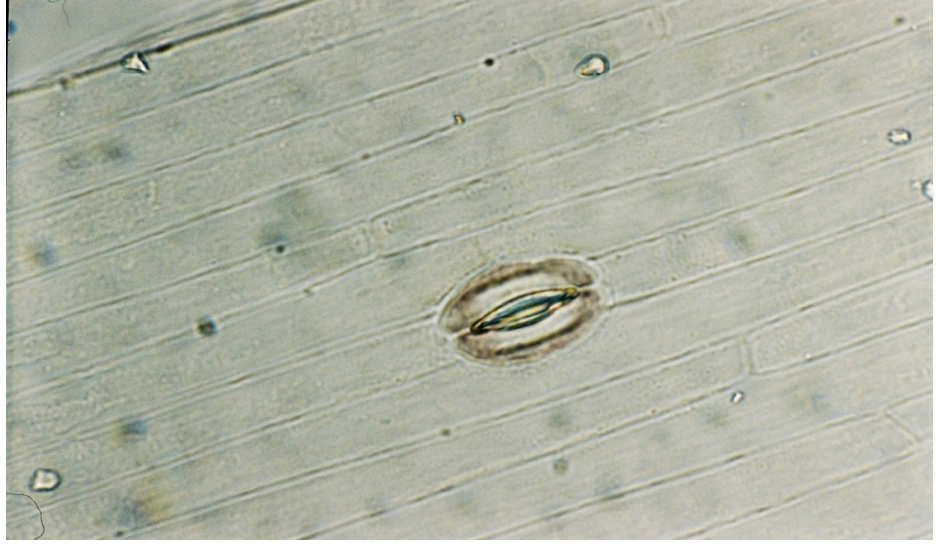
Yaprak monofasiyel olup epidermisi ince kutikula ile örtülüdür. Üst epidermisin dorsal çeperi kalın, ventral çeperi ince, lateral çeperi ise ventral çepere göre daha incedir. Alt epidermis hücreleri de üst epidermis gibidir. Çeper kalınlaşması üst epidermise göre biraz daha incedir. Her iki epidermiste de mezofitik tip stomalar bulunmaktadır. Alt epidermiste stomalar üst epidermise göre daha fazladır. Üst epidermisin iç kısmında birinci sıradaki palizatik mezofil hücreleri hafif yana doğru geniş olup bazen yuvarlak şekilli hücrelerden oluşmaktadır. Bu sıranın iç kısmındakilerde hücre arası boşluklar belirgin olup, yuvarlak ve ince çeperli hücrelerden oluşmaktadır. Mezofil hücreleri arasında yer alan, birinci sıra ile ikinci sıra arasında bulunan bazı hücrelerde ve iletim demeti etrafında yer alan mezofil hücrelerinde rafit kristalleri bulunmaktadır. İletim demeti kolateral olup nisaşta kın hücreleri belirgindir.

Yaprak yüzeysel kesitte üst epidermis hücreleri ince, uzun, dikdörtgenimsi şekilde olup çeperler ince ve kutikulası çizgilidir. Stoma hücreleri anomasitik tiptedir. İki iletim demeti arasındaki hava kanalı yanlara doğru uzamış durumdadır.

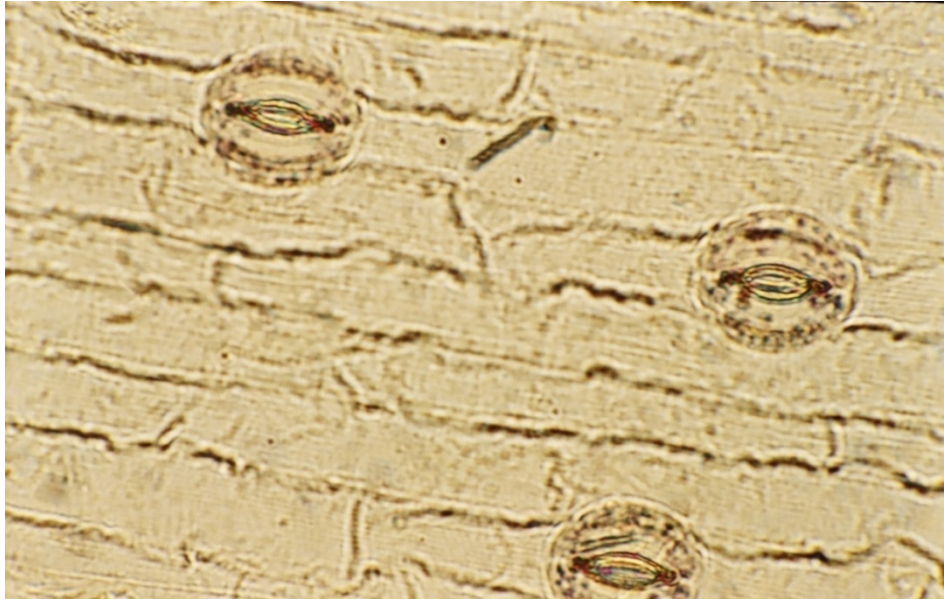


Resim 12 : Yaprak Enine Kesiti;

a-Üst Epidermis, b-Mezofil Hücresi, c-Hava Kanalı, d-Ksilem, e-Floem, f-Stoma, g-
Alt Epidermis, h-Rafit İçeren Hücreler



Resim 13 : Üst Epidermis Yüzeyel Kesiti



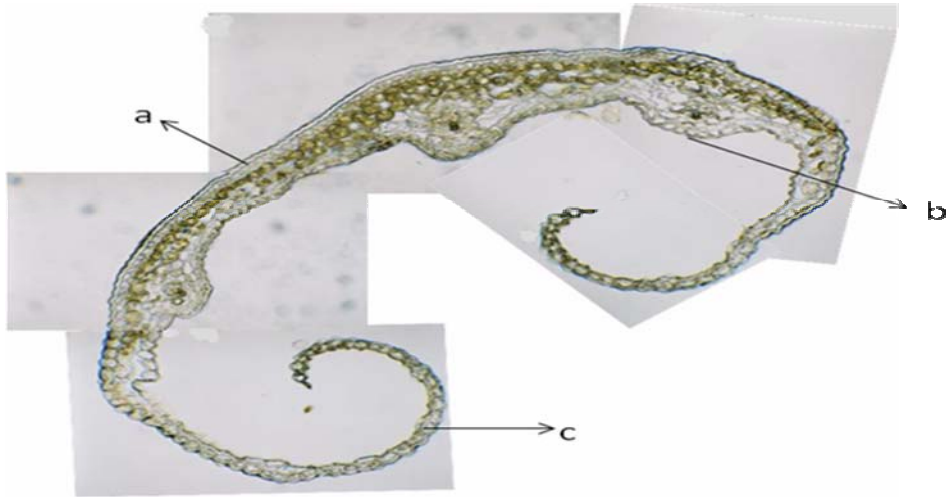
Resim 14 : Alt Epidermisin Yüzeyel Kesiti

1.1.5 SPATAYA AİT İNCELEME VE BULGULAR

Birleşik 2 parçadan oluşan spata anatomik olarak incelendiğinde dış epidermis, mezofil, iç epidermis ve iletim demetlerinden oluşmaktadır. Dış epidermis hücrelerinin dorsal çeperi kalın, ventral çeperi dorsala göre ince ve lateralde ventrale göre incedir. Dış yüzeye doğru hücreler dikdörtgenimsi olup hafif kubbemsi çıkıntı yapmaktadır. İç epidermis hücreleri tıpkı dış epidermis hücreleri gibi dorsal çeper kalın ventral ince lateral daha incedir.

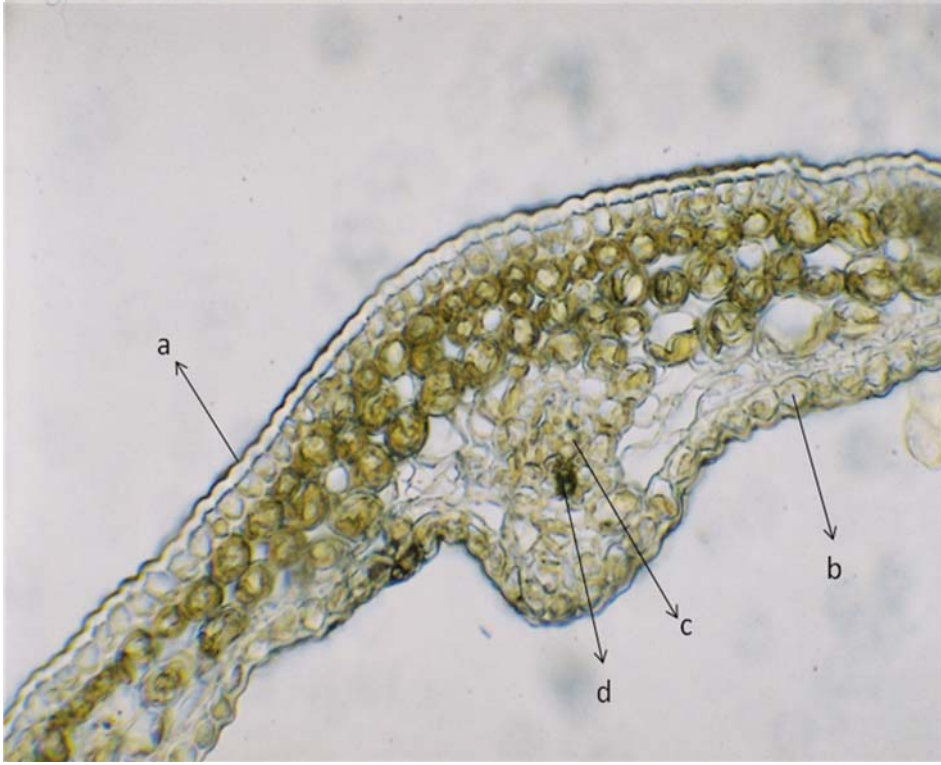
Spatanın ortasından yanlara doğru mezofil hücrelerinin sayısında azalma görülürken, bazı yerlerde iç epidermisin iç kısmında yer alan ince çeperli mezofil hücreleri sıkışarak spatayı inceltmektedir.

İki spatanın birleşme yerlerine yakın yerlerde mezofil hücreleri bulunmamakta, iç epidermis hücrelerinin dorsal ve ventral çeperleri inceliyor birbirine yapışık duruma gelmekte ve kalınlaşmış lateral çeper ise boncuk dizisi gibi bir görünüm almaktadır.



Resim 15 : Spata Enine Kesitinin Genel Görünüşü;

a ve c- Dış Epidermis, b- İç Epidermis



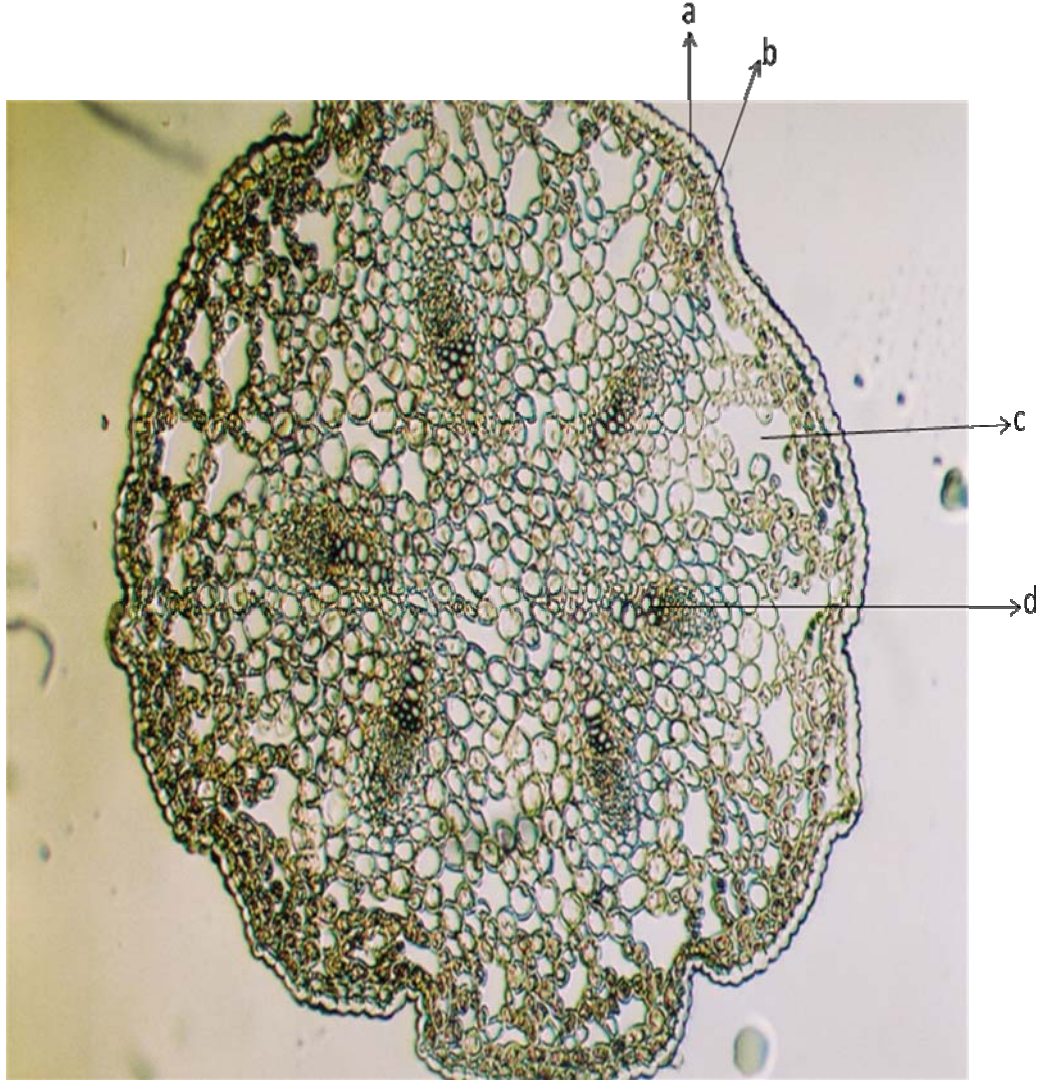
Resim 16 : Spata Enine Kesiti;

a – Dış Epidermis, b- İç epidermis, c- Floem, d- Ksilem

1.1.6 Çiçeğe Ait İncele ve Bulgular

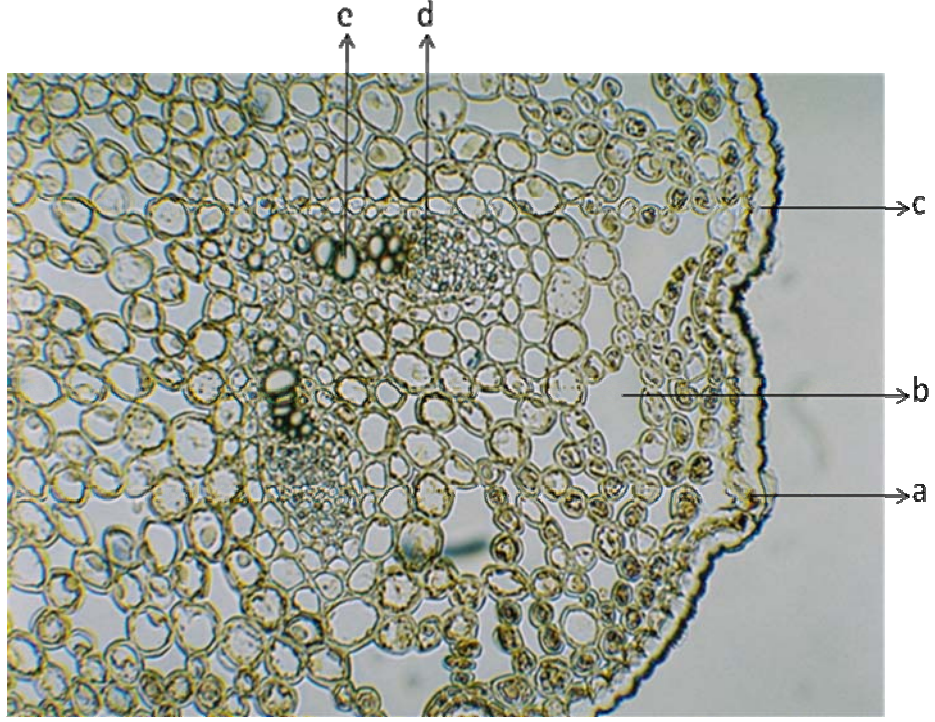
1.1.6.1 Çiçek Sapı

Çiçek sapı tıpkı skapus gibi hafif oval şekilde olup, dıştan merkeze doğru epidermis, mezofil hücreleri ve iletim demetlerinden oluşmaktadır. Mezofil hücreleri içerisindeki kloroplast miktarı dıştan içe doğru azlmakta, hücreler ise büyümektedir. Epidermis ile iletim demetleri arasında kalan bölgedeki mezofil hücreleri arasındaki hücre arası boşluklar çok fazla genişleyerek yer yer hava kanallarını oluşturmaktadır. Yaprakta olduğu gibi mezofil hücreleri birinci ve ikinci sıra arasında bulunan kloroplastsız hücrelerde rafit kristallerine rastlanmaktadır.



Resim 17 : Çiçek Sapı Enine Kesit Genel Görünüşü;

a-Epidermis, b- Parankima Hücresi, c- Hava Kanalı, d- İletim Demeti



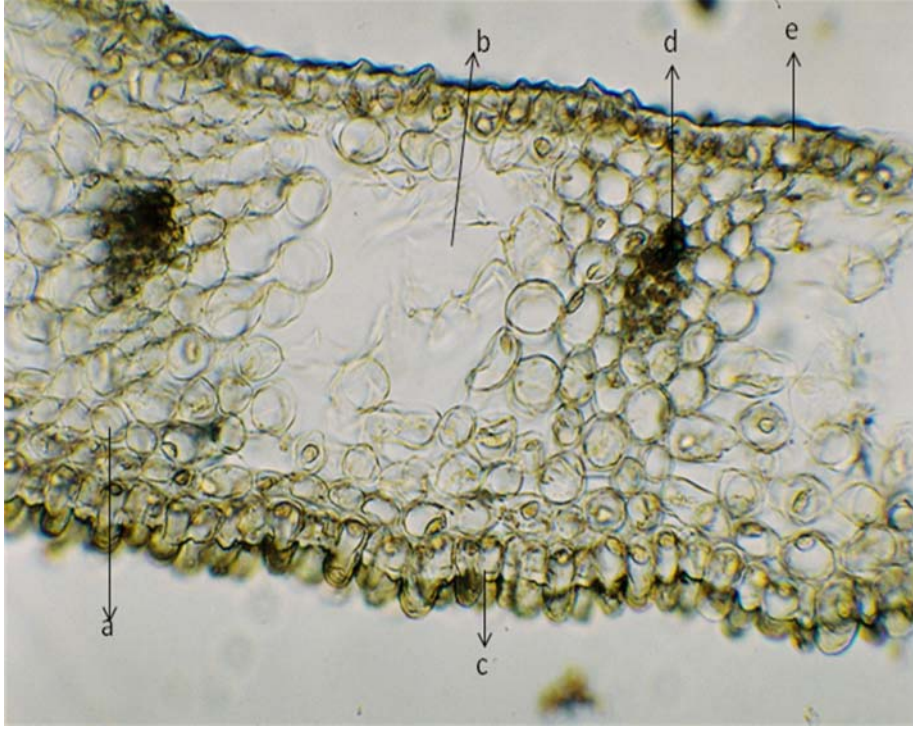
Resim 18 : Çiçek Sapı Enine Kesiti;

a- Stoma, b- Hava Kanalı, c- Epidermis, d- Floem, e- Ksilem

1.1.6.2 Dış tepal

Genel olarak yaprak anatomik yapısına benzemektedir. Dış epidermis hücreleri papilli, kutikulası ince, papil boyuna paralel çizgili, dikdörtgenimsi ve çeperleri incedir. Dorsal, ventral ve lateral çeperler aynı kalınlıktadır.

İç epidermis hücreleri, iç yüzeye doğru papilli ve kutikula papil boyunca hafif çizgilidir. İç epidermis hücreleri dış epidermiste olduğu gibi ince fakat papili oluşturan yüzeydeki çeperler hafif kalınlıktadır. İki iletim demeti arasında yaprakta olduğu gibi hava kanalları bulunmaktadır. İletim demetini çevreleyen parankimatik hücrelerin çeperleri ince ve bu parankimatik hücrelerin epidermise yakın olan bazı hücrelerinin içerisinde rafit kristalleri görülmektedir.



Resim 19 : Dış Tepalin Enine Kesiti;

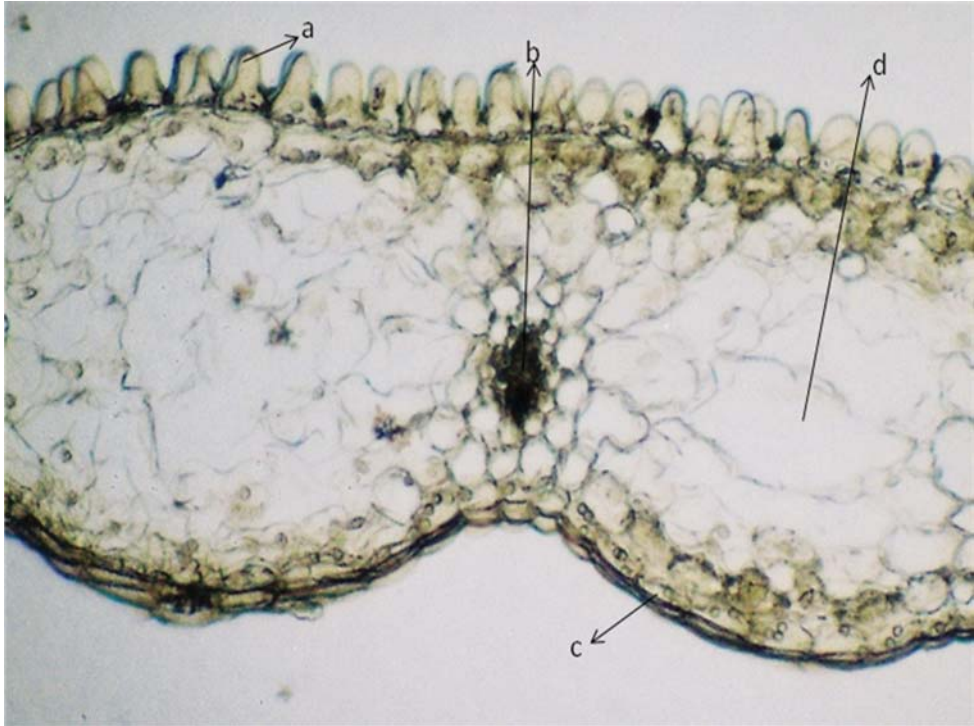
a-Mezofil Hücresi, b-Hava Kanalı, c-Dış Epidermis, d-İletim Demeti, e-İç Epidermis



Resim 20 : Dış Tepalin Dış Epidermisinde Papiller

1.1.6.3 İç Tepal

İç tepal, dış tepalde olduğu gibi yaprak anatomisine benzemektedir. İç epidermis hücreleri ince, yanlara doğru uzamış ve noktacıklı kutikula ile örtülüdür. Dış epidermis hücreleri kuvvetli papilli ve ince çeperlidir. Kutikula papiller boyunca çizgilidir. Epidermisin iç kısmında yer alan parankima hücreleri arasında hücre arası boşluklar belirgindir. İki iletim demeti arasında hava kanalı bulunmaktadır. Yine iç ve dış epidermisin birinci ve ikinci sıra hücreleri arasında bulunan bazı hücrelerde rafit kristalleri bulunmaktadır. koleteral iletim demetleri belirgin şekilde görülmektedir. İç epidermis, hava kanallarının bulunduğu yerlerde kavis şeklinde çıkıntı ve iletim demetinin olduğu yerlerde girinti oluşturmaktadır (Resim 21).



Resim 21 :İç Tepalin Enine Kesitinin Genel Görünüşü;

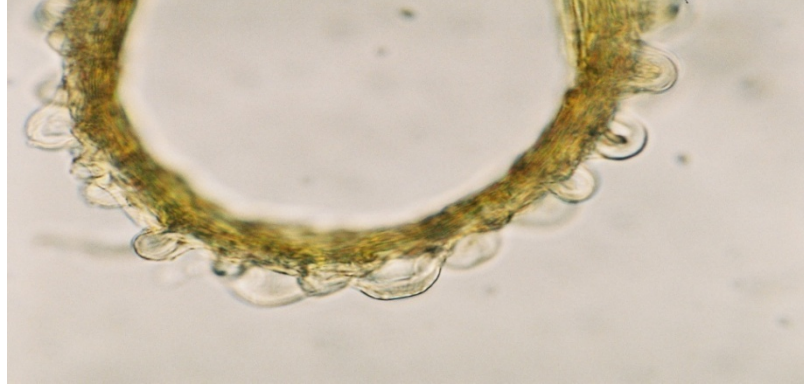
a-Dış Epidermis, b-İletim Demeti, c-İç Epidermis, d-Hava Kanalı

1.1.7 Antere Ait İnceleme ve Bulgular

Anter epidermisi papilli ve papillerin dış çeperleri kalın olup, ventral çeper ve lateral çeper dorsal çeperden daha incedir. Papillerin üzerindeki kutikula ince ve boyuna çizgilidir. Polen keselerini çevreleyen endotesyum hücreleri at nalı şeklinde ve çeperleri odunlaşmıştır. Bu hücrelerin konnektif doku veya mezofil hücrelerine temas eden hücreleri incedir. Anter epidermisi ile endotesyum hücreleri arasında yer alan parankima hücrelerinin çeperleri ince ve bu hücrelerin sayısı konnektif dokudan yanlara doğru gidildikçe azalmaktadır.



Resim 22 : Anter Enine Kesitnin Genel Görünüşü

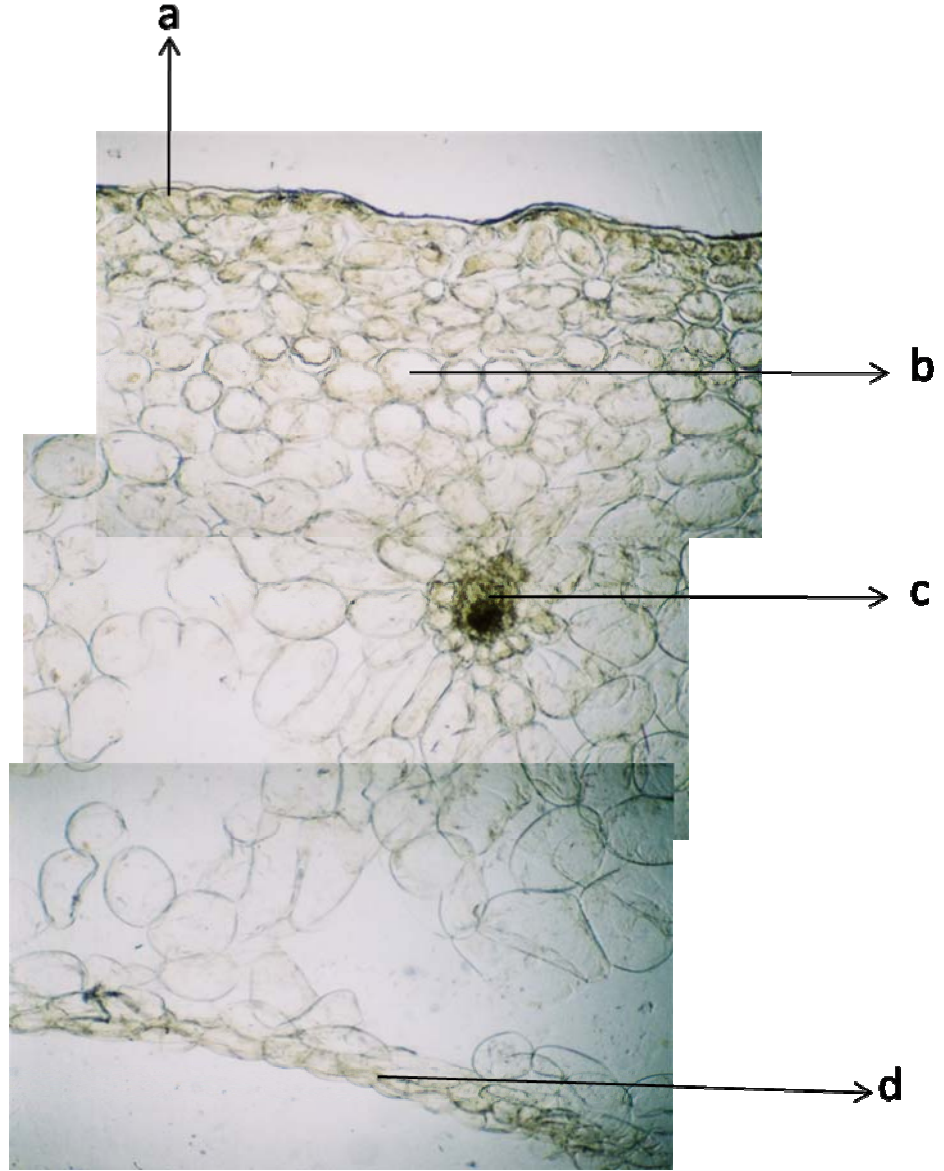


Resim 23 : Anterde papiller

1.1.8 Meyvaya Ait İnceleme Ve Bulgular

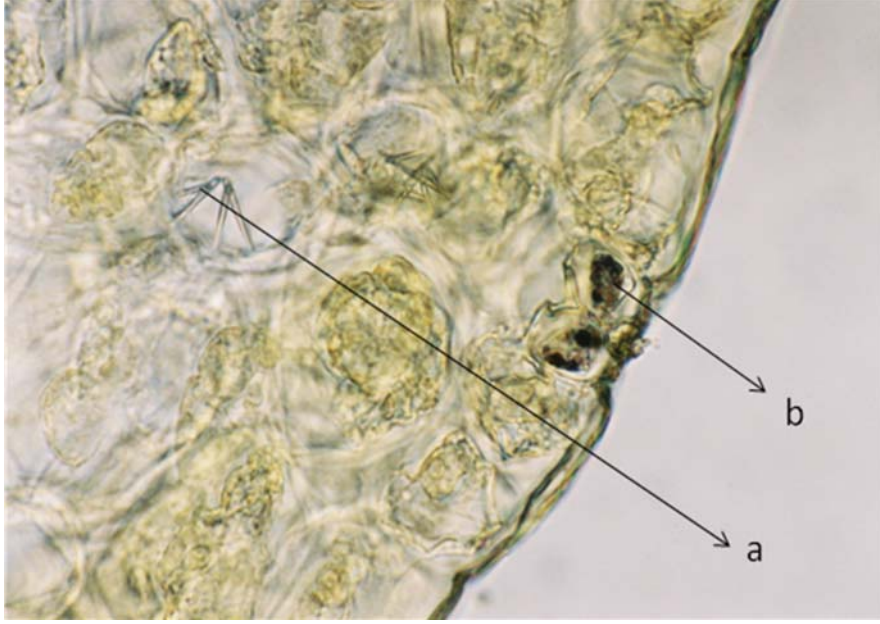
Meyva ekzokarp hücrelerinin dış yüzeyinde ince bir kutikula bulunmaktadır. Dorsal çeper kalın, ventral çeper ince, lateral çeper daha incedir. Ekzokarp hücrelerinin altındaki mezokarp hücrelerinin çeperleri kalın ancak endokarpa doğru incelmektedir. Birinci ve ikinci sıra mezokarp hücrelerinin arasında, kloroplast içermeyen hücrelerde rafit kristalleri bulunmaktadır. Endokarp hücrelerinde dorsal çeper ventral çeperden ince, lateral çeper ise çok incedir. Bazı endokarp hücreleri dış yüzeye doğru kavisli bazıları ince uzun dikdörtgenimsi şeklindedir. Ekzokarptan endokarpa doğru; ekzokarpın iç kısmındaki mezokarp hücreleri önce yanlara doğru uzamış, sonra yuvarlak, daha sonra ovalimsi şekil almakta ve hücre arası boşluklar artmaktadır (Resim 24). Stomalar hafif kserofittir (Resim 25).

Ekzokarp yüzeyel olarak incelendiğinde eksokarp hücreleri beşgen veya altıgenimsi ve hücre çeperleri kalındır. Stoma çevresinde stoma eksenine dikey kutikula çizgileri görülmektedir. Stoma komşu hücreleri dört veya beş olup anomasitik tip stomadır (Resim 26).

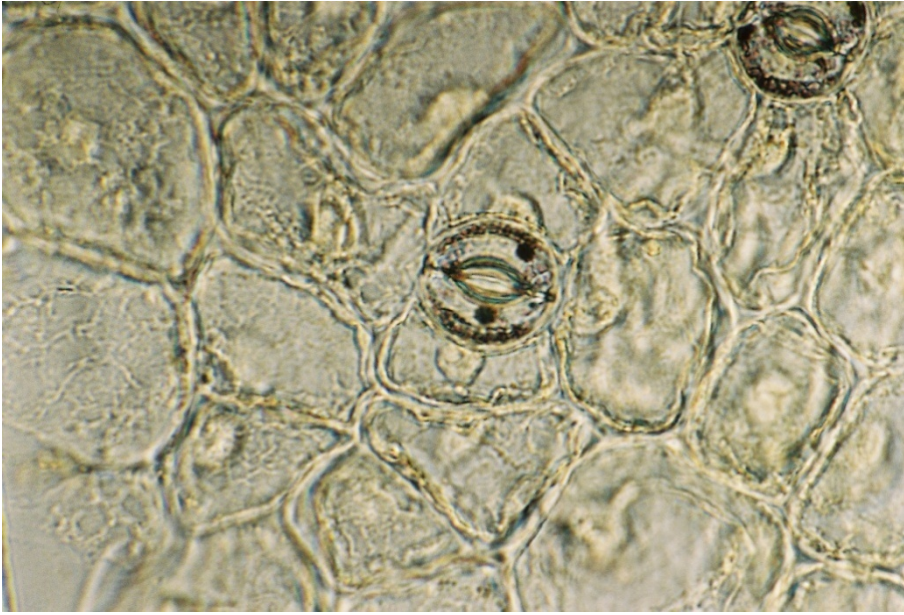


Resim 24 : Meyva Enine Kesitinin Genel Görüntüsü;

a-Ekzokarp, b- Mezokarp, c- İletim Demeti, d- Endokarp



Resim 25 : Meyva Enine Kesiti;
a-Rafit Kristalleri, b- Stoma

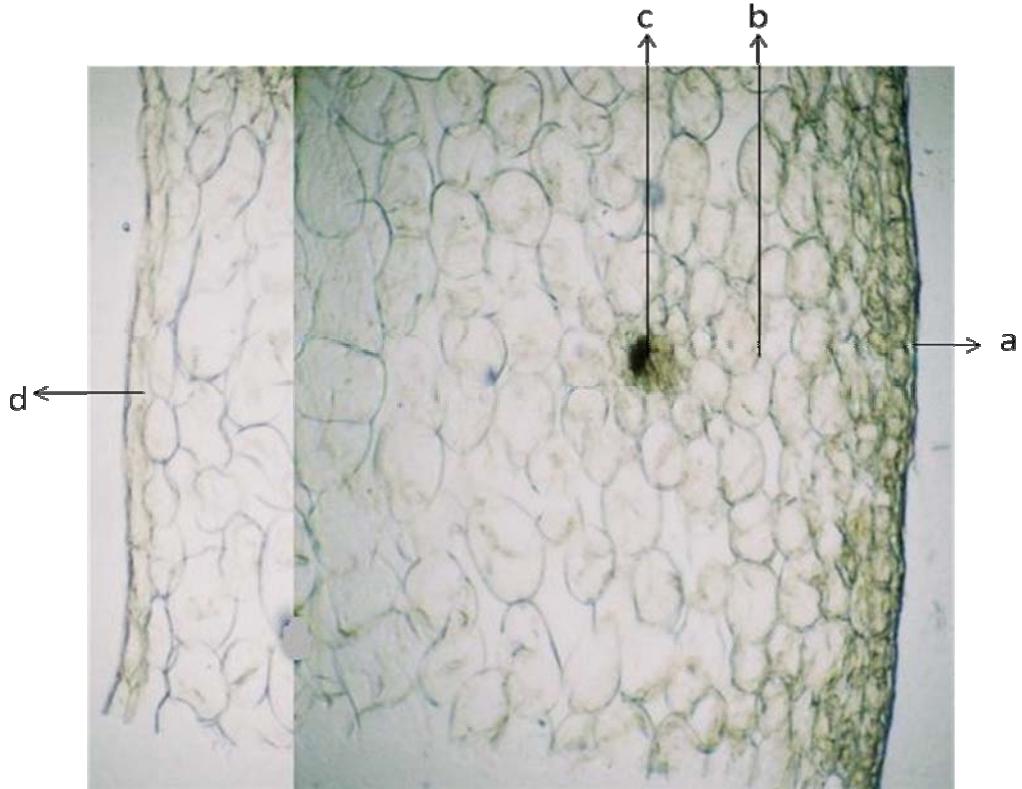


Resim 26 : Meyve Yüzeyel Kesitte Stoma

1.1.9 Ovaryuma Ait İnceleme ve Bulgular

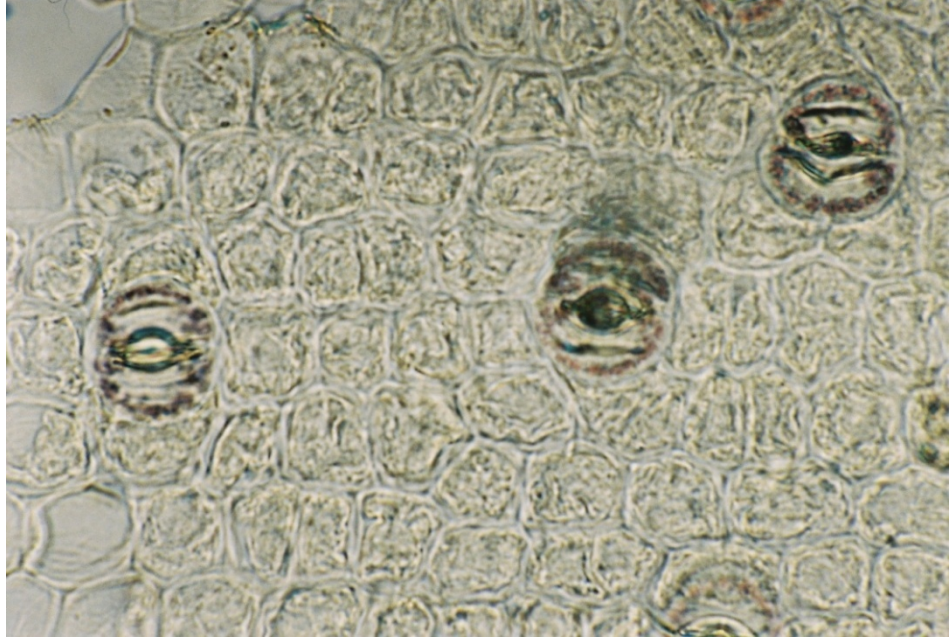
Ekzokarp ve endokarp hücreleri yanlara doğru uzamıştır. Ekzokarp hücrelerinin çeperleri endokarp hücrelerinin çeperinden daha kalındır. Mezokarp hücreleri aynı şekilde yanlara doğru uzamış ve oval şekildedir. Mezokarp hücreleri ekzokarptan endokarpa doğru büyümekte ve hücre arası boşluklar artmaktadır. Ekzokarpın iç kısmında yer alan birinci ve ikinci sıra mezokarp hücreleri arasındaki küçük yuvarlak hücrelerin içinde rafit kristalleri bulunmaktadır (Resim 27).

Ekzokarp yüzeyel olarak incelendiğinde beşgen veya altıgenimsi hücrelerden oluşmuştur. Stomalar dört veya beş komşu hücreli anomasitik tiptedir. Ekzokarp hücrelerinin çeperlerinde kalınlaşma görülmektedir (Resim 28).



Resim 27 : Ovaryum Enine Kesitin Genel Görünüşü;

a-Ekzokarp, b- Mezokarp, c- İletim Demeti, d- Endokarp

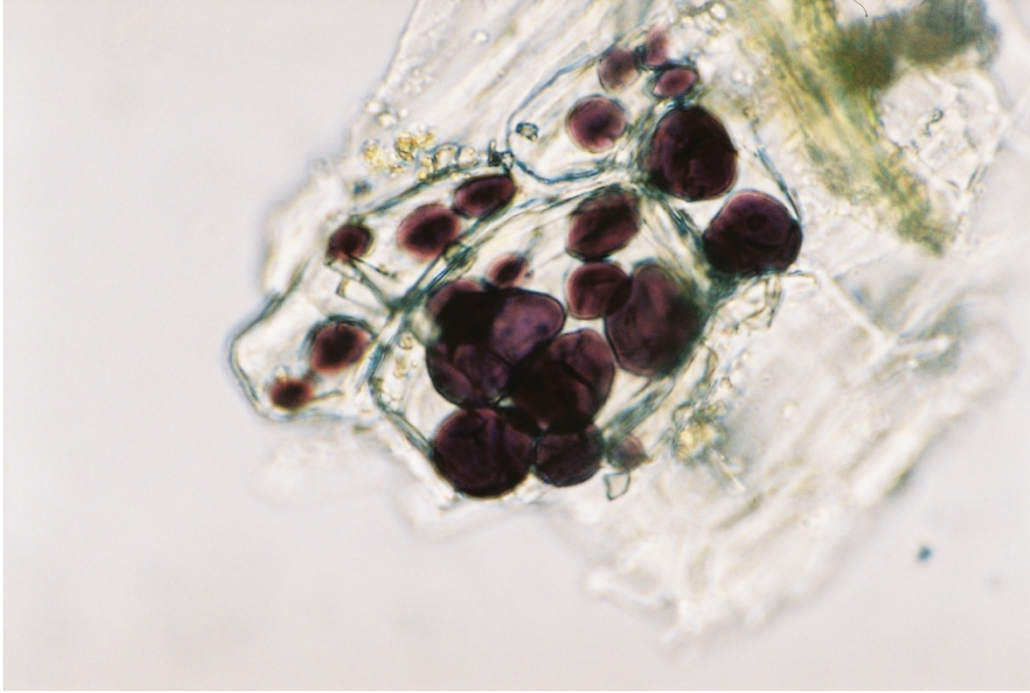


Resim 28: Ovaryum yüzeyel Kesitinde Ekzokarp

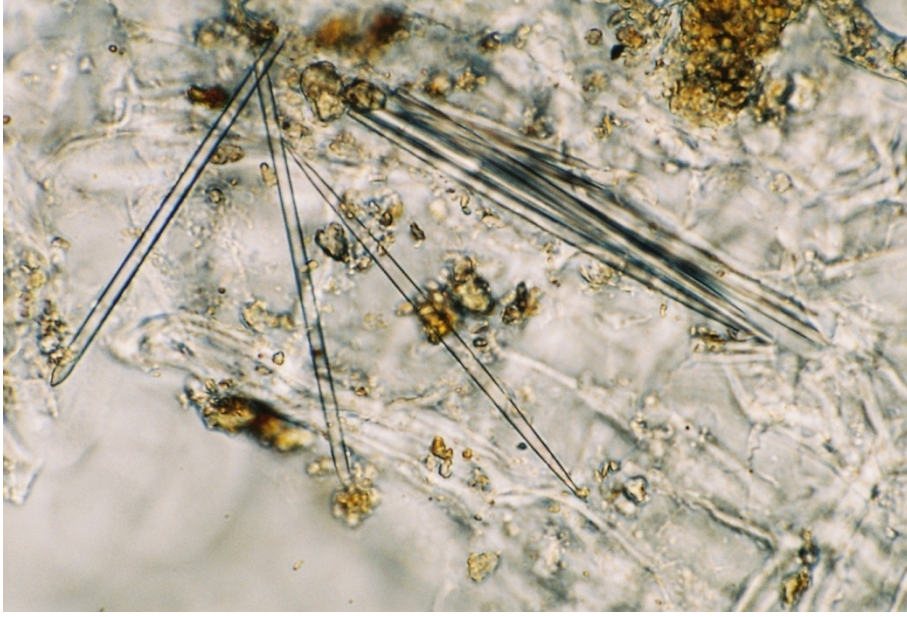
1.2 MİKROSKOBİK BULGULAR

1.2.1 GW-1_{TA} Kodlu Droğun Mikroskopik Olarak İncelenmesi

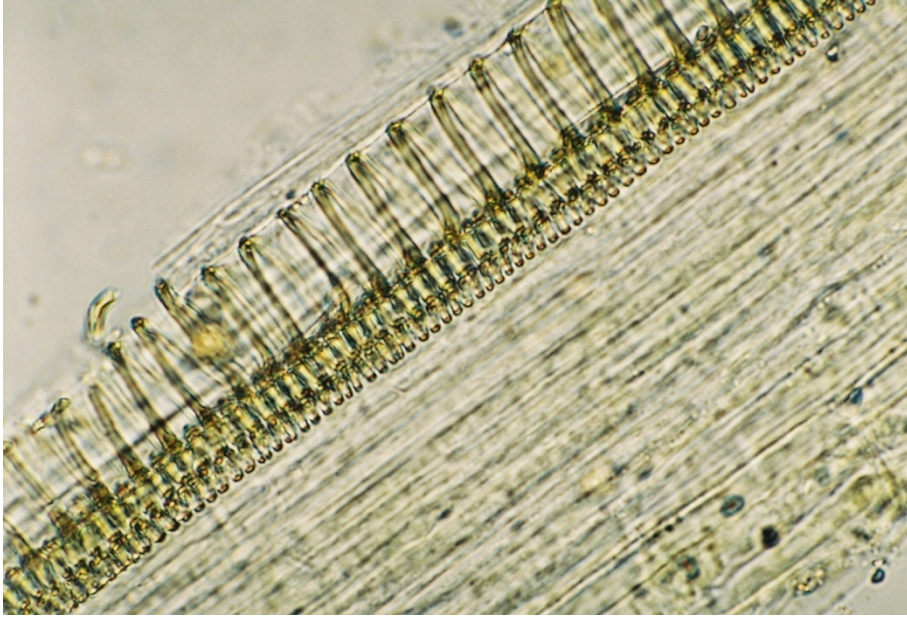
GW-1_{TA} kodlu toz droğu mikroskopik olarak incelendiğinde soğan yapraklarına ait parankimatik dokuların bol miktarda niğasta taşıdığı görölmüştür. Soğan yapraklarında aynı zamanda iletim demetlerine ve rafitlere rastlanmaktadır (Resim 29, 30, 31,).



Resim 29: Parankima Hücreleri ve Nięastalar



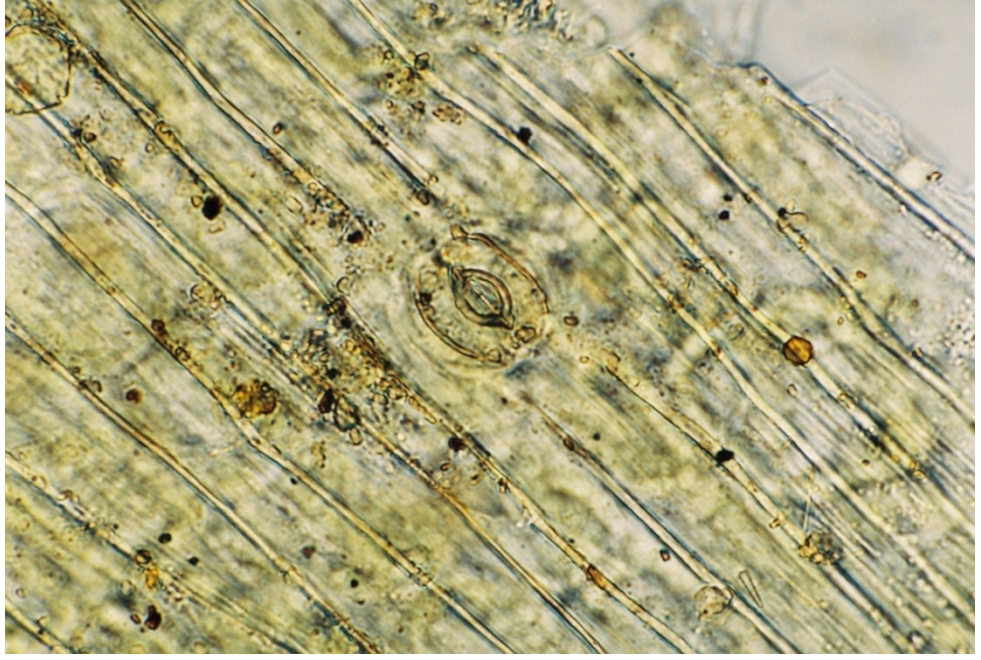
Resim 30 : Parankima Hücresi ve Rafit Demeti



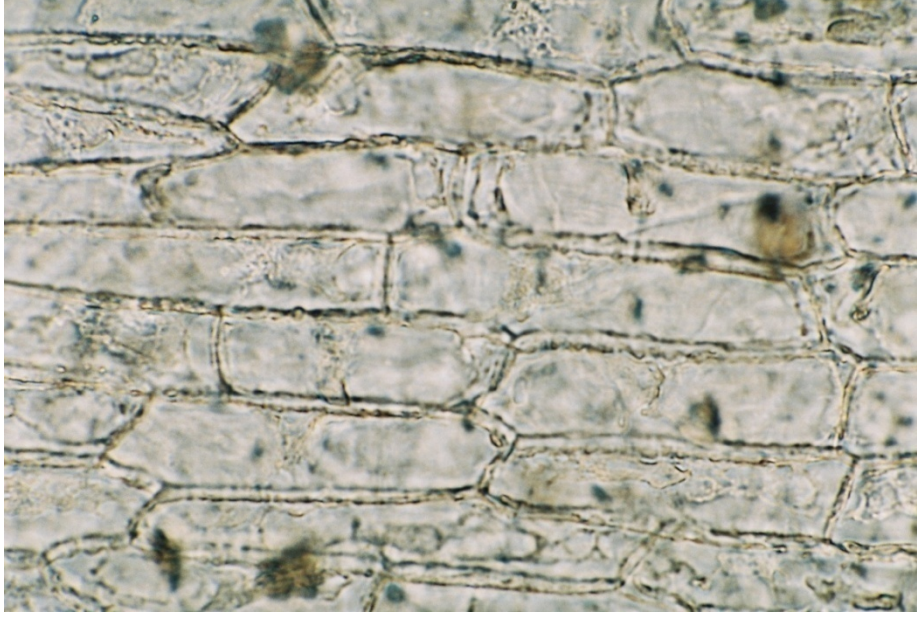
Resim 31 : İletim Demeti

1.2.2 GW-1TÜ Kodlu Droğun Mikroskopik Olarak İncelenmesi

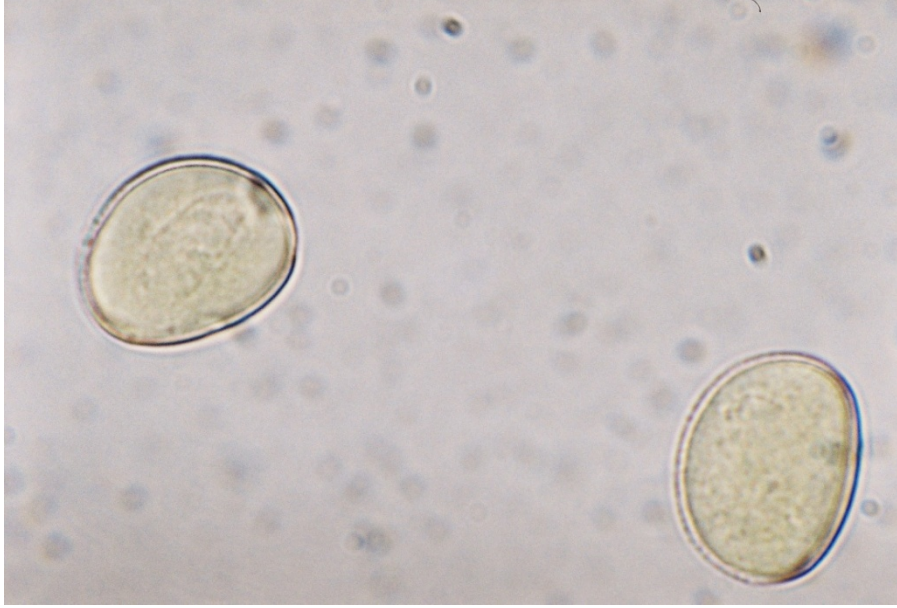
GW-1TÜ kodlu droğun mikroskopik olarak incelenmesinde yeşil renkli yaprak ve gövde parçalarına, stomalı ve stomasız dikdörtgenimsi epidermis hücrelerine, antere ait endotesyum parçalarına, rafit kristallerine ve oval şekilde, düz ekzin zarı bulunan polenlere rastlanmaktadır (Resim 32, 33, 34, 35, 36).



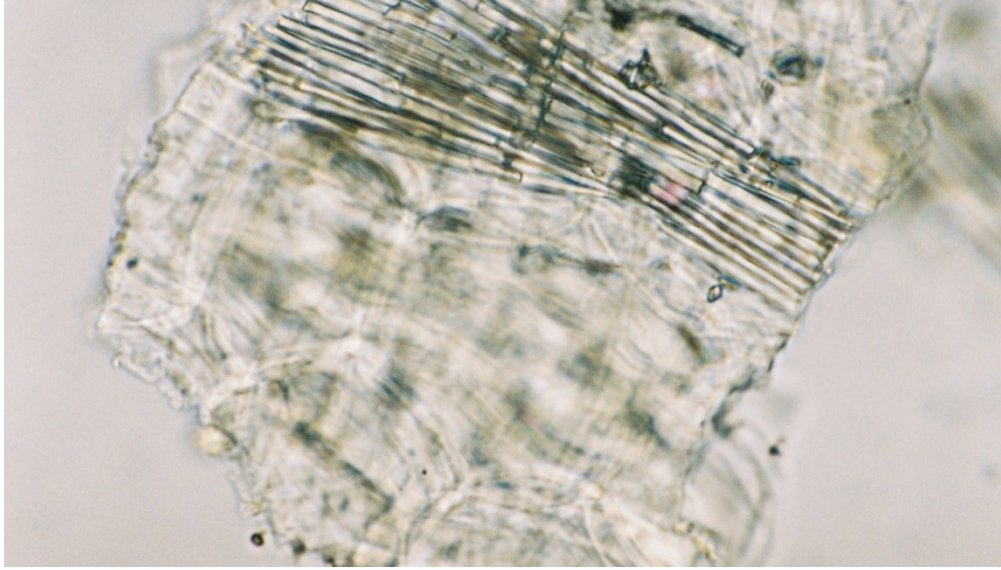
Resim 32: Stomalı Epidermis



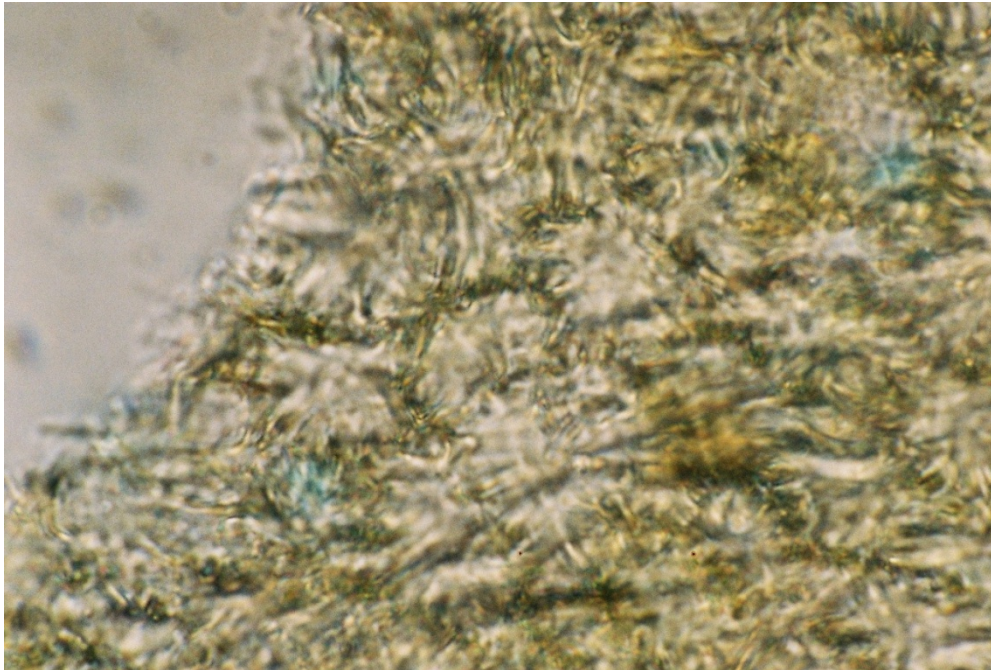
Resim 33: Stomasız Epidermis



Resim 34: Polen



Resim 35 : Rafit Kristalleri



Resim 36 : Anter Endotesyumu

1.3 KALİTE KONTROL VE MİKTAR TAYİNİ ÇALIŞMALARINA AİT BULGULAR

1.3.1 Nem Miktar Tayini

Avrupa Farmakopesi ve Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu Türk Farmakopesi'nde (11, 57) verilen yöntem kullanılarak GW-1_{TA}, GW-1_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-3_{TA}, GW-3_{TÜ} kodlu örneklerden ayrı ayrı olmak üzere 3 paralel deneme yapılmıştır. Bu denemeler sonucunda elde edilen sonuçlar aşağıda yer almaktadır (Tablo 4-9).

Tablo 4. GW-1_{TA} Örneğinde Yapılan Nem Miktar Tayini Sonuçları

Drog Mikatı (g)	% Nem Miktarı
1.0014	9.2700
1.0013	9.2500
1.0040	9.2700
Ortalama: % 9.2633	

Tablo 5. GW-1_{TÜ} Örneğinde Yapılan Nem Miktar Tayini Sonuçları

Drog Mikatı (g)	% Nem Miktarı
1.0003	9.3200
1.0013	9.3500
1.0014	9.3600
Ortalama: % 9.3433	

Tablo 6. GW-2_{TA} Örneğinde Yapılan Nem Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Nem Miktarı
1.0030	7.9361
1.0040	7.9192
1.0001	7.8486
Ortalama: % 7.9013	

Tablo 7. GW-2_{TÜ} Örneğinde Yapılan Nem Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Nem Miktarı
1.0014	7.9189
1.0013	7.8098
1.0040	8.0180
Ortalama: %7.9156	

Tablo 8. GW-3_{TA} Örneğinde Yapılan Nem Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Nem Miktarı
1.0003	8.4774
1.0000	8.4600
1.0003	8.4774
Ortalama: % 8.4716	

Tablo 9. GW-3_{TÜ} Örneğinde Yapılan Nem Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Nem Miktarı
1.0000	8.4600
1.0000	8.4400
1.0000	8.4900
Ortalama: % 8.463333	

1.3.2 Total Kül Miktar Tayini

Avrupa Farmakopesinde ve Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu Türk Farmakopesi'nde (11, 57) verilen yöntem kullanılarak GW-1_{TA}, GW-1_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-3_{TA}, GW-3_{TÜ} kodlu örneklerden ayrı ayrı olmak üzere 3 paralel deneme yapılmıştır. Bu denemeler sonucunda elde edilen sonuçlar aşağıda yer almaktadır.

Tablo 10. GW-1_{TA} Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Total Kül Miktarı
1.0000	8.8500
1.0000	8.9100
1.0000	8.8100
Ortalama: % 8.8566	

Tablo 11. GW-1_{TÜ} Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Total Kül Miktarı
1.0000	14.4200
1.0000	14.5100
1.0000	14.4500
Ortalama: %14.46	

Tablo 12. GW-2_{TA} Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Total Kül Miktarı
1.0000	10.1200
1.0000	10.2000
1.0000	10.1800
Ortalama: % 10.1667	

Tablo 13. GW-2_{TÜ} Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Total Kül Miktarı
1.0000	13.9900
1.0000	13.8600
1.0000	13.9100
Ortalama: % 13.9200	

Tablo 14. GW-3_{TA} Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Total Kül Miktarı
1.0000	6.9000
1.0000	6.9100
1.0000	7.0400
Ortalama: % 6.9500	

Tablo 15. GW-3_{TÜ} Örneğinde Yapılan Total Kül Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Total Kül Miktarı
1.0000	14.9200
1.0000	14.9800
1.0000	14.9400
Ortalama: % 14.9467	

1.3.3 Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktar Tayini

Avrupa Farmakopesinde ve Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu Türk Farmakopesi'nden yararlanılarak **(11, 57)** GW-1_{TA}, GW-1_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-3_{TA}, GW-3_{TÜ} kodlu örnekler üzerinde ayrı ayrı olmak üzere üç paralel deney yapıldı. Bu deneylerden elde edilen sonuçlar aşağıda yer almaktadır (Tablo 13-18).

Tablo 16. GW-1_{TA} Örneğinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktarı Tayin Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% HCl de Çözünmeyen Kül Miktarı
1.0523	1.1110
1.0231	1.1280
1.0342	1.0670
Ortalama: % 1.1020	

Tablo 17. GW-1_{TÜ} Örneğinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktarı Tayin Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% HCl de Çözünmeyen Kül Miktarı
1.0523	3.4600
1.0231	3.5520
1.0342	3.6820
Ortalama: % 3.5646	

Tablo 18. GW-2_{TA} Örneğinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktarı Tayin Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% HCl de Çözünmeyen Kül Miktarı
1.0523	4.4100
1.0231	4.6800
1.0342	4.6530
Ortalama: % 4.5810	

Tablo 19. GW-2_{TÜ} Örneğinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktarı Tayin Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% HCl de Çözünmeyen Kül Miktarı
1.0523	5.0200
1.0231	5.1540
1.0342	5.2130
Ortalama: % 5.129	

Tablo 20. GW-3_{TA} Örneğinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktarı Tayin Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% HCl de Çözünmeyen Kül Miktarı
1.0523	2.2300
1.0231	2.2450
1.0342	2.4350
Ortalama: % 2.3033	

Tablo 21. GW-3_{TÜ} Örneğinde Yapılan Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül Miktarı Tayin Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% HCl de Çözünmeyen Kül Miktarı
1.0523	1.8530
1.0231	1.7700
1.0342	1.5430
Ortalama: % 1.7220	

1.3.4 Sülfat Külü Miktar Tayini

Avrupa Farmakopesinde ve Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu Türk Farmakopesi'nde (11, 57) verilen yöntem kullanılarak GW-1_{TA}, GW-1_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-3_{TA}, GW-3_{TÜ} kodlu örneklerden ayrı ayrı olmak üzere 3 paralel deneme yapılmış ve bu denemeler sonucunda elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Tablo 22. GW-1_{TA} Örneğinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Sülfat Külü Miktarı
1.0000	13.4600
1.0000	13.6600
1.0000	13.5800
Ortalama: % 13.5667	

Tablo 23. GW-1_{TÜ} Örneğinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Sülfat Külü Miktarı
1.0000	17.8000
1.0000	17.9600
1.0000	18.0300
Ortalama: % 17.9300	

Tablo 24. GW-2_{TA} Örneğinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Sülfat Külü Miktarı
1.0000	12.7000
1.0000	12.7200
1.0000	12.7800
Ortalama: % 12.7333	

Tablo 25. GW-2_{TÜ} Örneğinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Sülfat Külü Miktarı
1.0000	17.4700
1.0000	17.5500
1.0000	17.3100
Ortalama: % 17.4433	

Tablo 26. GW-3_{TA} Örneğinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Sülfat Külü Miktarı
1.0000	9.7400
1.0000	9.7300
1.0000	9.7600
Ortalama: % 9.7433	

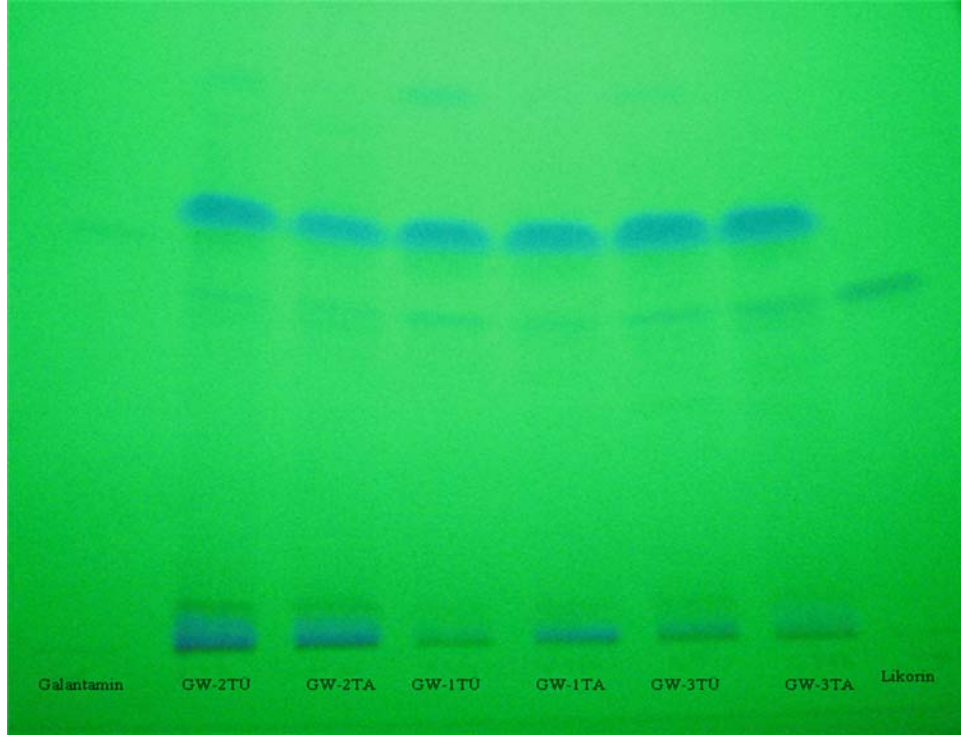
Tablo 27. GW-3_{TÜ} Örneğinde Yapılan Sülfat Külü Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Sülfat Külü Miktarı
1.0000	11.2500
1.0000	11.1700
1.0000	11.1500
Ortalama: % 11.1900	

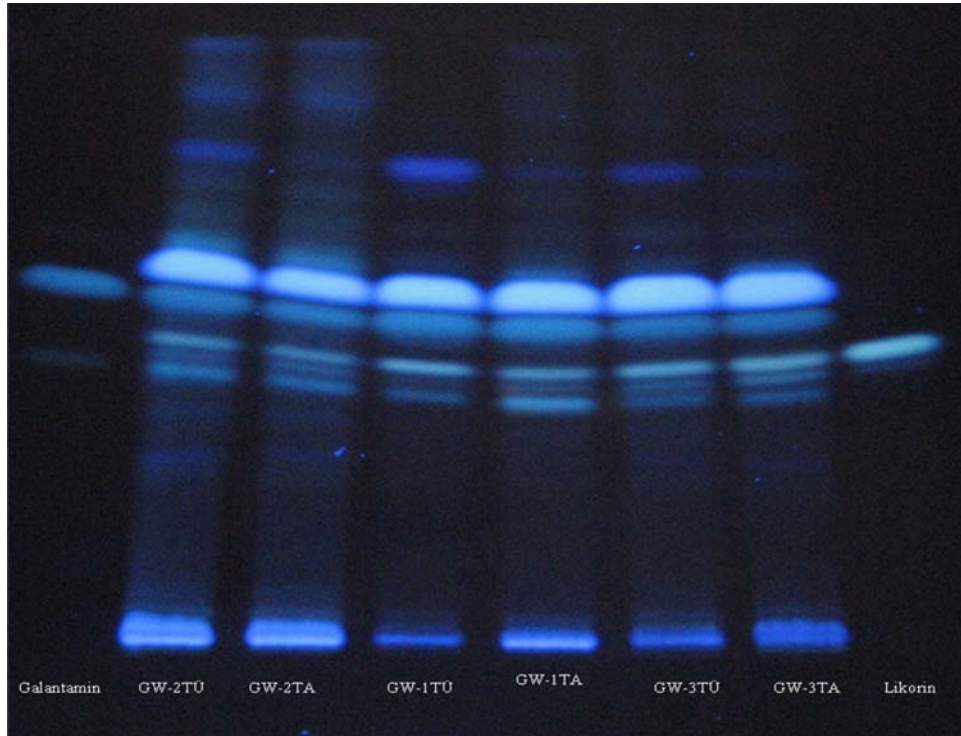
1.3.5 Droğların İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.) ile Saflık ve Kalite

Kontrolüne Ait Bulgular

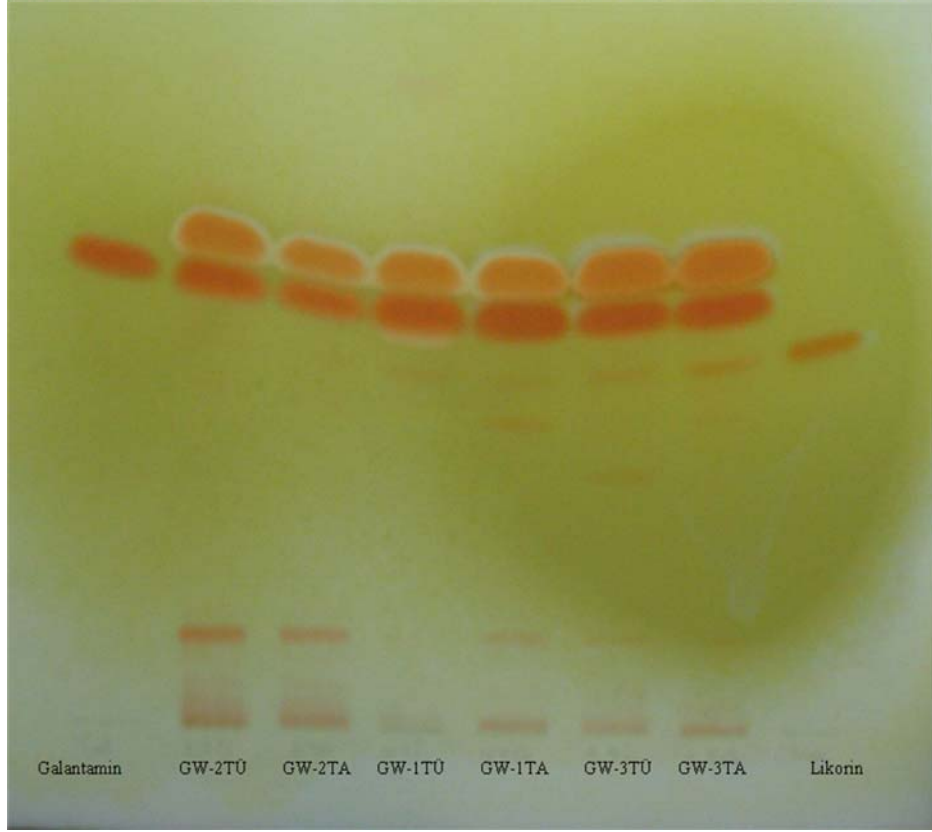
Benzen-kloroform-metanol-amonyum hidroksit (8 : 9 : 3 : 2 damla) **(80)** çözücü sistemi ve 0.25 mm kalınlığında 20×20 cm boyutlarındaki Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck 5715) hazır kromatografi plağı kullanılarak yapılan kromatografik çalışmalarda start çizgisinden itibaren, çözücü 17 cm yükselecek şekilde 1 kez develop edilmiş kromatografi plağının, 254 ve 366 nm dalga boylarındaki UV ışık altında çekilen fotoğrafları ve Dragendorff reaktifi püskürtüldükten sonra çekilen fotoğrafı sayfa 79-80de görülmektedir.



Resim 37: Galantamin ve Likorin Teşhisi İçin 254 nm Dalga Boyundaki UV Işık Altında Çekilen Fotoğraf



Resim 38: Galantamin ve Likorin Teşhisi İçin 366 nm Dalga Boyundaki UV Işık Altında Çekilen Fotoğraf



Resim 39 : Galantamin ve Likorin Teşhisi İçin Dragendorff Püskürtüldükten
Sonra Çekilen Fotoğraf

1.3.6 Total Alkaloit Miktar Tayinine Ait Bulgular

Daha önce çalışma grubumuz tarafından Avrupa Farmakopesi'nde (11, 57) yer alan drog monografilerinden yararlanarak geliştirilmiş yöntem kullanılmıştır.

Yapılan çalışmalarda GW-1_{TA}, GW-1_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-3_{TA}, GW-3_{TÜ} kodlu örneklerden ayrı ayrı olmak üzere 3 paralel deneme yapıldı. Sonuçlar kuru drog ve galantamin üzerinden yüzde olarak hesaplanmak suretiyle verilmiştir .

Tablo 28. GW-1_{TA} Örneğine Ait Total Alkaloit Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Total Alkaloit Miktarı
5.5000	0.4180
5.5000	0.4090
5.5000	0.4090
Ortalama: % 0.4120	

Tablo 29. GW-1_{TÜ} Örneğine Ait Total Alkaloit Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Total Alkaloit Miktarı
5.5000	0.5060
5.5000	0.4960
5.5000	0.4960
Ortalama: % 0.4993	

Tablo 30. GW-2_{TA} Örneğine Ait Total Alkaloit Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	%Total Alkaloit Miktarı
6.0000	0.2140
6.0000	0.2057
6.0000	0.1970
Ortalama: % 0.2056	

Tablo 31. GW-2_{TÜ} Örneğine Ait Total Alkaloit Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Total Alkaloit Miktarı
5.0000	0.3430
5.0000	0.3530
5.0000	0.3530
Ortalama: % 0.3497	

Tablo 32. GW-3_{TA} Örneğine Ait Total Alkaloit Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Total Alkaloit Miktarı
5.5000	0.2530
5.5000	0.2530
5.5000	0.2430
Ortalama: % 0.2497	

Tablo 33. GW-3_{TÜ} Örneğine Ait Total Alkaloit Miktar Tayini Sonuçları

Drog Miktarı (g)	% Total Alkaloit miktarı
5.5000	0.2440
5.5000	0.2440
5.5000	0.2540
Ortalama: % 0.2473	

1.3.7 Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi ile Likorin ve Galantamin

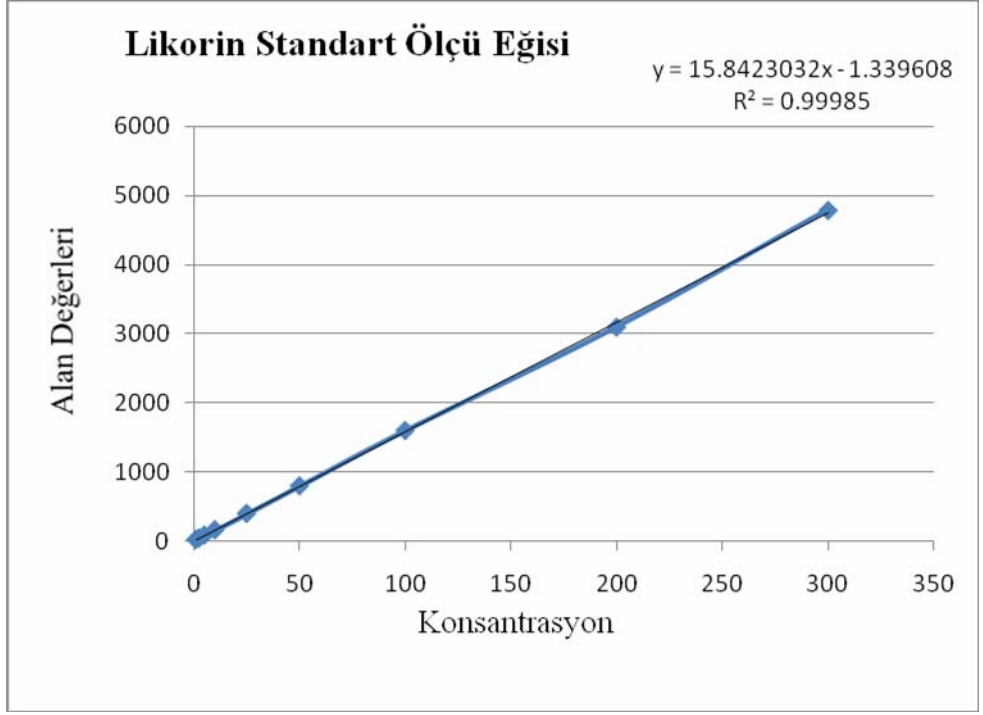
Miktar Tayini

1.3.7.1 Likorin Ölçü Eğrisinin Hazırlanması

Likorin miktar tayininde gerekli olan ölçü eğrisinin hazırlanması için uygulanan likorin konsantrasyonları ve okunan alan değerleri tablo 34 de, likorin konsantrasyon ve alan değerleri dikkate alarak hazırlanan regresyon denklemi şekil 1 de görülmektedir.

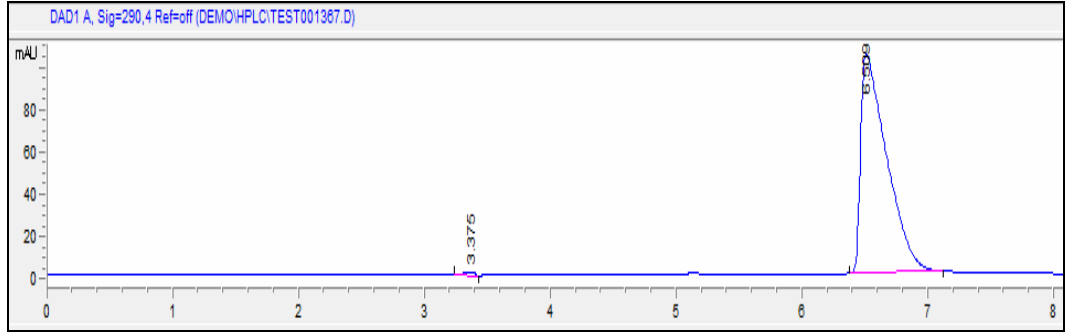
Tablo 34. Uygulanan Likorin Konsantrasyonuna Karşı Okunan Alan Değerleri

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Okunan Alan Değerleri
1	17.00435
2.5	38.69999
5	80.78993
10	157.5968
25	394.9087
50	796.8376
100	1599.577
200	3097.867
300	4790.855

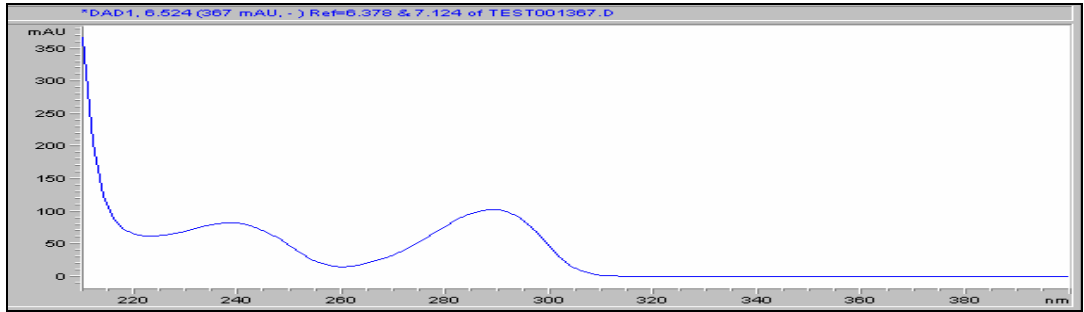


Şekil 1 : Likörin Standart Ölçü Eğisi Regresyon Denklemi

Standart olarak kullanılan likörin kromatogramı ve UV spektrumu şekil 2 ve şekil 3 de yer almaktadır.



Şekil 2 : Standart Likörin HPLC Kromatogramı Rt=6.709



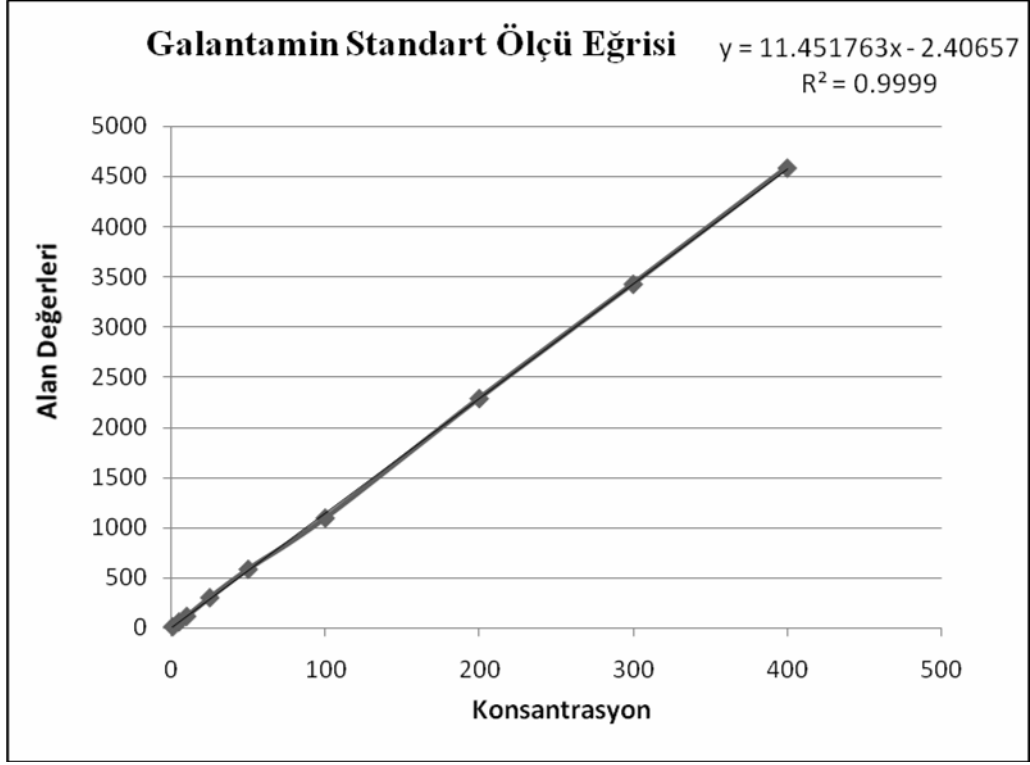
Şekil 3 : Standart Olarak Kullanılan Likörin UV spektrumu

1.3.7.2 Galantamin Ölçü Eğrisinin Hazırlanması

Galantamin ölçü eğrisi hazırlanması için uygulanan galantamin konsantrasyonları ve okunan alan değerleri tablo 35 de ve galantamin konsantrasyon ve alan değerleri dikkate alınarak hazırlanan regresyon denklemi şekil 4 de görülmektedir.

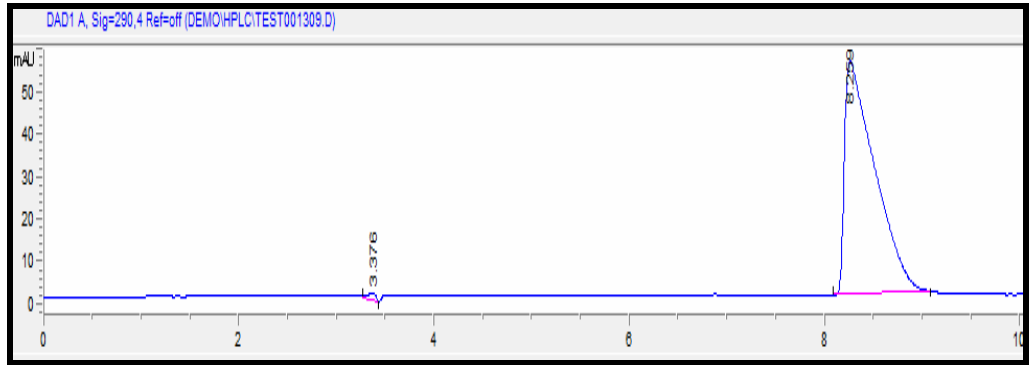
Tablo 35. Uygulanan Galantamin Konsantrasyonuna Karşı Okunan Alan Değerleri

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	Okunan Alan Değerleri
1	11.25833
5	58.2697
10	114.4616
25	300.4419
50	584.3733
100	1094.764
200	2288.154
300	3430.1
400	4589.541

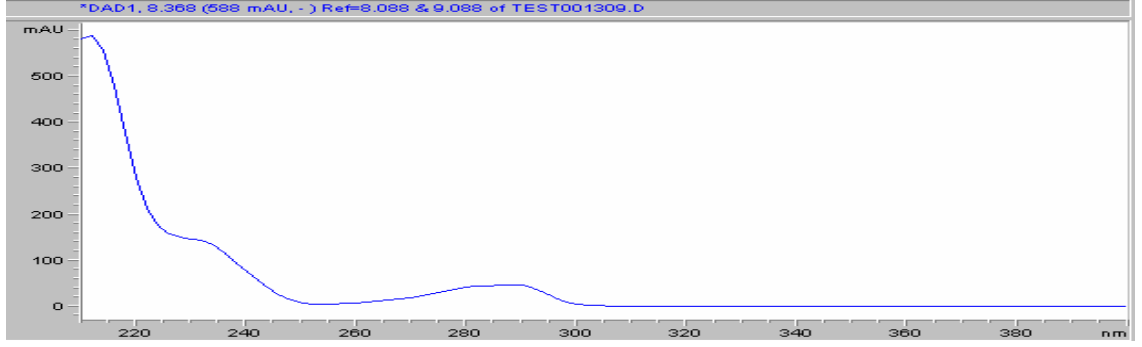


Şekil 4 : Galantamin Standart Ölçü Eğrisi ve Regresyon Denklemi

Standart olarak kullanılan galantamin kromatogramı ve UV spektrumu şekil 5 ve şekil 6 da yer almaktadır.



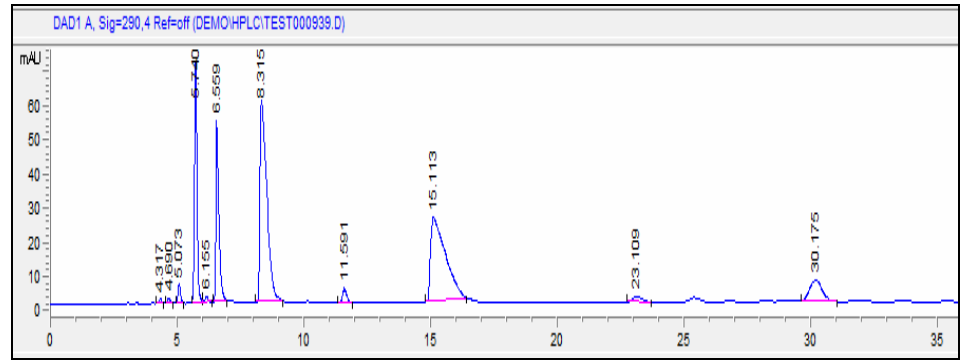
Şekil 5 : Standart Galantamin HPLC Kromatogramı Rt=8.20



Şekil 6 : Standart Olarak Kullanılan Galantamin UV spektrumu

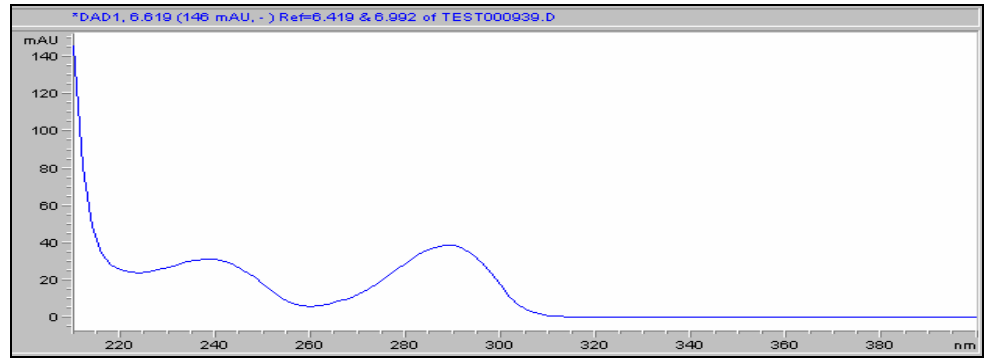
HPLC ile miktar tayini çalışmalarında dedektör olarak DAD (Diode Array Detector) kullanılmıştır. Standart likörün ve galantamin ile ekstrede teşhis edilen likörün ve galantaminin UV spektrumları karşılaştırıldığında, 1000 üzerinden 999 uyum tespit edilmiştir GW-1_{TA}, GW-1_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-3_{TA}, GW-3_{TÜ} GW-4_{TA}, GW-4_{TÜ}, GW-5_{TA}, GW-5_{TÜ}, GW-6_{TA}, GW-6_{TÜ} GW-7_{TA}, GW-7_{TÜ}, GW-8_{TA}, GW-8_{TÜ}, kodlu ekstrelerin HPLC kromatogramları ve UV spektrumları şekil (7-55) de görülmektedir.

1.3.7.3 GW-1_{TA} Ekstresine Ait Şekiller



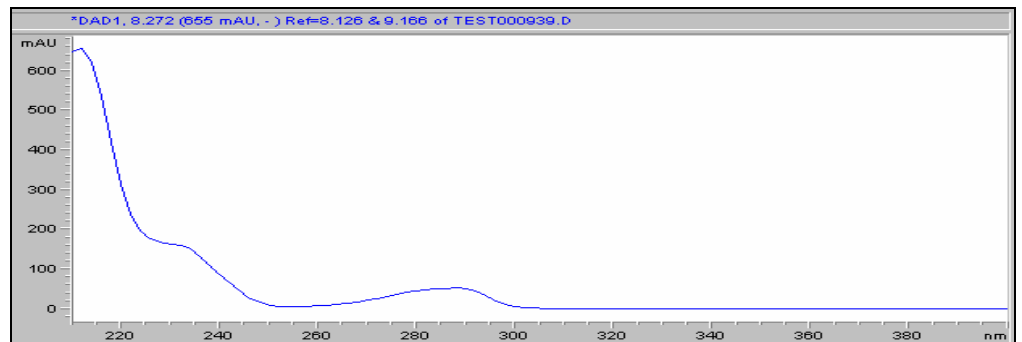
Şekil 7 : GW-1_{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin $R_T=6.563$ Galantamin $R_T=8.323$)



Şekil 8 : GW-1_{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

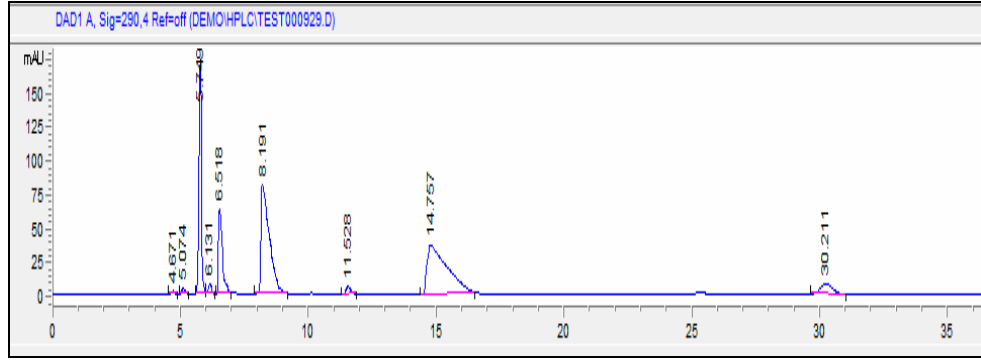
($R_T=6.518$ Standart Likorin ile Uyumu=999.374)



Şekil 9 : GW-1_{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

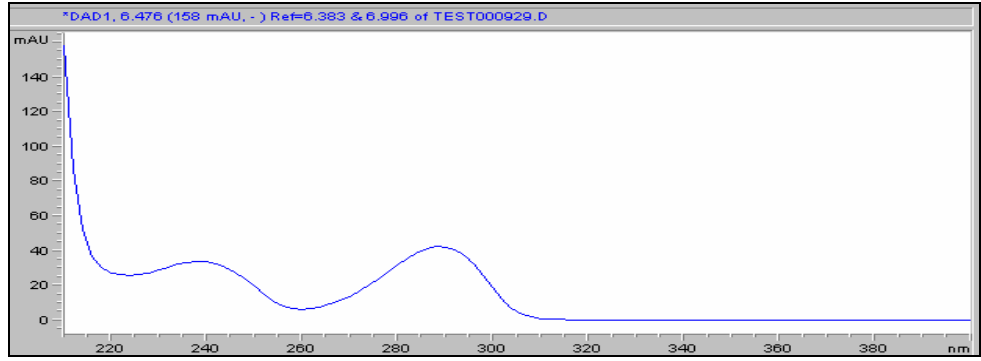
($R_T=8.323$ Standart Galantamin ile Uyumu=999.938)

1.3.7.4 GW- 1_{Tü} Ekstresine Ait Şekiller



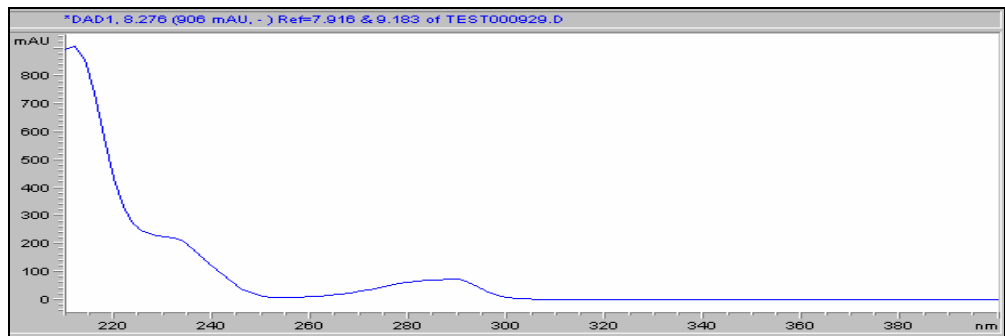
Şekil10 : GW- 1_{Tü} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin $R_T=6.518$ Galantamin $R_T=8.191$)



Şekil11: GW-1_{Tü} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

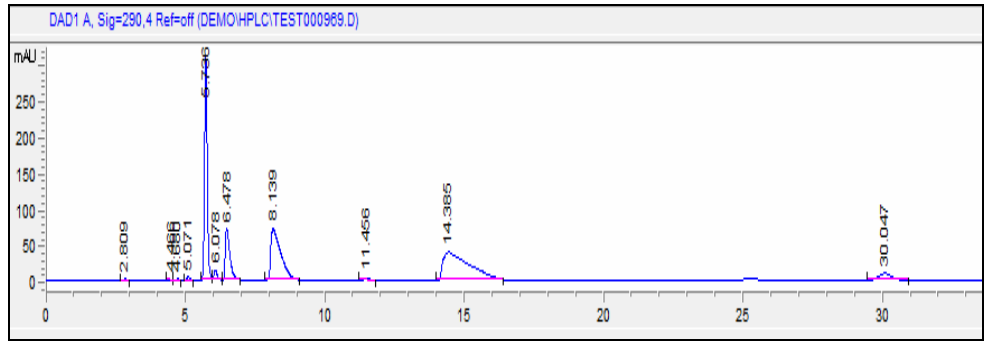
($R_T=6.518$ Standart Likorin ile Uyumu=999.896)



Şekil 12 : GW-1_{Tü} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

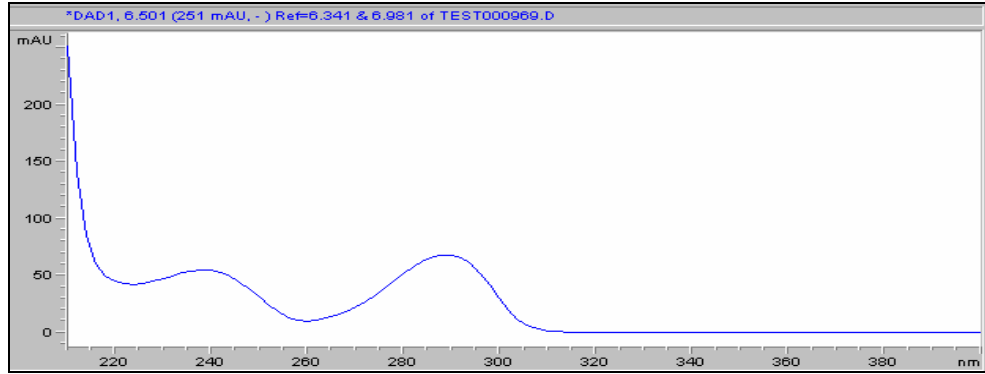
($R_T=8.191$ Standart Galantamin ile Uyumu=999.899)

1.3.7.5 GW-2_{TA} Ekstresine Ait Şekiller



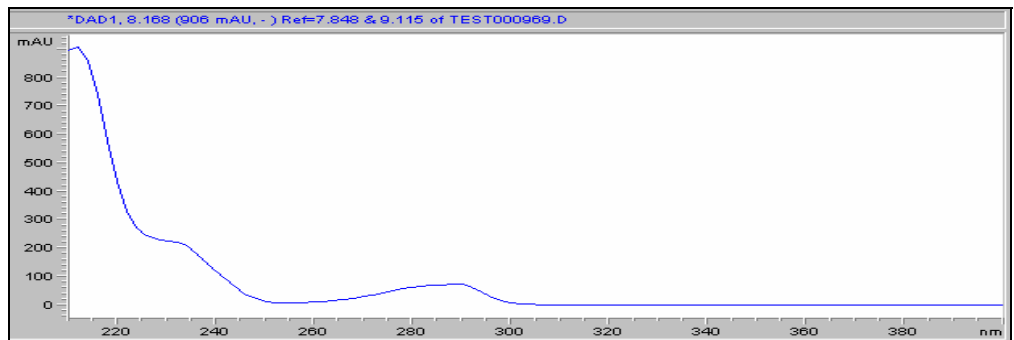
Şekil 13 : GW- 2_{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=6.478 Galantamin R_T=8.139)



Şekil 14 : GW-2_{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

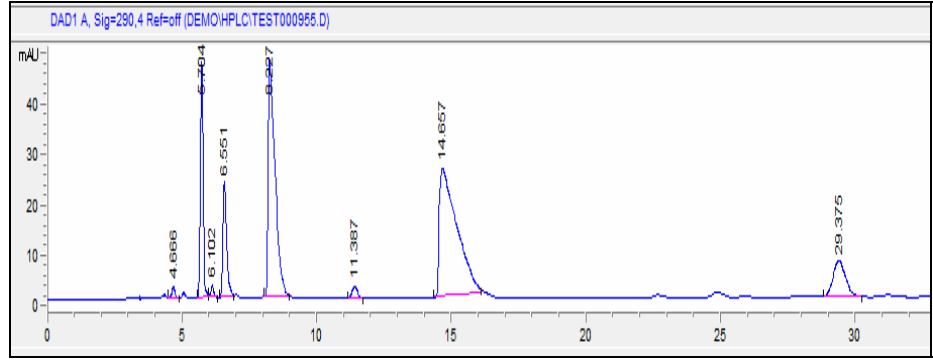
(R_T=6.478 Standart Likorin ile Uyumu=999.968)



Şekil 15: GW-2_{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

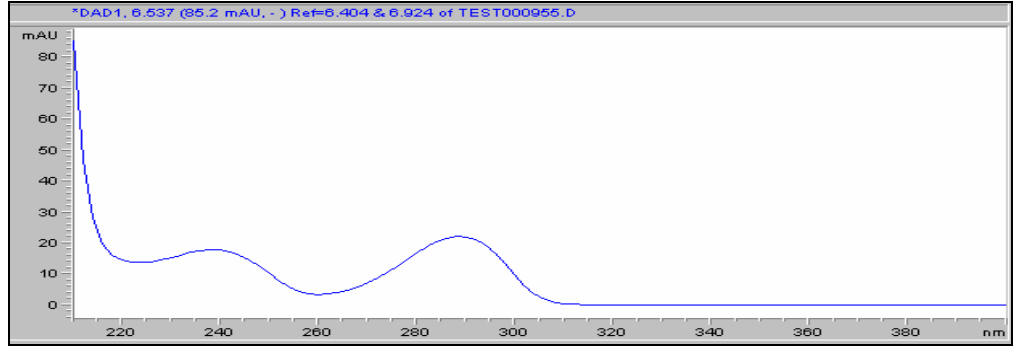
(R_T=8.139 Standart Galantamin ile Uyumu=999.988)

1.3.7.6 GW-2_{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller



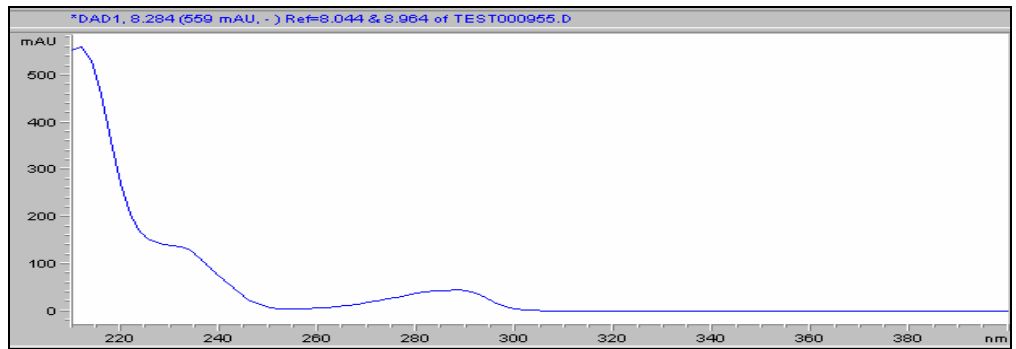
Şekil16 : GW- 2_{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=6.551 Galantamin R_T=8.227)



Şekil 17 : GW-2_{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

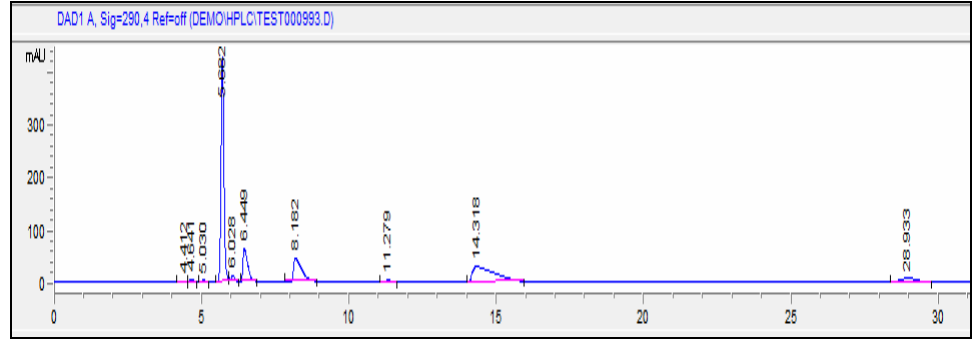
(R_T=6.551 Standart Likorin ile Uyumu=999.898)



Şekil 18 : GW-2_{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

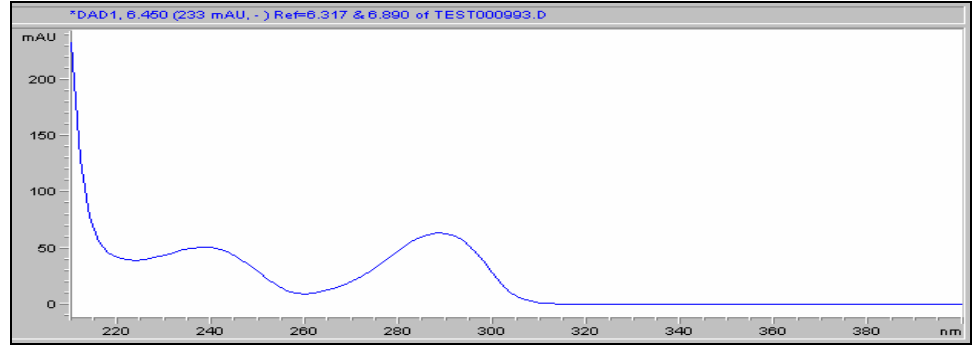
(R_T=8.227 Galantamin ile Uyumu=999.993)

1.3.7.7 GW-3_{TA} Ekstresine Ait Şekiller



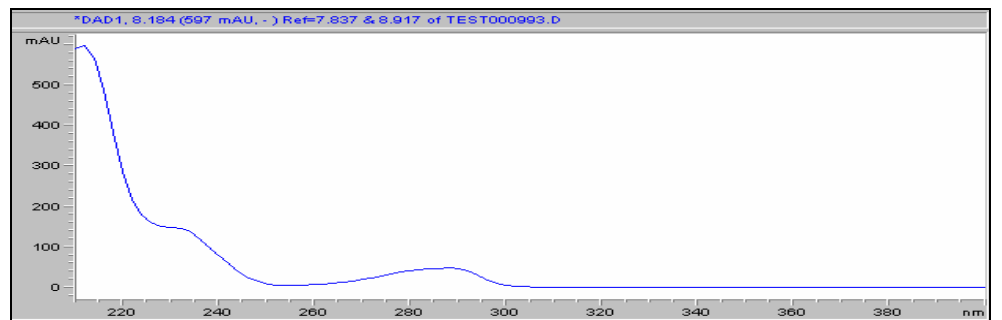
Şekil 19 : GW- 3_{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=6.449 Galantamin R_T=8.182)



Şekil 20 : GW-3_{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

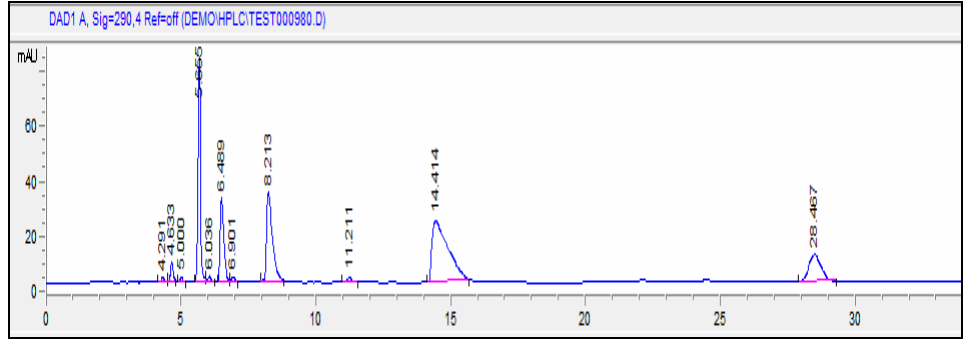
(R_T=6.449 Standart Likorin ile Uyumu=999.875)



Şekil 21 : GW-3_{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

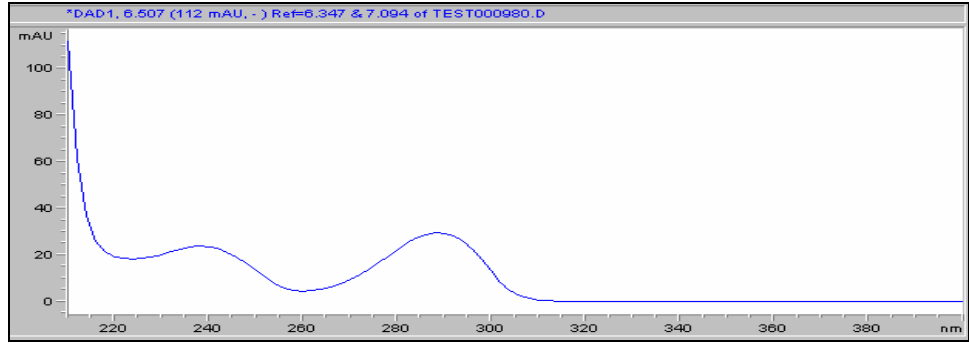
(R_T=8.182 Standart Galantamin ile Uyumu=999.977)

1.3.7.8 GW-3_{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller



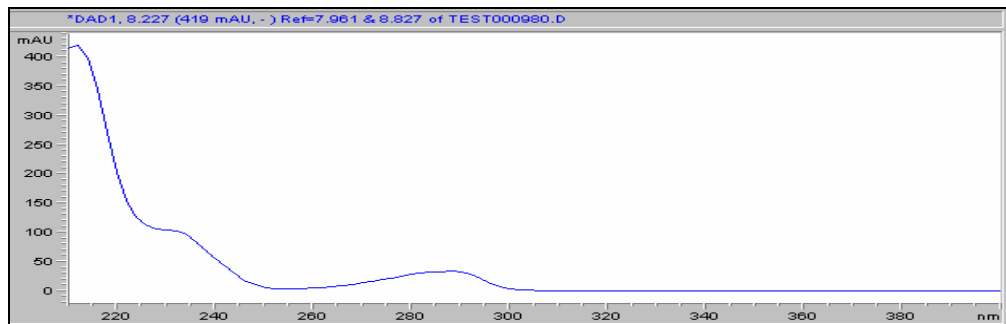
Şekil 22 : GW- 3_{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=6.489 Galantamin R_T=8.213)



Şekil 23 : GW-3_{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

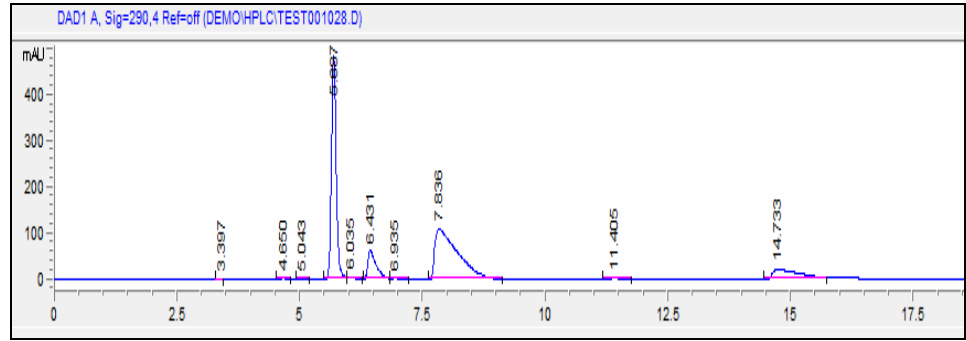
(R_T=6.489 Standart Likorin ile Uyumu=999.988)



Şekil 24 : GW-3_{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

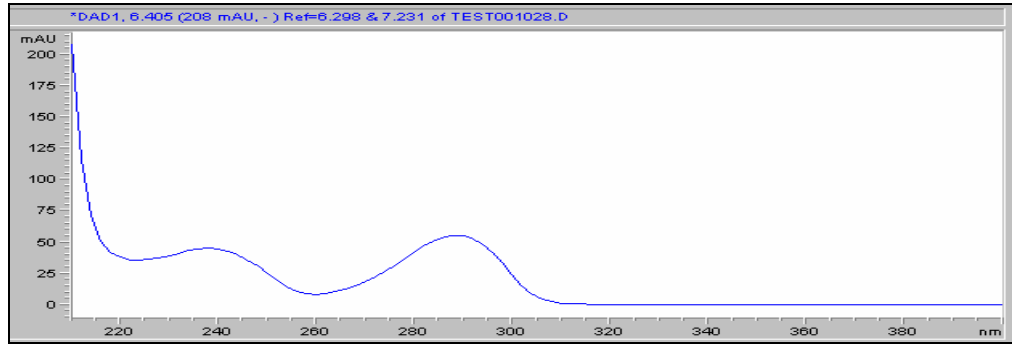
(R_T=8.213 Standart Galantamin ile Uyumu=999.998)

1.3.7.9 GW-4_{TA} Ekstresine Ait Şekiller



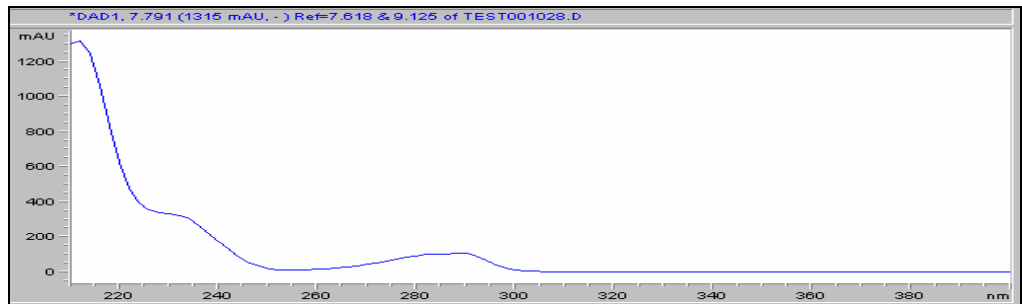
Şekil 25 : GW- 4_{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=6.431 Galantamin R_T=7.836)



Şekil 26: GW-4_{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

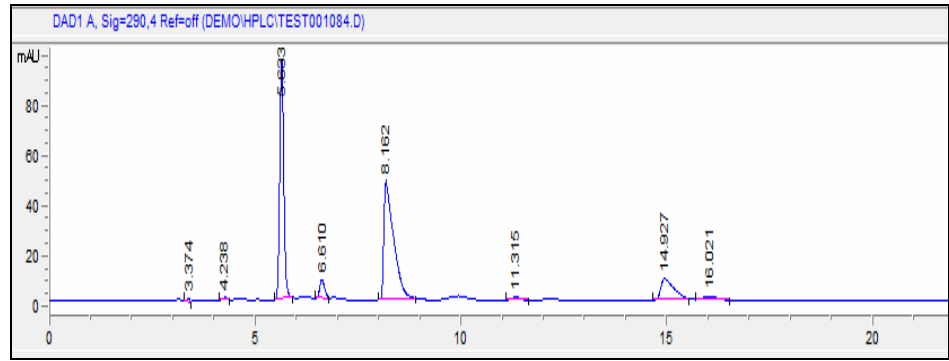
(R_T=6.431 Standart Likorin ile Uyumu=999.879)



Şekil 27 : GW-4_{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

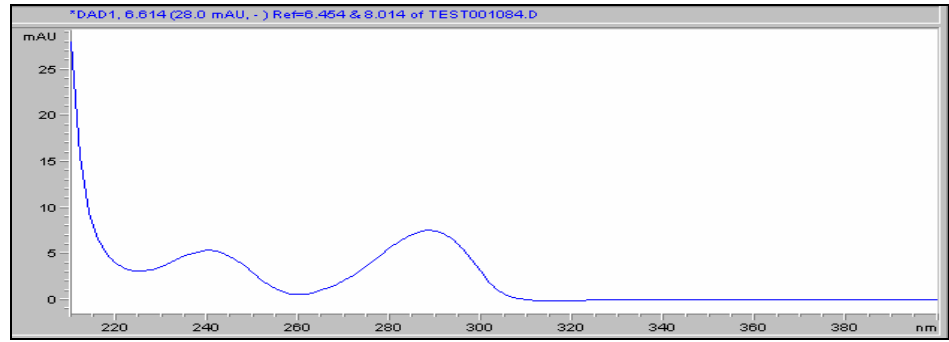
(R_T=7.836 Standart Galantamin ile Uyumu=999.991)

1.3.7.10 GW-4_{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller



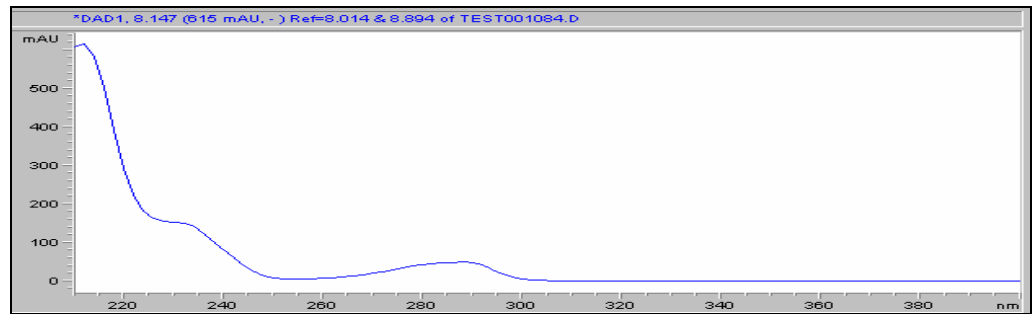
Şekil 29 : GW- 4_{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=6.610 Galantamin R_T=8.162)



Şekil 30 : GW-4_{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

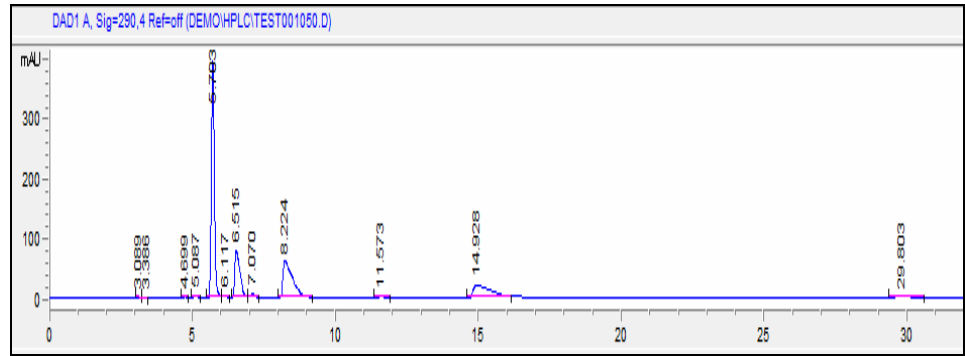
(R_T=6.610 Standart Likorin ile Uyumu=999.785)



Şekil 31 : GW-4_{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

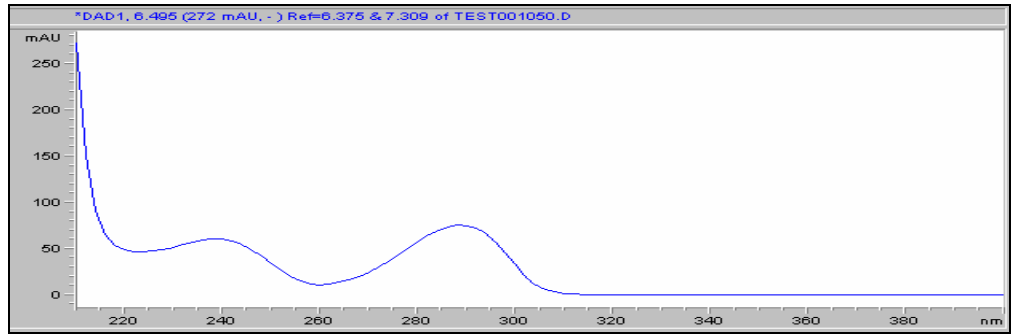
(R_T=8.162 Standart Galantamin ile Uyumu=999.692)

1.3.7.11 GW-5_{TA} Ekstresine Ait Şekiller



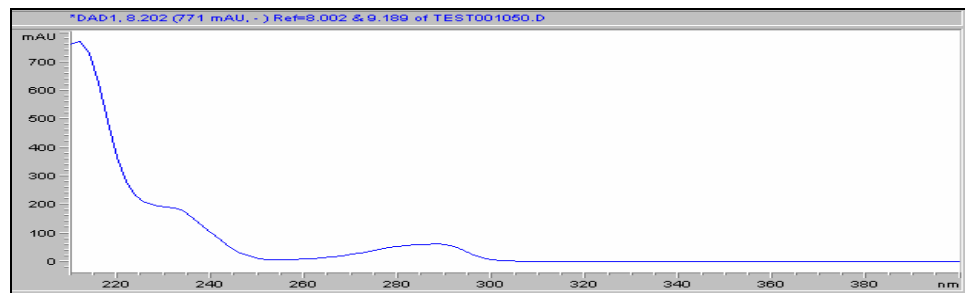
Şekil 32 : GW- 5_{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=6.515 Galantamin R_T=8.224)



Şekil 33 : GW-5_{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

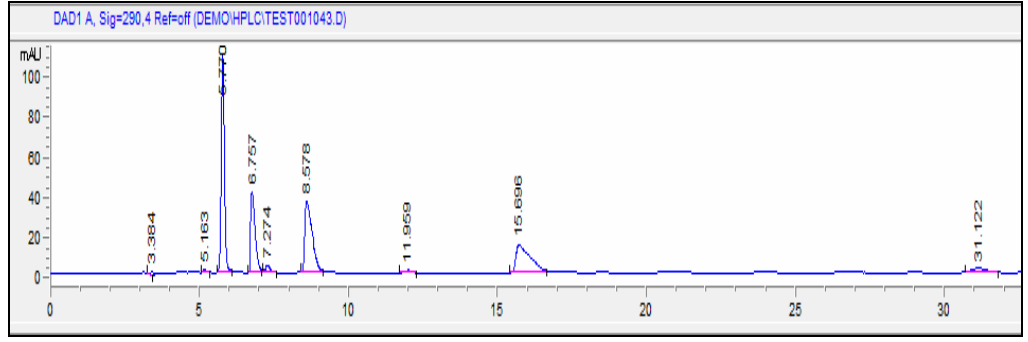
(R_T=6.515 Standart Likorin ile Uyumu=999.887)



Şekil 34 : GW-5_{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

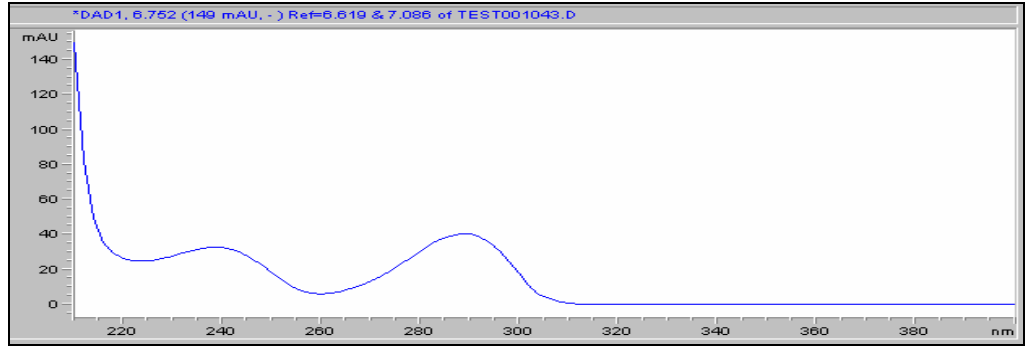
(R_T=8.224 Standart Galantamin ile Uyumu=999.996)

1.3.7.12 GW-5_{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller



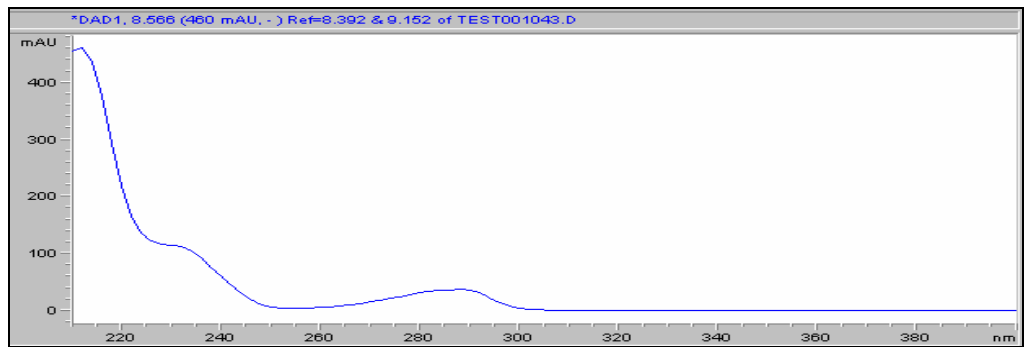
Şekil 35 : GW- 5_{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=6.757 Galantamin R_T=8.578)



Şekil 36 :GW-5_{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

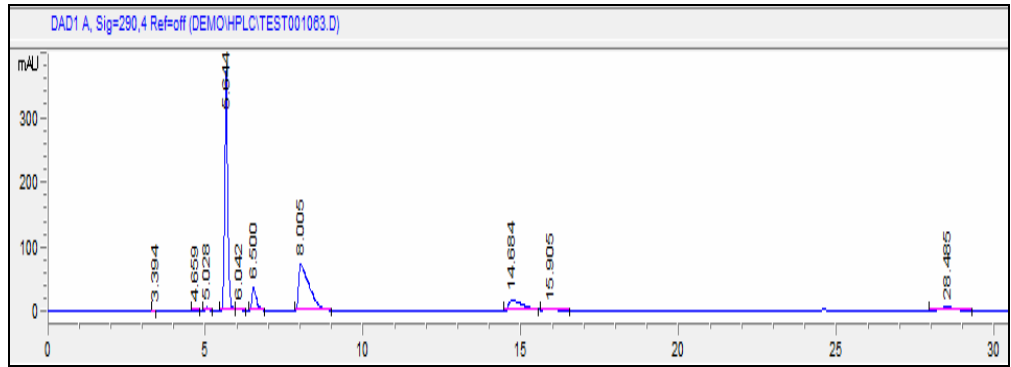
(R_T=6.757 Standart Likorin ile Uyumu=999.889)



Şekil 37 : GW-5_{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

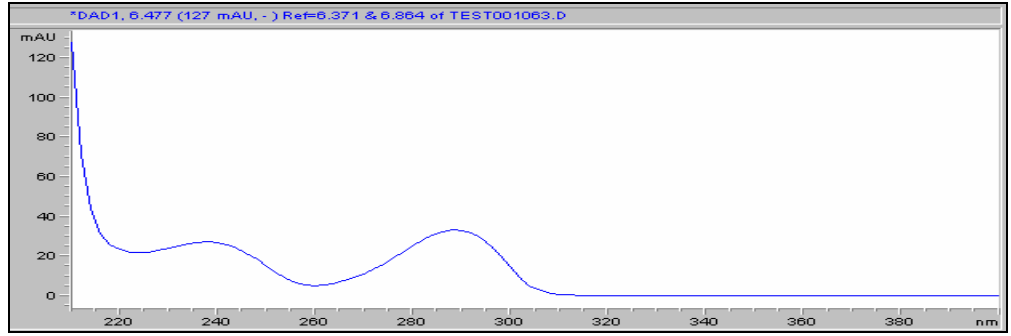
(R_T=8.578 Standart Galantamin ile Uyumu=999.998)

1.3.7.13 GW-6_{TA} Ekstresine Ait Şekiller



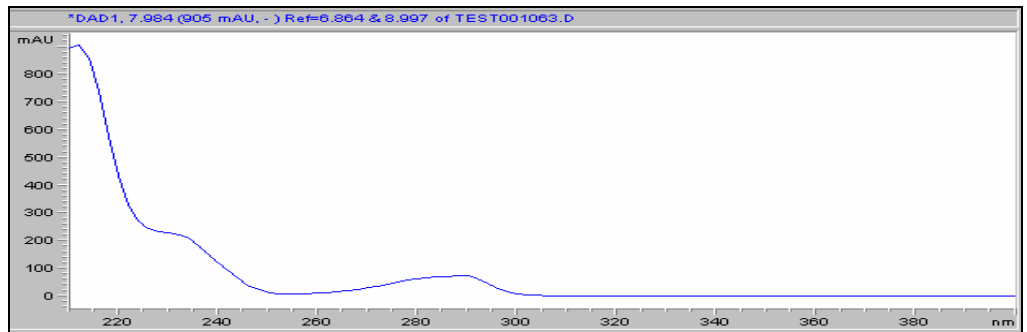
Şekil 38 : GW- 6_{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=6.500 Galantamin R_T=8.005)



Şekil 39 : GW-6_{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

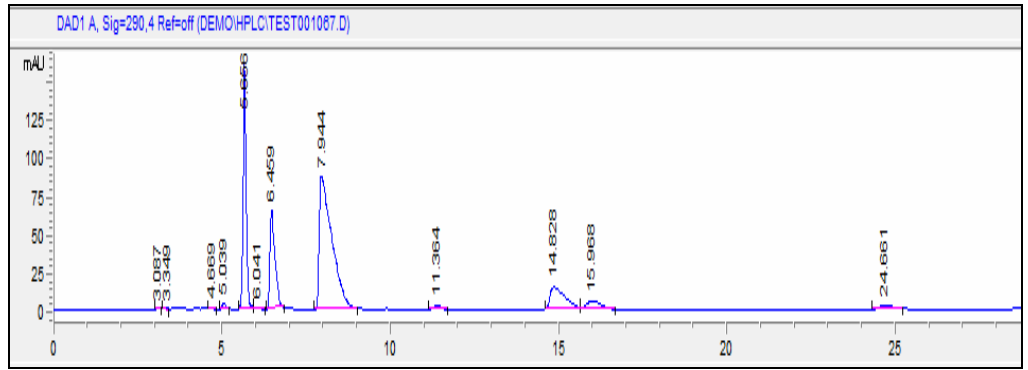
(R_T=6.500 Standart Likorin ile Uyumu=999.323)



Şekil 40 :GW-6_{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

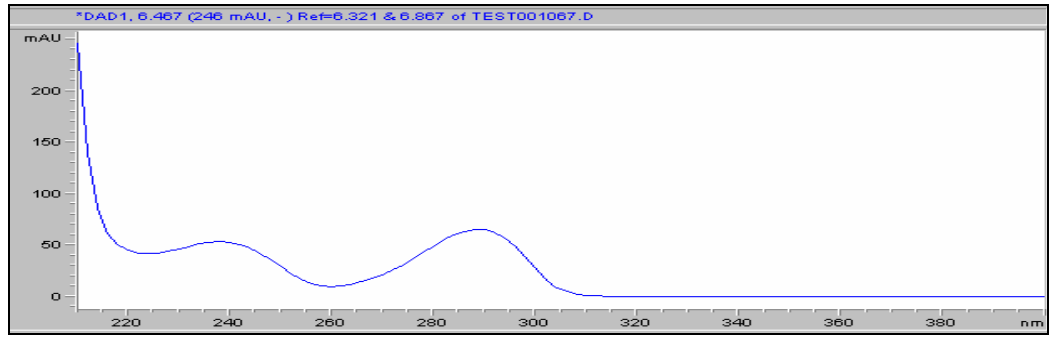
(R_T=8.005 Standart Galantamin ile Uyumu=999.645)

1.3.7.14 GW-6_{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller



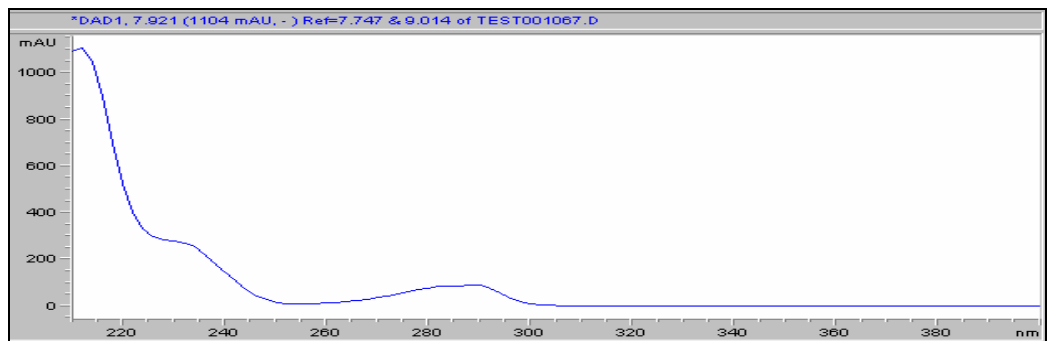
Şekil 41 : GW- 6_{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=6.459 Galantamin R_T=7.944)



Şekil 42 : GW-6_{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

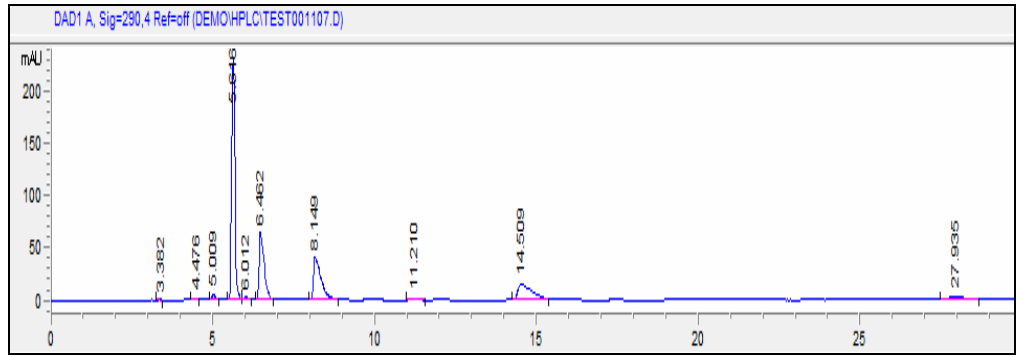
(R_T=6.459 Standart Likorin ile Uyumu=999.881)



Şekil 43 : GW-6_{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

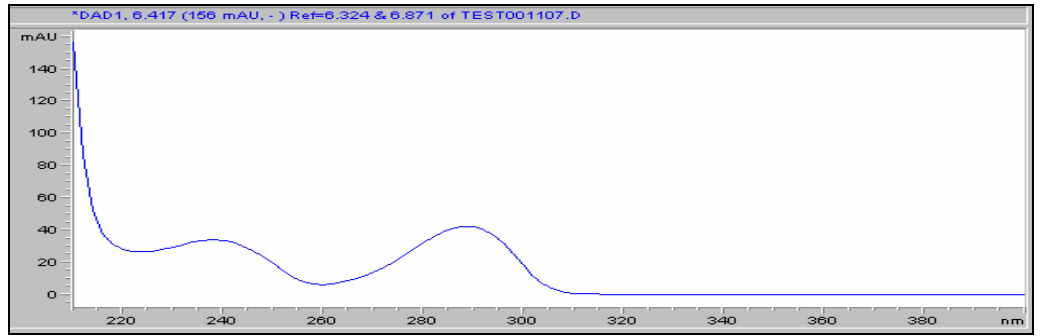
(R_T=7.944 Standart Galantamin ile Uyumu=999.746)

1.3.7.15 GW-7_{TA} Ekstresine Ait Şekiller



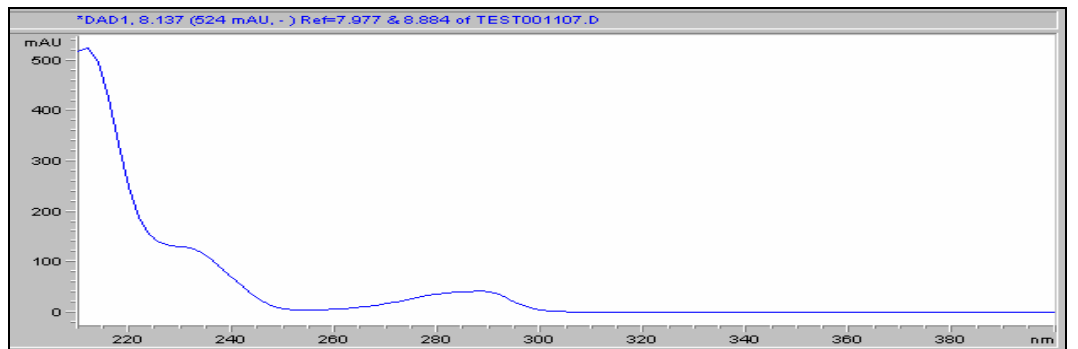
Şekil 44 : GW- 7_{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=6.462 Galantamin R_T=8.149)



Şekil 45 : GW-7_{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

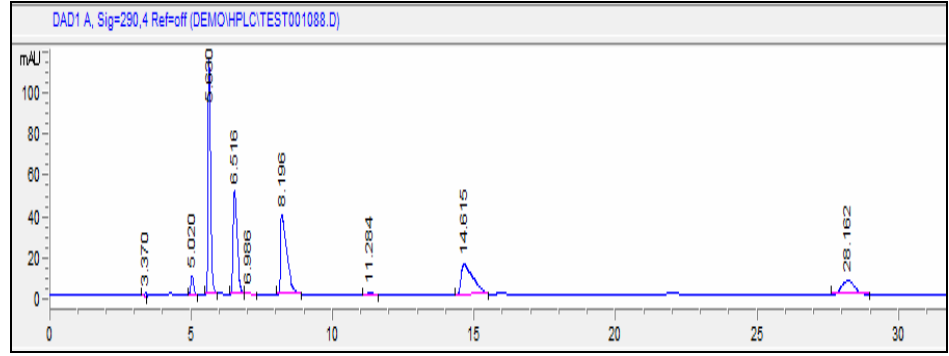
(R_T=6.462Standart Likorin ile Uyumu=999.979)



Şekil 46 : GW-7_{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

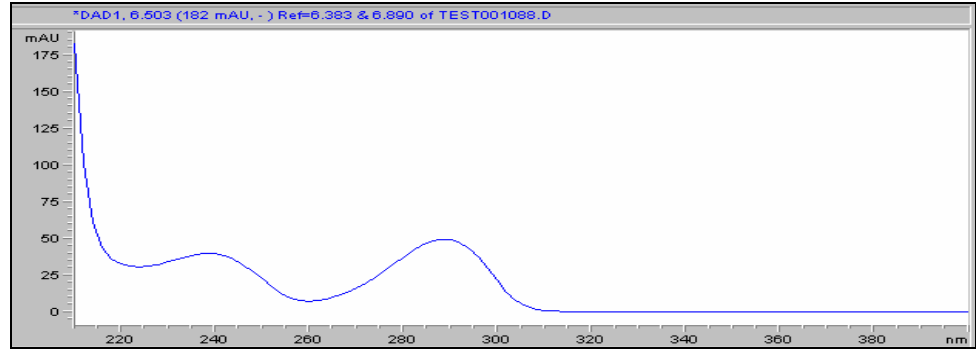
(R_T=8.149 Standart Galantamin ile Uyumu=999.998)

1.3.7.16 GW-7_{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller



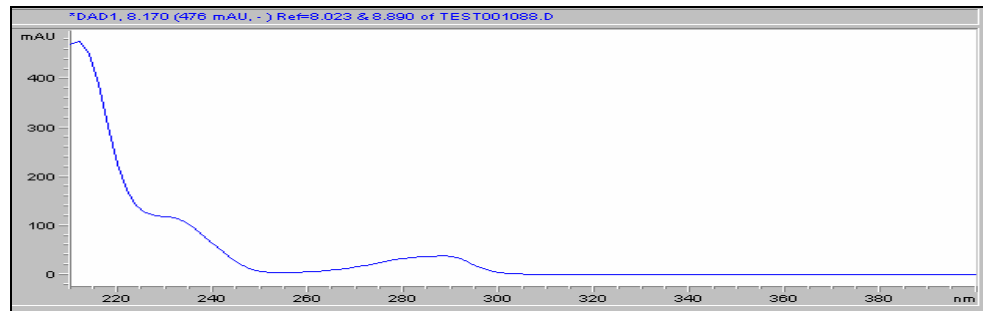
Şekil 47 : GW- 7_{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=6.518 Galantamin R_T=8.196)



Şekil 48 : GW-7_{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

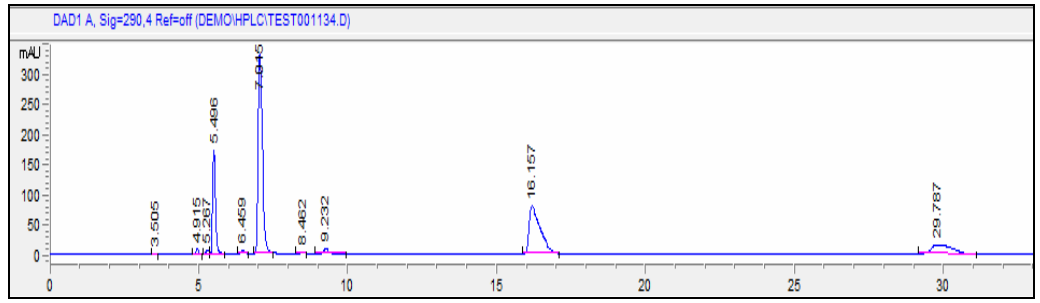
(R_T=6.518 Standart Likorin ile Uyumu=999.888)



Şekil 49 : GW-7_{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

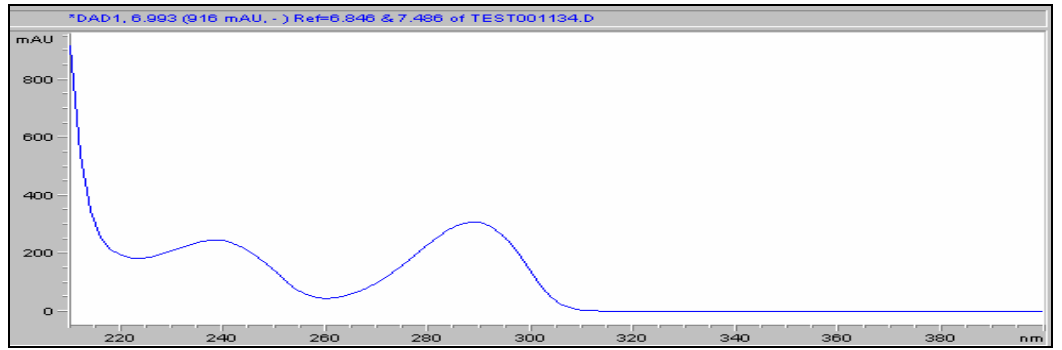
(R_T=8.196 Standart Galantamin ile Uyumu=999.998)

1.3.7.17 GW-8_{TA} Ekstresine Ait Şekiller



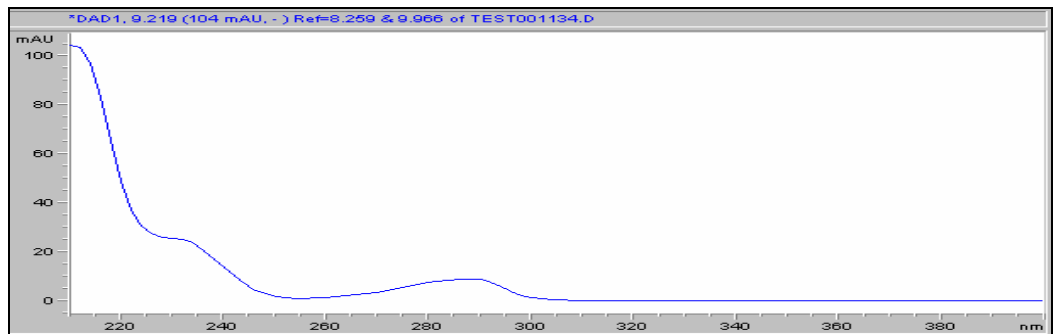
Şekil 50 : GW- 8_{TA} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=7.015 Galantamin R_T=9.232)



Şekil 51 : GW-8_{TA} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

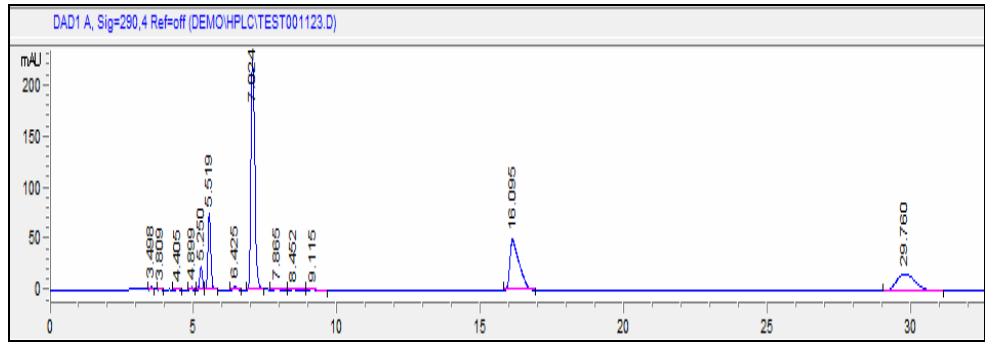
(R_T=7.015 Standart Likorin ile Uyumu=999.876)



Şekil 52 : GW-8_{TA} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

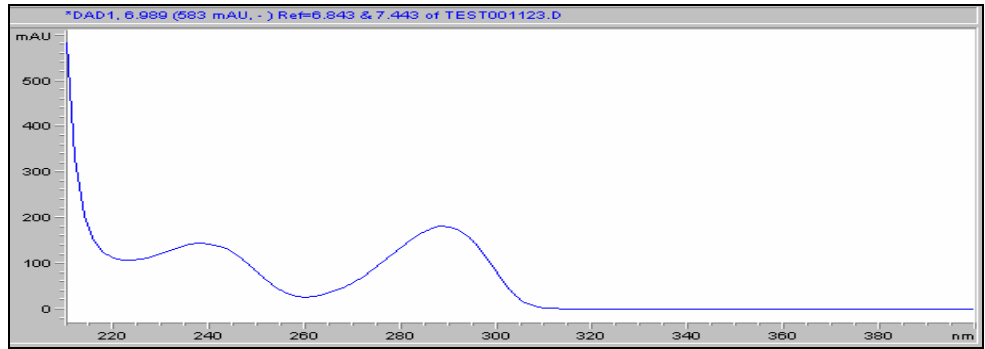
(R_T=9.232 Standart Galantamin ile Uyumu=999.777)

1.3.7.17 GW-8_{TÜ} Ekstresine Ait Şekiller



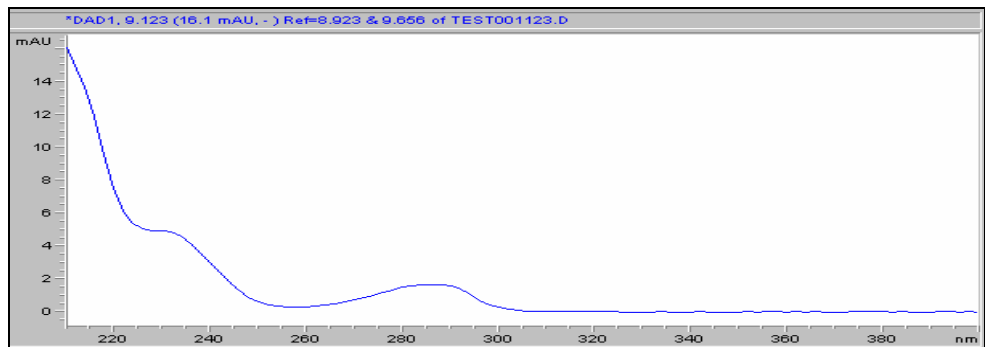
Şekil 53 : GW- 8_{TÜ} Ekstresine Ait HPLC Kromatogramı

(Likorin R_T=7.024 Galantamin R_T=9.115)



Şekil 54 : GW-8_{TÜ} Ekstresine Ait Likorin Pikinin UV Spektrumu

(R_T=7.024 Standart Likorin ile Uyumu=999.466)



Şekil 55 : GW-8_{TÜ} Ekstresine Ait Galantamin Pikinin UV Spektrumu

(R_T=9.115 Standart Galantamin ile Uyumu=999.756)

1.3.7.18 Ekstrelelere Ait Likorin Ve Galantamin Miktar Tayini Sonuçları

Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile kuru drog üzerinden ve daha önce belirtilen yöntemle hesaplanmış likorin ve galantamin miktar tayini sonuçları aşağıda tablolarda verilmiştir(Tablo 36-51).

Tablo 36. GW-1_{TA} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.049307	0.0511 ± 0.00182	0.160568	0.160008 ± 0.00251
0.051008			
0.05295			

Tablo 37. GW-1_{TÜ} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.067948	0.06728 ± 0.00075	0.264058	0.2664 ± 0.0027
0.067427			
0.066471			

Tablo 38. GW-2_{TA} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.08403	0.0841 ± 0.00058	0.258349	0.25506 ± 0.0033
0.083557			
0.084713			

Tablo 39. GW-2_{TÜ} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.087881	0.0903 ± 0.0023	0.125529	0.1251 ± 0.00177
0.090657			
0.092357			

Tablo 40. GW-3_{TA} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.067055	0.0686 ± 0.0018	0.125981	0.1236 ± 0.00204
0.06808			
0.070581			

Tablo 41 . GW-3_{TÜ} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.027028	0.0283 ± 0.0014	0.071971	0.07126 ± 0.00134
0.028009			
0.029867			

Tablo 42. GW-4_{TA} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.007082	0.007488 ± 0.00043	0.506189	0.505527 ± 0.0064
0.007435			
0.007947			

Tablo 43. GW-4_{TÜ} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.074675	0.0771 ± 0.0021	0.127826	0.12782 ± 0.0003
0.078424			
0.078201			

Tablo 44. GW-5_{TA} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.099478	0.101 ± 0.002042	0.195065	0.1966 ± 0.002
0.100532		0.198712	
0.103422		0.195959	

Tablo 45. GW-5_{TÜ} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.044267	0.045 ± 0.00072	0.089795	0.08947 ± 0.0011
0.04498		0.090362	
0.045712		0.088251	

Tablo 46. GW-6_{TA} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.036875	0.03776 ± 0.0008	0.238008	0.24424 ± 0.00567
0.037976		0.245618	
0.038441		0.249103	

Tablo 47. GW-6_{TÜ} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.069926	0.07027 ± 0.0008	0.320407	0.326 ± 0.00714
0.069686			
0.071198			

Tablo 48. GW-7_{TA} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktar	Ortalama ± SD
0.069034	0.0714 ± 0.0024	0.094596	0.09415 ± 0.00075
0.071319			
0.07383			

Tablo 49. GW-7_{TÜ} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.050514	0.0515 ± 0.00125	0.085891	0.087 ± 0.00174
0.05116			
0.052938			

Tablo 50. GW-8_{TA} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.356002	0.3638 ± 0.0072	0.016557	0.01674 ± 0.00036
0.365425		0.017161	
0.370111		0.016509	

Tablo 51. GW-8_{TÜ} kodlu Örneğin % Likorin ve Galantamin Miktarı

% Likorin Miktarı	Ortalama ± SD	% Galantamin Miktarı	Ortalama ± SD
0.231675	0.234 ± 0.00218	0.03235	0.00327 ± 0.001
0.234567		0.03379	
0.235960		0.03197	

1.3.8 Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite Tayinine Ait Bulgular

GW-1_{TA}, GW-1_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-3_{TA}, GW-3_{TÜ} kodlu ekstre çözeltilerinden 20' şer µl, galantamin çözeltilisinden ise 10 µl Silika jel 60 F₂₅₄ (0.2 mm, Alüminyum sheet, Merck) plak üzerine Hamilton enjektör yardımıyla tatbik edildi. Plak kloroform-metanol (8:2) solvan sisteminde bir kez sürüklendi. Önce substrat ve boyar madde karışım çözeltisi püskürtüldü. Daha sonra asetilkolinesteraz enzim çözeltisi püskürtüldü ve 20 dk beklendi. Sarı zemin üzerinde beyaz lekeler gözlemlendi ve plağın fotoğrafı çekildi.

IV. BÖLÜM

1. TARTIŞMA

1.1 BOTANİK ARAŞTIRMALAR

Çalışmamızda Türkiye'de yabancı olarak yetişen ondört *Galanthus* türünden biri olan (41, 45), *Galanthus woronowii* Losinsk. bitkisinin tayininde yardımcı olmak amacıyla, hazırlanan alkol materyalinden yararlanılarak kök, çiçek durumu sapı, yaprak, meyva, tohum ve çiçeğe ait anatomik karakterler belirlenmiştir. Ayrıca ilerde Herba ve Bulbus Galanthi droglarına ait bir monografinin hazırlanmasına yardımcı olmak amacıyla, bu droglara ait toz drog örnekleri de anatomik olarak incelenmiştir.

Literatürde, *Galanthus* türleri üzerinde gerçekleştirilen anatomik çalışmalarda daha çok yaprak üzerinde durulduğu görülmektedir (43, 172). Anabilim Dalımızda daha önce farklı *Galanthus* türleri üzerinde benzer anatomik çalışmalar gerçekleştirilmiştir (39, 62, 80). Yaptığımız anatomik incelemeler neticesinde üst epidermisin ince kütikula ile örtülü olduğu görülmüştür. Alt epidermis hücrelerinin de üst epidermis gibi olduğu, ancak çeper kalınlaşmasının üst epidermise göre biraz daha ince olduğu belirlenmiştir. Üst epidermisin iç kısmında birinci sıradaki palizadik mezofil hücreleri hafif yana doğru geniş, bazen yuvarlak şekilli hücrelerden oluşmakta olup, bu sıranın iç kısmındaki hücrelerde hücre arası boşlukların belirgin olduğu görülmektedir. Mezofil hücreleri arasında yer alan, birinci sıra ile ikinci sıra arasında bulunan bazı hücrelerde ve iletim demeti etrafında yer alan mezofil hücrelerinde rafit kristalleri bulunmakta olduğu, iletim demetlerinin ise kolateral olduğu görülmüştür. Bu bulguların literatür ile uyum gösterdiği saptanmıştır (3, 39, 43, 62, 80,172). Ancak iki iletim demeti arasındaki hava kanalının

yanlara doğru geniş ve üst epidermisin iç kısmındaki palizat hücrelerinin yanlara doğru geniş olması bir farklılık yaratmaktadır.

Köke ait enine kesit incelendiğinde, epidermiste emici tüy hücrelerinin bulunduğu, epidermis ve bunun altındaki kabuk parenkiması hücrelerinin çeperlerinin süberinleşerek ekzodermisi oluşturduğu görülmektedir. Ekzodermisin iç kısımlarındaki korteks parenkima hücreleri; ince çeperli olup, hücre arası boşluklar belirgindir ve büyük hücrelerden oluşmaktadır. Endodermis hücreleri ince çeperlidir ve bu hücrelerdeki kaspari şeridi belirgin olarak görülür. Endodermisin iç kısmında bulunan ksilem, primer ve metaksilemden oluşmakta ve tetraark şeklindedir. Bu durum daha önce *Galanthus* türleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalardan elde edilen bulgular ile uyumludur (3, 39, 43, 62, 80,172).

Çiçek durumu sapından (skapus) alınan enine kesitte skapusun, tam daire değil, hafif basık ovalimsi şekilde olduğu saptanmıştır. Epidermis hücrelerinin yaprakta olduğu gibi ince bir kütikula ile kaplı olduğu görülmüştür. Skapusun dip kısmında *G. gracilis* Celak, *G. plicatus* Bieb. subsp. *byzantinus* (Baker) D. A. Webb ve *G. elwesii* Hook., bitkilerinde olduğu gibi dorsal çeperler, ventral ve lateral çeperlere göre daha kalındır. Epidermisin iç kısmında kloroplast içeren mezofil hücreleri dıştan merkeze doğru gidildikçe büyümekte ve çeperleri incelmektedir. Bu mezofil hücreleri arasında bulunan hücre arası boşluklar dıştan merkeze doğru gidildikçe artmakta ancak belirgin bir hava kanalı bulunmamaktadır. Yine bu durum da literatür ile uyumludur (3, 39, 62, 80).

İncelediğimiz bir kaynakta çiçek anatomisinin sistematik bir değer taşımadığı bildirilmiştir (42). Ayrıca Anabilim dalımızda farklı *Galanthus* türleri üzerinde yapılan çalışmalarda çiçek anatomisi bakımından farklılık görülmemiştir.

1.2 KALİTE KONTROL VE MİKTAR TAYİNİ ARAŞTIRMALARI

Tezimizin konusunu oluşturan *Galanthus woronowii* Losinsk. bitkisine ait Herba ve Bulbus Galanthi drogları, Doğu Karadeniz bölgesinde farklı zamanlarda ve farklı yerlerden toplanıp, hazırlanmıştır. Çiçekli vejetasyon devrelerine ait drog örneklerinde, bunların kalite kontrolleri için esas olabilecek bazı temel deneyler gerçekleştirilmiştir. Kalite kontrol deneyleri için, Avrupa Farmakopesi (57) ve Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu Türk Farmakopesi'nde yer alan bazı ana yöntemler esas alınmıştır (11). Bu amaçla farmakopede yer alan, gravimetrik esaslı nem, total kül, hidroklorik asitte çözünmeyen kül ve sülfat külü miktar tayinlerine ait temel yöntemler uygulanmıştır.

Drogların teşhis ve saflık kontrolleri için, ince tabaka kromatografisi (İ.T.K.) çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Drog örneklerinde total alkaloid miktarı, Avrupa Farmakopesi'nde (57) farklı drog monografilerinde yer alan yöntemlerden yararlanılarak geliştirilmiş olup, titrimetrik esaslı bir yöntem ile tayin edilmiştir.

Ayrıca fizyolojik ve farmakolojik etkileri nedeniyle, droğun önemli alkaloidlerinden olan galantamin ve likorin'in miktar tayini de yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile yapılmıştır.

Kalite kontrol ve miktar tayini araştırmaları GW-1_{TÜ}, GW-1_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-3_{TÜ} ve GW-3_{TA} kodlu örnekler üzerinde yapılmıştır. Elimizde çok az miktarda bulunan GW-4_{TÜ}, GW-4_{TA}, GW-5_{TÜ}, GW-5_{TA}, GW-6_{TÜ}, GW-6_{TA}, GW-7_{TÜ}, GW-7_{TA}, GW-8_{TÜ} ve GW-8_{TA} kodlu örneklerde ise sadece HPLC yöntemi ile galantamin ve likorin miktar tayini gerçekleştirilmiştir.

1.2.1 Nem, Total Kül, Hidroklorik Asitte Çözünmeyen Kül ve Sülfat

Külü Miktar Tayini

Nem miktar tayini deneylerinde, ortalama değerler olarak, GW-1_{TÜ} kodlu örnek için % 9.3433, GW-1_{TA} kodlu örnek için % 9.2633, GW-2_{TÜ} kodlu örnek için % 7.9156, GW-2_{TA} kodlu örnek için % 7.9013, GW-3_{TÜ} kodlu örnek için % 8.4633, GW-3_{TA} kodlu örnek için ise %8.4716 nem oranı saptanmıştır.

Total kül miktar tayini deneylerinde, ortalama değer olarak GW-1_{TÜ} kodlu örnek için % 14.4600, GW-1_{TA} kodlu örnek için % 8.8567, GW-2_{TÜ} kodlu örnek için % 13.9200, GW-2_{TA} kodlu örnek için % 10.1667, GW-3_{TÜ} kodlu örnek için % 14.9467, GW-3_{TA} kodlu örnek için ise %6.9500 total kül oranı saptanmıştır.

Hidroklorik asitte çözünmeyen kül miktar tayini deneylerinde, ortalama değerler olarak, GW-1_{TÜ} kodlu örnek için % 3.5647, GW-1_{TA} kodlu örnek için % 1.1020, GW-2_{TÜ} kodlu örnek için % 5.1290, GW-2_{TA} kodlu örnek için % 4.5810, GW-3_{TÜ} kodlu örnek için % 1.7220, GW-3_{TA} kodlu örnek için ise % 2.3033 hidroklorik asitte çözünmeyen kül oranı saptanmıştır.

Sülfat külü miktar tayini deneylerinin total kül miktar tayinine göre daha sabit sonuçlar verebileceği düşüncesiyle yaptığımız çalışmalarda, ortalama değerler olarak, GW-1_{TÜ} kodlu örnek için % 17.9300, GW-1_{TA} kodlu örnek için % 13.5667, GW-2_{TÜ} kodlu örnek için % 17.4433, GW-2_{TA} kodlu örnek için % 12.7333, GW-3_{TÜ} kodlu örnek için % 11.1900, GW-3_{TA} kodlu örnek için ise % 9.7433 sülfat külü oranı saptanmıştır.

Çalışmamızda nem, total kül, ve sülfat külü miktar tayini deneylerinden elde edilen sonuçlar daha önce diğer *Galanthus* türleri üzerinde yapılan benzer çalışmalarda elde edilen sonuçlar ile karşılaştırmalı olarak Tablo52 de gösterilmiştir.

Literatürde *Galanthus* genusuna ait hidroklorik asitte çözünmeyen kül miktar tayinine rastlanmamıştır.

		Bitki İsimleri ve Toplandıkları Yerler				
	Bitkinin Çalışılan Kısmı	<i>G.elwesii</i> Akdağ, İzmir (84)	<i>G. elwesii</i> Yamanlar dağı, İzmir (39)	<i>G. gracilis</i> Nif Dağı, İzmir (62)	<i>G. nivalis</i> subsp. cilicicus (Bayrami ç, Çanakkal e) (80)	<i>G. plicatus</i> subsp <i>byzantinus</i> Abant, Bolu (3)
Nem Miktarı (%)	Çiçekli T.altı Çiçekli T.üstü Meyvalı T. altı Meyvalı T. üstü	9.365 9.103 8.946 7.665	6.8137 8.0705 8.1712 7.3590	6.2378 7.5716 6.5500 7.0395	9.438 8.813 9.593 9.667	7.9186 8.3750 9.3902 9.1367
Sülfat Külü Miktarı (%)	Çiçekli T.altı Çiçekli T.üstü Meyvalı T. altı Meyvalı T. üstü	18.79 12.07 6.69 13.98	18.3077 10.4837 17.4070 15.8523	15.2755 12.4192 18.0327 19.4993	20.302 11.645 12.598 12.200	19.8838 17.6097 11.2920 13.3700
Total Kül Miktarı (%)	Çiçekli T.altı Çiçekli T.üstü Meyvalı T. altı Meyvalı T.üstü	13.879 8.9567 4.6597 9.5097	15.4747 7.8083 14.3170 10.5776	12.6875 9.1022 16.1456 17.791	16.151 8.855 9.943 8.603	14.0214 13.6235 9.1137 10.2371

Tablo 52. Bazı *Galanthus* Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Kalite Kontrol Çalışmalarına Ait Karşılaştırmalı Sonuçlar

		Bitki İsimleri, Toplandıkları Yerler ve Toplama Zamanı		
	Bitkinin Çalışılan Kısmı	<i>G. woronowii</i> Derepazarı, Trabzon 2009	<i>G. woronowii</i> Derepazarı, Trabzon 2006	<i>G. woronowii</i> Çaykara, Trabzon 2006
Nem Miktarı (%)	Çiçekli T. altı Çiçekli T. üstü	9.263333 9.343333	7.9013 7.915567	8.4716 8.463333
Sülfat Külü Miktarı (%)	Çiçekli T. altı Çiçekli T. üstü	13.56667 17.93	12.73333 17.44333	9.7433 11.19
Total Kül Miktarı (%)	Çiçekli T. altı Çiçekli T. üstü	8.856667 14.46	10.16667 13.92	6.95 14.94667

Tablo 52'nin Devamı. Bazı *Galanthus* Türleri Üzerinde Yapılmış Olan Kalite Kontrol Çalışmalarına Ait Karşılaştırmalı Sonuçlar

Bu çalışmada elde edilen sonuçların, daha önce *Galanthus* türleri üzerinde yapılan benzer çalışmalarla birlikte ileride hazırlanabilecek Herba ve Bulbus *Galanthi* droglarına ait bir monograf oluşumuna katkıda bulunabileceği belirtilebilir.

1.2.2 İ.T.K. ile Teşhis ve Saflık Kontrolleri

Drogların İ.T.K. ile saflık ve kalite kontrolü için yapılan çalışmalarda, Anabilim dalımızda daha önce farklı *Galanthus* türleri üzerinde uygulanan benzer çalışmalarda (3, 80) yararlanılan çözücü sistemi benzen-kloroform-metanol-amonyum hidroksit (8 : 9 : 3 : 2 damla) kullanılmıştır. Developmandan sonra kromatografi plakları önce 254 ve 366 nm dalga boylarındaki ışık altında ve daha sonra Dragendorff reaktifi püskürtülerek incelenmiştir. İncelenen drog örneklerinde galantamin ve likorinin varlığı tespit edilmiştir (Resim39).

1.2.3 Total Alkaloit Miktar Tayini

Total alkaloit miktar tayini için Avrupa Farmakopesinden yararlanılmıştır(57). Bu yöntem daha önce Anabilim Dalımızda farklı *Galanthus* türleri üzerinde yapılan çalışmalarda kullanılmıştır (3, 62, 83, 84).

Total alkaloit içeriği, kuru drog ve galantamin üzerinden hesaplanmıştır. GW-1_{TÜ} kodlu örnek için % 0.4993, GW-1_{TA} kodlu örnek için % 0.412, GW-2_{TÜ} kodlu örnek için % 0.3497, GW-2_{TA} kodlu örnek için %0.2056, GW-3_{TÜ} kodlu örnek için % 0.2473, GW-3_{TA} kodlu örnek için ise % 0.24967 oranlarında total alkaloit miktarı belirlenmiştir. İncelenen örnekler arasında en yüksek total alkaloit miktarına sahip olanın, 2009 yılında çiçekli dönemde Rize, Derepazarı'ndan toplanmış olan *G. woronowii* toprak üstü kısmı (GW-1_{TÜ}) olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar daha önce diğer *Galanthus* genusu bitkileri üzerinde yapılan total alkaloit miktar tayini sonuçları ile karşılaştırmalı olarak tablo 53.de gösterilmiştir.

		Bitki İsimleri ve Toplandıkları Yerler				
	Bitkinin Çalışılan Kısmı	<i>G. elwesii</i> Akdağ, İzmir (84)	<i>G. elwesii</i> Yamanlar dağı, İzmir (39)	<i>G. gracilis</i> Nif Dağı, İzmir (62)	<i>G. nivalis</i> subsp. <i>cilicicus</i> (Bayramiç, Çanakkale) (80)	<i>G. plicatus</i> subsp <i>byzantinus</i> Abant, Bolu (3)
Total Alkaloit Miktarı (%)	Çiçekli T.altı	0.1853	0.1196	0.0863	0.0168	0.1739
	Çiçekli T.üstü	0.2837	0.6605	0.1573	0.0167	0.1466
	Meyvalı T. altı	0.1088	0.1108	0.0442	0.0158	0.1165
	Meyvalı T. üstü	0.1250	0.1659	0.0609	0.0804	0.1070

Tablo 53. Bazı *Galanthus* Türleri Üzerinde Yapılmış Total Alkaloit Miktar Tayinine Ait Karşılaştırmalı Sonuçlar

		Bitki İsimleri, Toplandıkları Yerler ve Toplama Zamanı		
	Bitkinin Çalışılan Kısmı	<i>G. woronowii</i> Derepazarı, Rize 2009	<i>G. woronowii</i> Derepazarı, Rize 2006	<i>G. woronowii</i> Çaykara, Trabzon 2006
Total Alkaloit Miktarı (%)	Çiçekli T. altı Çiçekli T. üstü	0.412 0.4993	0.2056 0.3497	0.2497 0.2473

Tablo 53'ün Devamı. Bazı *Galanthus* Türleri Üzerinde Yapılmış Total Alkaloit Miktar Tayinine Ait Karşılaştırmalı Sonuçlar

1.2.4 Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile Likorin ve Galantamin Miktar Tayini

HPLC çalışmalarında, alkaloit ekstraksiyonu **(16)** ve alkaloit miktar tayini **(115)** için literatürde yer alan yöntemlerden yararlanılmıştır. Bu iki yöntem birlikte modifiye edilerek daha önce Anabilim Dalımızda *Sternbergia sicula* Tineo ex Guss., *S. lutea* (L.) Ker-Gawl. ex Sprengel ve *Pancreatum maritimum* L. bitkileri üzerinde uygulanmıştır **(81)**. Bu miktar tayin yöntemi, hem likorin ve hem de galantaminin aynı anda teşhis edilmesine ve miktar tayininin yapılmasına olanak veren izokratik bir yöntemdir. Bu uygulamaların sonucunda elde edilen kromatogramlar ve UV spektrumları, “Bulgular” kısmında yer almaktadır.

Yapılan çalışmada kuru drog üzerinden hesaplanmak suretiyle GW-1_{TÜ} kodlu örnek için % 0.06728 (St. Dev. 0.00075), GW-1_{TA} kodlu örnek için % 0.0511 (St. Dev. 0.00182), GW-2_{TÜ} kodlu örnek için % 0.0903 (St. Dev. 0.0023), GW-2_{TA} kodlu örnek için % 0.0841 (St. Dev. 0.00058), GW-3_{TÜ} kodlu örnek için % 0.0283 (St. Dev. 0.0014), GW-3_{TA} kodlu örnek için % 0.0686 (St. Dev. 0.0018) GW-4_{TÜ} kodlu

örnek için % 0.0771 (St. Dev. 0.0021) GW-4_{TA} koldu örnek için % 0.007488 (St. Dev. 0.00043) GW-5_{TÜ} koldu örnek için %0.045 (St. Dev. 0.00072) GW-5_{TA} kodlu örnek için % 0.101 (St. Dev. 0.002042) GW-6_{TÜ} kodlu örnek için % 0.07027 (St. Dev. 0.0008) GW-6_{TA} kodlu örnek için % 0.03776 (St. Dev. 0.0008) GW-7_{TÜ} kodlu örnek için % 0.0515 (St. Dev. 0.00125), GW-7_{TA} kodlu örnek için % 0.0714 (St. Dev. 0.0024), GW-8_{TÜ} kodlu örnek için % 0.234 (St. Dev. 0.00218), GW-8_{TA} kodlu örnek için % 0.3638 (St. Dev. 0.0072) oranında likorin miktarı saptanmıştır. İncelenen drog örneklerinde likorin miktarının % 0.007488-0.3638 arasında olduğu saptanmıştır. En yüksek likorin miktarının Kemalpaşa, Hopa, Artvin'den toplanan toprak altı droğunda (GW-8_{TA}), en düşük likorin miktarının ise Arhavi, Artvin'den toplanan toprak altı droğunda (GW-4_{TA}) olduğu görülmüştür.

Yine kuru drog üzerinden hesaplanmak suretiyle GW-1_{TÜ} kodlu örnek için % 0.2664 (St. Dev. 0.0027), GW-1_{TA} kodlu örnek için % 0.160008 (St. Dev. 0.00251), GW-2_{TÜ} kodlu örnek için % 0.1251 (St. Dev. 0.00177), GW-2_{TA} kodlu örnek için % 0.25506 (St. Dev. 0.0033), GW-3_{TÜ} kodlu örnek için % 0.07126 (St. Dev. 0.00134), GW-3_{TA} kodlu örnek için % 0.1236 (St. Dev. 0.00204) GW-4_{TÜ} kodlu örnek için % 0.12782 (St. Dev.0.0003) GW-4_{TA} kodlu örnek için % 0.505527 (St. Dev. 0.0064) GW-5_{TÜ} kodlu örnek için %0.08947 (St. Dev. 0.0011) GW-5_{TA} kodlu örnek için %0.1966 (St. Dev. 0.002) GW-6_{TÜ} kodlu örnek için % 0.326 (St. Dev. 0.00714), GW-6_{TA} kodlu örnek için % 0.24424 (St. Dev. 0.00567), GW-7_{TÜ} kodlu örnek için % 0.087 (St. Dev. 0.00174), GW-7_{TA} kodlu örnek için %0.09415 (St. Dev. 0.00075), GW-8_{TÜ} kodlu örnek için %0.00327 (St. Dev. 0.001), GW-8_{TA} kodlu örnek için % 0.01674 (St. Dev. 0.00036) oranında galantamin miktarı saptanmıştır. İncelenen drog örneklerinde galantamin miktarının % 0.00327-0.505527 arasında olduğu tespit edilmiştir. En yüksek galantamin miktarı Arhavi, Artvin'den toplanan toprak altı

droğunda (GW-4_{TA}) en düşük galantamin miktarı ise Kemalpaşa, Hopa, Artvin'den toplanan toprak üstü droğunda (GW-8_{TÜ}) bulunmaktadır.

G. woronowii droğ örneklerinin galantamin ve likorin miktarları açısından farklılık göstermesinin çevresel ve genetik faktörlere bağlı olduğu belirtilebilir. Anabilim dalımızda tamamlanan bir araştırmada *Galanthus* türlerinin DNA'sında yüksek polimorfizm olduğu tespit edilmiştir (118).

1.2.5. Asetilkolinesteraz İnhibitör Aktivite Tayini

Asetilkolinesteraz enzimini inhibe edici aktivitenin uygulanışında esas *in vitro* Ellman yöntemine (55) dayalı ince tabaka kromatografisi yöntemi kullanılmıştır (129). Kolorimetrik esasa dayanan bu yöntemde İ.T.K. plağında sarı zemin üzerinde beyaz olarak görülen lekeler inhibisyonun varlığını gösterir. Bu yöntem kalitatif bir yöntem olmasına rağmen özellikle bitkilerden hazırlanan ekstrelerin aktivitelerinin taranması için sıklıkla uygulanan basit ve hızlı bir yöntemdir (129, 86).

Galanthus woronowii Losinsk. bitkisinden hazırlanan GW-1_{TÜ}, GW-1_{TA}, GW-2_{TÜ}, GW-2_{TA}, GW-3_{TÜ} ve GW-3_{TA} kodlu droğ örneklerinden elde edilen ekstrelerin standart olarak galantamin kullanılmak suretiyle asetilkolinesteraz inhibitör aktivitelerinin tayinini gösteren resim 40 da sayfa 110 da yer almaktadır. İncelenen örneklerde, asetilkolinesteraz inhibitörü aktiviteye sahip bileşikler olduğu görülmektedir. Bu çalışma ileride bu konuda yapılabilecek aktivite tayini çalışmalarına ön hazırlık niteliğinde olup, söz konusu droğ örneklerinde asetilkolinesteraz inhibitör aktivitenin kantitatif olarak tayininin mikroparka deneyi ile (102) yapılması planlanmaktadır.

V. BÖLÜM

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Araştırmamızın ilk aşamasında, Türkiye’de yabani olarak yetişen *Galanthus* türlerinden biri olan *Galanthus woronowii* Losinsk. bitkisinin tayininde yardımcı kök, çiçek durumu sapı, yaprak, meyva, tohum ve çiçeğe ait anatomik karakterler belirlenmiştir. Ayrıca Herba veya Bulbus Galanthi droglarına ait ilerde hazırlanabilecek monografların yazılmasına yardımcı olmak üzere, toz drog örnekleri üzerinde mikroskobik incelemeler yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, Türkiye’de yetişen *Galanthus* türleri üzerinde benzer çalışmalar yapılmasının ve bu araştırmaların sonuçlarının karşılaştırılmasının amaçlanan hedefler doğrultusundaki önemini ortaya koymaktadır.

Araştırmamızın ikinci aşamasında ise, Avrupa Farmakopesi’nde yer alan yöntemler esas alınarak, farklı tarih ve farklı lokalitelerden toplanmış *Galanthus woronowii* bitkisine ait drogların nem, total kül, hidroklorik asitte çözünmeyen kül ve sülfat külü miktarları belirlenmiştir. Çalışmalarımız ilerde hazırlanacak bir monograf için kaynak oluşturabilecek niteliktedir.

Teşhis amaçlı İ.T.K. deneyinde, galantamin ve likorin varlığını araştırmak için, benzen-kloroform-metanol-amonyum hidroksit (8 : 9 : 3 : 2 damla) çözücü sistemi tek developman olarak uygulanmıştır. Standart çözelti olarak; galantamin ve likorinin % 0.1’ lik çözeltilerinin kullanılması uygun görülmektedir. Kromatogramın değerlendirilmesinde, galantamin ve likorin için 254 ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığı altında inceleme yapılmalı ve ayrıca her ikisi için de Dragendorff püskürtme belirtecinden yararlanılmalıdır.

Drogların kalitesinin saptanmasında önemli olan total alkaloit miktar tayini deneyinde, tarafımızdan uygulanmış titrimetrik esaslı yöntem dışında susuz vasatta titrasyon gibi diğer bazı yöntemler de araştırılıp, denenebilir.

Galantamin ve likorin eldesi için bir kaynak söz konusu olduğu takdirde, galantamin elde edilmesi için bitkinin Arhavi, Artvin'den toplanan toprak altı kısımlarından, likorin elde edilmesi için ise bitkinin Kemalpaşa, Hopa, Artvin'den toplanan toprak altı kısımlarından yararlanılması gerektiği belirtilebilir.

Asetilkolinesteraz inhibitör aktivite tayini çalışmalarını sonucunda asetilkolinesteraz inhibitör aktiviteye sahip alkaloitlerin varlığı tespit edilmiştir. Bu sonucu desteklemek için, ekstrelerin asetilkolinesteraz enzimini inhibe edici potansiyellerini kantitatif olarak ölçmek amacıyla Ellman yöntemine dayalı mikroplaka yönteminden (102) yararlanılabilir.

VI. BÖLÜM

ÖZET

***GALANTHUS WORONOWII* LOSINSK. BİTKİSİNİN KALİTE KONTROL AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Bu çalışmada, Kuzeydoğu Türkiye’de yabani olarak yetişen bir *Galanthus* türü olan *Galanthus woronowii* Losinsk. bitkisi, üç farklı açıdan incelenmiştir.

Bitki üzerinde yürütülen botanik çalışmalarda, bitkinin tayininde yararlanılabilecek ve muhtemel monografilerde yer alabilecek anatomik ve mikroskobik özellikler araştırılmıştır.

Kalite kontrol çalışmalarının yapıldığı araştırmalarda, farklı zamanlarda, farklı lokalitelerden toplanan bitkilerden ayrı ayrı hazırlanan drog örneklerinde nem, total kül, hidroklorik asitte çözünmeyen kül ve sülfat külü deneyleri yapılmıştır. Drogların teşhis ve saflık kontrollerinde yararlanmak amacıyla ince tabaka kromatografisi (İ.T.K.) kullanılmıştır. Drogların total alkaloit miktar tayinleri tiritmetik bir yöntemle tayin edilmiştir. İlave olarak, drog örneklerinde galantamin ve likorinin miktarı, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile tayin edilmiştir. En yüksek likorinin miktarı Kemalpaşa, Hopa, Artvin’den toplanan *G. woronowii* soğanlarında bulunurken, Arhavi, Artvin’den toplanan *G. woronowii* soğanları ise en yüksek galantamin miktarını içermektedir.

Bunlara ilaveten, drog örneklerinden hazırlanan alkaloit ekstralarının asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesi *in vitro* Ellman yöntemine dayalı İTK ile kombine edilen biyootografik bir deneyden yararlanılarak saptanmıştır.

ABSTRACT

QUALITY CONTROL EVALUATION of *GALANTHUS WORONOWII*

LOSINSK.

In this study, *Galanthus woronowii* Losinsk., which is a wild-growing *Galanthus* species in Northeastern Turkey, has been investigated by three different approaches.

In botanical investigations carried out on the plant, anatomical and microscopical features, which may be used in the determination of the species and may be included in a prospective monograph, were investigated.

In the course of the studies on the quality control determinations, assays for humidity, total ash, acid-insoluble ash and sulphated ash were carried out for drug specimens prepared from plants in flowering period and collected from different localities in different times. Thin Layer Chromatography (TLC) was used for the identification and purity control of drug specimens. The total alkaloidal contents of the drugs were determined by a titrimetric method. Moreover, the drug specimens were quantitatively analyzed for galanthamine and lycorine, by using High Pressure Liquid Chromatography (HPLC). The highest content of lycorine was detected in the bulbs of *Galanthus woronowii*, collected from Kemalpaşa, Hopa, Artvin whereas the bulbs of *G. woronowii*, collected from Arhavi, Artvin contained the highest amount of galanthamine.

Moreover, acetylcholinesterase inhibitory activity of the alkaloidal extracts prepared from drug specimens were determined by using TLC combined with a bioautographic assay based on *in vitro* Ellman method.

VII. BÖLÜM

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Abdalla, S., Abu Zarga, M., Sabri, S. (1993). Alkaloids of *Sternbergia clusiacini* and Effects Lycorine on Guinea-pig Isolated Pulmonary Artery and Heart, *Fitoterapia*, 64(6): 518-513
2. Acartürk, R. (2001). Şifalı Bitkiler, Flora ve Sağlığımız. 3. Baskı. Orman Genel Müdürlüğü Mensuplan Yardımlaşma Vakfı, Ankara, 57
3. Akbulut, İ. (2004). Bolu Abant Gölü Çevresinde Yetişen *Galanthus plicatus* bieb. subsp. *byzantinus* (Baker) D. A. Webb Üzerinde Bazı Farmakognozik Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir
4. Amico, A., Stefanizzi, L. (1978). Cytochemical Localization of Lycorine in Plants of *Sternbergia lutea* Ker Gawl, *Quart. J. Crude Drug Res.*, 16 (2): 65-70
5. Areshkina, L. Ya. (1940). Alkaloids from Snowdrop, *Sovet. Subtropiki*, (11-12): 59; *Khim.Referat. Zhur.* (1941). 4(5): 100; *Chem. Abstr.* (1943). 37: 6405
6. Arslan, N., Koyuncu, M., Ekim, T., Lilien, K. H., Borochoy, A., Halevy, A. H. (1996). Commercial Propagation of Snowdrops (*Galanthus elweii* Hook.) in Different Environments, Seventh International Symposium on Flower Bulbs, Herzliya, Israel, 10-16 March 1996. *Acta- Horticulturae* (1997). (430): 743-746; *CAB Abstracts* 75:90-6605-819-6
7. Aschan, G., Pfan, H. (2006). Why Snowdrop (*Galanthus nivalis* L.) Tepals Have Green Marks?, *Flora*, 201 : 623-632

8. Asoeva, E. Z., Vergeichik, E. N. (1967). Separation and Quantitative Determination of Alkaloid in *Galanthus krasnovii*, Nauch. Dokl. Vyssh. Shk., Biol., Nauki, 7: 98-101; Chem. Abstr. (1967). 67: 94035y
9. Asoeva, E. Z., Murav'eva, D. A., Molodozhnikov, M. M., Rabinovich, I. M., Preparation of Galanthamine, USSR 186,493 (Cl.C 07c), Oct.3,1966, Appl. Sept. 6, 1965; Izobret., Prom. Obraztsy, Tovaryne Znaki (1966). 43(19): 35; Chem. Abstr. (1967). 66:7958lj
10. Asoeva, E. Z., Murav'eva, D. A., Molodozhnikov, M. M., Rabinovich, I. M. (1968). *Galanthus krasnovii*- A Source for Obtaining Galanthamine, Farmatsiya (Moscow), 17(5): 47-49; Chem. Abstr. (1969). 70: 14355b
11. Avrupa Farmakopesi Adaptasyonu Türk Farmakopesi (2004), s: 117, 265
12. Bastos, J. K., Xu, L., Dhammika Nanayakkara, N. P., Burandt, C. L., Moreas-Cerdeira, R. M., McChesney J. D. (1996). A Rapid Quantitative Method for the Analysis of Galanthamine and Other Amaryllidaceae Alkaloids by Capillary Column Gas Chromatography, J. Nat. Prod., 59: 638-640
13. Baytop, A. (1972). Bitkisel Droguların Anatomik Yapısı, Baha Matbası, İstanbul, 26-27
14. Baytop, T., Mathew, B. (1984). The Bulbous Plants of Turkey, B.T. Batsford Ltd., London, 21-23
15. Baytop, T. (1999). Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi, Sanal Matbaacılık, İstanbul, 246
16. Berkov, S., Bastida, J., Nikolova, M., Viladomat, F., Codina, C. (2008). Analysis of Galanthamine-type Alkaloids by Capillary Gas Chromatography-Mass Spectrometry in Plants, Phytochemical Analysis, 19: 285-293.

17. Bishop, M., Davis, A., Grimshaw, j. (2006). Snowdrops, Published by Griffin Press Publishing Ltd., Cheltenham, UK
18. Bo, C., Wen-bing, S., Yu-ming, H., (2009). Chemiluminescence Analysis of Galanthamine Hydrobromide with a Nanometer Microreactor, Journal of Southwest University(Natural Science Edition, 03
19. Boissier, J. R., Combes, G., Pagny, J. (1960). La Galanthamine, Puissant Cholinergique Naturel, Annales Pharm. Franç., 18: 888-900
20. Boit, H. G., Döpke, W. (1961). Alkaloide aus Haemanthus-, Zephranthes-, Galanthus- und Crinum-Aiten, Die Naturwissenschaften, 48(10): 406-407
21. Boit, H. G. (1954). Über die Alkaloide der Zwiebeln von *Galanthus nivalis* (HI. Mitteil. Über Amaryllidaceen Alkaloide), Chem. Ber., 87: 724-725
22. Boit, H. G., Ehmke, H. (1955). Alkaloide von *Sprekelia formosissima*, *Galanthus elwesii*, *Zephyranthes Candida* und *Crinum powelli* (VIII. Mitteil. Über Amaryllidaceen Alkaloide), Chem. Ber., 88(10): 1590-1594
23. Bokde, A., L., W., Karmann, M., Toppel, S., J., Born, C., Lieb, M., Reiser, M., F., Möller, H., J., Hampel, H., (2009). Decreased Activation Along the Dorsal Visual Pathway After a 3-Month Treatment With Galantamine In Mild Alzheimer Disease, Journal of Clinical Psychopharmacology, 29 : 147-156
24. Brickell, C. D. (1988). *Galanthus* L., in Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Davis, P. H., Mill, R. R., Tan, K., (Eds), Vol 10, Edinburgh University Press, Edinburgh, 226-227
25. Brickell, C. D. (1984). *Galanthus* L., in Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Davis, P. H. (Ed.), Vol 8, Edinburgh University Press, Edinburgh, 358- 381

26. Briggs, C. K., Highet, P. F., Highet R. J., Wildman W. C. (1956). Alkaloids of the Amaryllidaceae. VII. Alkaloids Containing the Hemiacetal or Lactone Group, J. Am. Chem. Soc., 78: 2899-2094
27. Bubeva-Ivanova, L., Ivanov, V. (1961). Alkaloid Content in *Galanthus nivalis* var *gracilis* L. , Tr. Nauchno-Izsled. Inst. Farm., 3: 70-75; Chem. Abstr. (1964). 61: 14465h
28. Bubeva-Ivanova, L. (1962). Amaryllidaceenalkaloide, VI Über die Wirkung einiger Mineralsäuren auf Galanthamine, Chem. Ber., 95: 1348-1353
29. Bubeva-Ivanova, L. Ivanov, V. (1962). Amaryllidaceae Alkaloids.V Leucojum aestivum, Tr. Nauchnoizsled. Inst.Farm. 3, 89-92; Chem. Abstr. (1964), 61:8128g.
30. Campbell, W. E., Nair, J. J., Gammon, D. W., Bastida, J., Codina, C., Viladomat, F., Smith, P. J., Albrecht, C. F. (1998). Cytotoxic and Antimalarial Alkaloids from *Brunsvigia littoralis*, Planta Medica, 64: 91-93
31. Cherkasov, O. A., Stikhin, V. A., Savchuk, V. M. (1984). Content of Galanthamine in Some Amaryllidaceae Species of the Flora of the Ukrainian SSR, Rastit. Resur., 20(4): 566-568; Chem. Abstr. (1985). 102:21280f
32. Cherkasov, O. A. (1978). Plant Sources of Galanthamine, Pharmaceutical Chem. J., 810-813
33. Chimiko-Pharmazevtitschen Zavod. (1963). Galanthamine Hydrobromide Extraction, Brit. 942; 200 (Cl.C 07g), Nov 20,; Bulg. Appl.Mar. (1959), 2: 2pp.; Chem. Abstr. (1964). 60: 6707e
34. Citoğlu, G., S., Yılmaz, B., S., Bahadır, Ö., (2008). Quantitative Analysis of Lycorine In *Sternbergia* Species Growing In Turkey, Chemistry of Natural Compounds, 6

35. Claessens, H. A., Van Thiel, M., Westra, P., Soetherboek, A. M. (1983). High Performance Liquid Chromatographic Determination of Galanthamine. A Long- Acting Anticholinesterase Drug in Serum, Urine and Bile, *J. Chromatogr.*, 275(2): 345-353
36. Clemo, G. R., Felton, D. G. I. (1952). Tazettine from Snowdrop Leaves, *Chem & Ind.*, 807-808
37. Conforti, F., Loizzo, M. R., Marrelli, M., Menichini, F., Statti, A. G., Uzunov, D., Menichini, F., (2010). Quantitative determination of Amaryllidaceae alkaloids from *Galanthus reginae-olgae* subsp. *vernalis* and *in vitro* activities relevant for neurodegenerative diseases, 48(1): 2-9
38. Cozanitis, D. A. (1974). Galanthamine Hydrobromide versus Neostigmine, *Anaesthesia*, 29: 163-168
39. Çelik Saner, D. (2002). İzmir, Yamanlar, Karagöl Çevresinde Yetişen *Galanthus elwesii* Hook. Üzerinde Bazı Farmakognozik Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir
40. Çitoğlu, G., Tanker, M., Gümüşel, B. (1998). Antiinflammatory Effects of Lycorine and Haemanthidine, *Phytotherapy Research*, 12: 206
41. Davis, A. P., Özhatay, N. (2001). *Galanthus trojanus*: A New Species of *Galanthus* (Amaryllidaceae) from North-Western Turkey, *Botanical Journal of the Linnean Society*, 137: 409-412
42. Davis, A. P. (1999). The Genus *Galanthus*, Timber Press Inc., Oregon, 130-133
43. Davis, A. P., Barnett J. R. (1997). The Leaf Anatomy of the Genus *Galanthus* L. (Amaryllidaceae J. St.- Hil.) , *Botanical Journal of the Linnean Society*, 123: 333-352

44. Davis, A. P., Byfield, A., Özhatay, N., Taylor, K. (2001). *Galanthus xvalentinei* nothosubsp. *subplicatus* (Amaryllidaceae): A New *Galanthus* Hybrid From North-western Turkey, *Kew Bulletin*, 56: 639-647
45. Davis, A. P. (2000). *Galanthus* L., in *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Güner, A., Özhatay, N., Ekim, T., Başer, K. H. C. (Eds.), Vol 11, Edinburgh University Press, Edinburgh, 265-270
46. Demirbaş, A., Tüzen, M., Özdemir, M. (1999). Supercritical Fluid Extraction of Phenolic Acids in Snowdrop, *Energy, Education, Science and Technology*, 2(2): 47-52; *Chem. Abstr. (2000). 134: 83619*
47. Dönmez, E., O., Işık, S., (2008). Pollen Morphology of Turkish Amaryllidaceae, Ixioliriaceae and Iridaceae, *Grana*, 47 : 15-38
48. Dyk, S., V., Griffiths, S., Zyl, R., L., V., Malan, S., F., (2009). The Importance of Including Toxicity Assays When Screening Plant Extracts for Antimalaryarial Activity, *African Journal of Biotechnology*, 8 : 5595-5601
49. Ekici, N., Dane, F. (2007). Calcium Oxalate Crystals in Vegetative and Floral Organs of *Galanthus* sp. (Amaryllidaceae), *Asian Journal of Plant Sciences*,
50. Ekim, T., Arslan, N., Koyuncu, M., Lilien, K. H., Borochoy, A., Halevy, A. H. (1996). Developments in Conservation and Propagation of Flowerbulbs Native to Turkey, *Proceedings of the Seventh International Symposium on Flower Bulbs*, Herzliya, Israel, 10-16 March 1996; (1997). *Acta-Horticulturae*, (430): 773-778; *CAB Abstracts IB\90-6605-819-6*
51. El-Din, A. S., Korany, M., Abou-Donia, A., Sabry, N. N. (1983). Spectrophotometry and Fluorimetric Determination of Lycorine in Amaryllidaceae Species, *Acta Pharm. Jugosl.*, 33(2): 143-147

52. Elgorashi, E. E., Drewes, S. E., Van Staden, J. (2002). Organ-to-organ and Seasonal Variation in Alkaloids from *Crinum macowanii*, *Fitoterapia*, 73: 490- 495
53. Elgorashi, E. E., Malan, S. F., Stafford, G.I., Staden, J. van (2006). Quantitative Structure-Activity Relationship Studies on Acetylcholinesterase Enzym Inhibitory Effects of Amaryllidaceae Alkaloids, *South African Journal of Botany*, 72: 224-231
54. Elgorashi, E., E., Stafford, G., I., Staden, J., V., (2004). Acetylcholinesterase Enzyme Inhibitory Effects of Amaryllidaceae Alkoloids, *Planta Med*, 70 : 260-262
55. Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., Feather-Stone, R. M. (1961). A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity, *Biochemical Pharmacology*, 7: 88-95
56. Ergenç, N., Gürsoy, A., Ateş, Ö., (1989). İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini, 4. Baskı, İstanbul Üniversitesi yayımları No: 3566, Eczacılık Fakültesi No: 35, İstanbul, s :803
57. European Pharmacopoeia, Sixth Edition (2007), s: 1261-1266
58. Evidente, A., Iasiello, I., Randazzo, G. (1983). Rapid Quantitative Analysis of Lycorine by Reserved-Phase High-Performance Liquid Chromatography, *J. Chromatogr.*, 281: 362-366
59. Evidente, A., Kireev, S., A., Jenkins, A., R., Romero, A., E., Steelant, W., F., A., Slambrouck, S., V., Komieko, A. (2009). Biological Evalutaion Of Structurally Diverse Amaryllidaceae Alkoloids and Their Synthetic Derivatives : Discovery of Novel Leads for Anticancer Drug Design, *Planta Med* 75 : 501-507

60. Ezoulin, M., J., M., (2008). Antioxidative Properties of Galanthamine On Neuronal Damage İnduced by Hydrogen Peroxide in SK-N-SH Cells, *Neuro Toxicology*, 29 : 270-277
61. Ezoulin, M., J., M., Li, J., Wu, G., Dong, C., Ombetta, J., E., Chen, H., Z., Massicot, F., Heymans, F. (2005). Differential Effects Of PMS 777, A New Type of acetylcholinesterase inhibitor, and Galanthamine On Oxidative İnjury İnduced İn Neuroblastoma SK-N-SH Cells, *Neuroscience Letters* 389 : 61-65
62. Fillik A. (2002). İzmir, Kemelpaşa, Nif Dağına Yetişen *Galanthus gracilis* Celak. Üzerinde Bazı Farmakognozik Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir
63. Gabrielsen, B., Monath, T. P., Huggins, J. W., Kefauver, D. F., Pettit, G. R., Groszek, G., Hollingshead, M., Kirşi, J. J., Shannon, W. M., Schubert, E. M., Dare, J., Ugarkar, B., Ussery, M. A., Phelan, M. J. (1992). Antiviral (RNA) Activity of Selected Amaryllidaceae Isuquinoline Constituents and Synthesis of Related Substances, *J. Nat. Prod.*, 55(11): 1569-1581
64. Gitsba, D. K., Maisuradze, N. I., Margvelashvili, N. N., Gorbunova, G. M., Cherkasov, O. A. (1982). Galanthamine Content of *Leucojum aestivum* Populations Growing in the Abkhaz ASSR., *Khim-Farm. Zh.*, 16(2): 198-196- *Chem. Abstr.* (1982). 96: 159335s
65. Gorbunova, G. M., Patudin, A. V., Gorbunov V. D. (1978). Galanthamine from Some Species of the Family Amaryllidaceae, *Chem. Nat. Comp.*, 14: 361-362

66. Gorinova, N. I., Atanassov, A. L., Stojanov, D. V. (1995). Characteristics of Natural Growing Areas for *Leucojum aestivum* L. in Bulgaria Based on Chemical Composition of Plants, *J. of Plant Nutrition*, 18(8): 1705-1710,
67. Hänsel, R., Keller, K., Rimpler, H. (1993). *Galanthus*, in Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Schneider, G. (Ed.), Vol. 5, Springer- Verlag, Berlin- Heidelberg, 213-218
68. Harvey A. L. (1995). The Pharmacology of Galanthamine and its Analogues, *Pharmac. Ther.*, 68 (1): 113-128
69. Heinrich, M., Teoh, H. L. (2004). Galanthamine from Snowdrop-the Development of a Modern Drug Against Alzheimer's Disease from Local Caucasian Knowledge, *J. Ethnopharm.*, 92: 147-162
70. Hohmann, J., Fargo, P., Molnar, J., Wolfrad, K., Molnar, A., Thalhammer, T., Mathe, I., Shaples, D. (2002). Antiproliferative Amaryllidaceae Alkaloids Isolated from the Bulbs of *Sprekelia formosissima* and *Hymenocallis x festalis*, *Planta Med.*, 68: 454-457
71. Houghton, P. J., Agbedahunsi, J. M., Adegbulugbe, A. (2004). Choline Esterase Inhibitory Properties of Alkaloids from Two Nigerian *Crinum* species, *Phytochemistry*, 65: 2893- 2896
72. http://www.drugs.com/search.php?searchterm=galantamine&is_main_search=1&type=0
73. <http://www.jnj.com/wps/wcm/jsp/showData.jsp?q=galantamine>
74. Howes, M-J. R., Perry, N.S.L., Houghton, P. J. (2003). Plants with Traditional Uses and Activities, Relevant to the Management of Alzheimer's Disease and Other Cognitive Disorders, *Phytotherapy Research*, 17(1) : 1-18

75. Ichimura, Y., Nishimoto, K. (1962). Fluorimetric Determination of Galanthamine, *Bunseki Kagaku*, 11:1024-1027; *Chem. Abstr.* (1962). 57: 16748d
76. Ieven, M., Vlietinck, A. J., Vanden Berghe, D. A., Totte, J., Dommissie, R., Esmans, E., Alderweireldt, F. (1982). Plant Antiviral Agents III. Isolation of Alkaloids from *Clivia miniata* Regel (Amaryllidaceae), *J. Nat. Prod.*, 45(5): 564-573
77. Ieven, M., Vanden Berghe, D. A., Vlietinck, A. J. (1979). Inhibition of Polio Virus by Lycorine, A Plant Alkaloid, *Planta Med.*, 36: 254-255
78. Ingkaninnan, K., De Best, C. M., Van der Heijden, R., Hofte, A. J. P., Karabatak, B., Irth, H., Tjaden, U. R., van der Greef, J., Verpoorte, R. (2000). High-Performance Liquid Chromatography with On-line Coupled UV, Mass Spectrometric and Biochemical Detection for Identification of Acetylcholinesterase Inhibitors from Natural Products, *J. of Chromatogr. A*, 872: 61-73
79. Kalashnikov, I. D. (1970). Alkaloids of *Galanthus nivalis*, *Chem. Nat. Comp.*, 6: 390
80. Kaya G. İ. (2003). Çanakkale Kaynaklı *Galanthus nivalis* L. subsp. *cilicicus* (Baker) Gottlieb-Tannenhain Örneği Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar, Doktora Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir
81. Kaya, G., I., Çiçek, D., Sarıkaya, B., Önür, M., A., Somer, N., Ü., (2009). HPLC-DAD Analysis of Lycorine In Amaryllidaceae Species, *Natural Product Communications*, 4 : 1-3

82. Kaya, G., I., Fillik, A., HıŖıl, Y., Ünver, N. (2004). High Pressure Liquid Chromatographic Analysis of Lycorine in Four *Galanthus* Species Growing In Turkey, *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1(2) : 105-114
83. Kaya, G. I., Gözler, B., (2005). Quantitative and cytotoxic activity determinations on *Galanthus nivalis* subsp. *cilicicus*, *Fitoterapia*, 76 : 340-343
84. Kaya, G. L, Gözler, T. (2003). Quantitative Evaluation of the Specimens of *Galanthus elwesii*, *J. Fac. Pharm. Gazi.*, 20 (2): 71-78
85. Kaya, G. L, Ünver, N., Gözler, B., Bastida, J. (2004). (-)-Capnoidine and (+)-Bulbocapnine from an Amaryllidaceae Species, *Galanthus nivalis* subsp. *cilicicus*, *Biochemical Systematics and Ecology*, 32
86. Kiely, J., S., Moos, W., H., Pavia, M., R., Schwarz, R., D., Woodard, G., L. (1991). A Silica Gel Plate-Based Qualitative Assay For Acetylcholinesterase Activity : A Mass Method to Screen For Potential Inhibitors, *Analytical Biochemistry*, 196 : 439-442
87. Kintsurashvili, L., Vachnadze, V., (2007). Plants Of The Amaryllidaceae Family Grown And Introduced In Georgia : A Source Of Galanthamine, *Pharmaceutical Chemistry Journal* , 41 : 38-40
88. Kolusheva, A., Vulkova, A. (1966). Spectrophotometric Examinations of Galanthamine, Lycorine and Nivalidine, *Farmatsiya (Sofia)*, 16(5): 45-49\ Chem. Abstr. (1967). 66: 68973n
89. Komizerko, E. I. (1963). Alkaloid Content of Plants of the *Galanthus* Genus, *Byul. Gl. Botan. Sada*, 51, 102-106\ Chem. Abstr. (1964). 61: 11003c
90. Konstantinova, E. I., Boichinov, Khr. (1963). Nonaqueous Titration of Alkaloids in Drugs, *Farmatsiya (Sofia)*, 13(4): 30-37; Chem. Abstr. (1964). 60: 2721e.

91. Kovtun, L., Patudin, A. V., Gorbunova, G. M., Gorbunov, V. D., Stikhin, V. A., Gogitidze, S. D., Nakaidze, A. K. (1978). Search for Galanthamine in *Galanthus* L. and *Leucojum* L. Plants in Transcaucasia, Farm Zh. (Kiev), 6: 59-62\ Chem. Abstr. (1979). 90: 200291r
92. Koyuncu, M. (1997). Türkiye'de İhraç Edilen Geofitlerin Korunması ve Üretimi Konusunda Gelişmeler, XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı, Coşkun, M. (Ed.), Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 57-62.
93. Kөнükol, S., Şener, B. (1992). High-Pressure Liquid Chromatographic Analysis of Some Amaryllidaceae Alkaloids from *Pancreatum maritimum* L., J. Fac. Pharm. Gazi, 9(2): 89-95
94. Kushida, N., Atsumi, S., Koyano, T., Umezawa, K. (1997). Induction of Flat Morphology in \wedge -ras-Transformed Fibroblasts by Lycorine, an alkaloid Isolated from the Tropical Plant *Eucharis grandiflora*, Drugs Exptl. Clin. Res., 23 (5/6): 151-155
95. Kuznetsov, V. I., Volkova, N. S., Morozova, V. A. (1969). Extraction and Photometric Determination of Galanthamine, Farmatsiya (Moscow), 18 (1): 39- 40; Chem. Abstr. (1969). 71: 33488/
96. Latvala, A., Önür, M. A., Gözler, T., Linden, A., Kıvçak, B., Hesse, M. (1995). Alkaloids of *Galanthus elwesii*, Phytochemistry, 39(5): 1229-1240
97. Leifertova, I., Brazdova, V. (1967). Alkaloids of *Galanthus nivalis* Grown in Slovakian Provinces, Cesk. Farm., 16(7), 352-354; Chem Abstr. (1968). 68: 6133 w

98. Likhitwitayawuid, K., Angerhofer, C. K., Chai, H., Pezzuto, J. M., Cordell, G. A., Ruangrunsi, N. (1993). Cytotoxic and Antimalarial Alkaloids from the Bulbs of *Crinum amabile*, *J. Nat. Prod.*, 56(8): 1331-1338
99. Lilienfeld, S. (2002). Galanthamine- A novel Cholinergic Drug With Alzheimer's Disease, *CNS Drug Reviews*, 8(2): 159-163
100. Liu, J., Hu, W., X., He., L., F., Ye, M., Li, Y., (2004) Effects of Lycorine On HL-60 Cells Via Arresting Cell Cycle And Inducing Apoptosis, *FEBS Letters*, 578 : 245-250
101. Liu, J., Li, Y., Tang, L.J., Zhang, G., P., Hu, W., X., (2007). Treatment of Lycorine On SCID Mice Model with Human APL Cells, *Biomedicine Pharmacotherapy*, 61 : 229-234
102. López, S., Bastida, J., Viladomat, F., Codina, C. (2002). Acetylcholinesterase Inhibitory Activity of Some Amaryllidaceae Alkaloids and *Narcissus* Extracts, *Life Sciences*, 71 : 2521-2529
103. López, S., Bastida, J., Viladomat, F., Codina, C. (2002). Solid-phase Extraction and Reversed-phase High-performance Liquid Chromatography of the Five Major Alkaloids in *Narcissus confusus*, *Phytochem. Anal.* 13 : 311-315
104. López, S., Bastida, J., Viladomat, F., Codina, C. (2003). Galanthamine Pattern in *Narcissus confusus* Plants, *Planta Med.*, 69 : 1166-1168
105. Marston, A., Kissling, J., Hostettmann K., (2002). A Rapid TLC Bioautographic Method For The Detection Of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Inhibitors In Plants, *Phytochemical Analysis*, 13 : 51-54

106. Meerow, A. W., Fay M. F., Guy, C. L., Li, Q-B, Zaman, F. Q., Chase, M.W. (1999). Systematics of Amaryllidaceae Based on Cladistic Analysis of Plastid RBCL and TRNL-F *Sequence Data*, American Journal of Botany, 86(9): 1325- 1345
107. McNulty, J., Nair, J., J., Bastida, J., Pandey, S., Griffin, C. (2009). Structure Activity Studies On the Lycorine Pharmacophore : A Potent Inducer of Apoptosis In Human Leukemia Cells, *Phytochemistry*, 70 : 913-919
108. Mikhno, V.V. (1965). Extraction and (Colorimetric) Determination of Galanthamine, *Farmatsevt. Zh. (Kiev)*, 20 (3): 44-46; *Chem Abstr. (1966)*. 64: 5428 c
109. Min, L., Tai-jun, H., Min, S., Shuang, W., Yin-di, Z., Jing-song, Z., (2008). Determination of the Concentration of Galanthamine Hydrobromide in Chinese Healty Volunteers by LC-MS/MS and Study On Its Bioequivalence, *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 01
110. Moreas-Cerdeira, R. M., Bastos, J. K., Burandt, C. L. Jr., Dhammika Nanayakkara, N. P., Mikell, J., McChesney, J. D. (1997). Alkaloid Content of Different Bulb Parts of *Narcissus* cv. Ice Follies, *Planta Med.*, 63 (1): 92-93
111. Mroczek, T. (2009). Highly Efficient, Selective and Sensitive Molecular Screening of Acetylcholinesterase Inhibitors of Natural Origin by Solid-Phase Extraction-Liquid Chromatography/Electrospray Ionisation-Octopole-Orthogonal Acceleration Time-of-Flight-Mass Spectrometry and Novel Thin-Layer Chromatography-based Bioautography, *Journal of Chromatography A*, 1216: 2519-2528
112. Mroczek, T., Mazurek, J., (2009). Pressurized Liquid Extraction and Anticholinesterase Activity-Based Thin-Layer Chromatography With

Bioautography of Amaryllidaceae Alkaloids, *Analytica Chimica Acta* , 633 :
188-196

113. Muhtar, F., Şener, B. (1997). Türkiye'den İhraç edilen Bazı Amaryllidaceae familyası Bitkilerinin Likorin Yönünden Değerlendirilmesi, XI. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı Bildiri Kitabı, Coşkun, M. (Ed.), Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 384-388
114. Mukherjee, P. K., Kumar, V., Mal, M., Houghton, P. J. (2007). Acetylcholinesterase Inhibitors from Plants, *Phytomedicine*, 14: 289-300
115. Mustafa, N. R., Rhee, I. K., Verpürte, R. (2003). Rapid Method for Determination of Galanthamine in Amaryllidaceae Plants Using HPLC, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 26 (19) : 32-3233
116. Orhan, I., Naz, Q., Kartal, M., Tosun, F., Şener, B., Choudhary, M. I. (2007). In *vitro* Anticholinesterase Activity of Various Alkaloids, *Zeitschrift für Naturforschung C*, 62: 684-688
117. Orhan, I., Sener, B. (2003). Bioactivity-Directed Fraction of Alkaloids from Some Amaryllidaceae Plants and Their Anticholinesterase Activity, *Chemistry of Natural Compounds*, 4(39):383-386
118. Önür, M., A., Somer, N., Ü., Kaya, G., I., Sarıkaya, B., Tanyolaç, B., (2010) Türkiyede *Galanthus* Türlerinin Biyoaktivite Rehberli İzalasyon Çalışmaları ile Asetilkolinesteraz İnhibisyonları Potansiyellerinin Araştırılması ve Farmakotaksonomik Sınıflandırma İçin AFLP-DNA Markerlerinin Kullanılması, Tübitak projesi no 104 T 272

119. Özdemir, C., Alçitepe, E., (2010). Morphological and Anatomical Study On *Galanthus gracilis* (Amaryllidaceae), Biomedical and Life Sciences, 4 : 151-157
120. Özhatay N. (2002). Diversity of Bulbus Monocots in Turkey with special Reference. Chromosome numbers, Pure Appl. Chem., 74 (4), 547-555
121. Papanicolaou, K., Zacharof, E. (1983). Cytological Notes and Taxonomic Comments on Four *Galanthus* L. Taxa From Greece, Isr. J. Bot., 32 : 22-32
122. Paskov, D. S., Ivanova, Z. C. (1967). *Galanthamine hydrobromide*, Chimiko-Parmazevtischen Zavod, Fr.1, 481, 003 (Cl.A 61 k), May 19, Bidg. Appl. March 2. (1959). 2pp./ Chem. Abstr., (1968). 68 : 6178m
123. Pettit, G. R., Gaddamidi, V., Herald, D. H., Singh, S. B., Cragg, G. M., Schmidt, J. M., Boettner, F. E., Williams, M., Sagawa, Y. (1986). Antineoplastic Agents, 120. *Pancratium littorale*, J. Nat. Prod., 49(6): 995-1002
124. Poulev, A., Deus-Neumann, B., Zenk, M. H. (1993). Enzyme Immunoassay for the Quantitative Determination of Galanthamine, Planta Med., 59 (5): 442-446
125. Proskurnina, N. F., Yakovleva, A. P. (1952). The Alkaloids of *Galanthus woronovi*. H. Isolation of a New Alkaloid, /. Gen. Chem. (USSR), 22: 1941-1944
126. Proskurnina, N. F., Yakovleva, A. P. (1956). Alkaloids of *Galanthus woronovi*. V. Isolation of Galanthamidine, J. Gen. Chem. (USSR), 26: 179-180
127. Prulovic, D., Hampel, H., Pantel, J., (2010). Galanthamine for Alzheimer's Disease, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 6(3) : 345-354

128. Rhee, I., K., Appels, N., Luijendijk, T., Irth, H., Verpoorte, R., (2003). Determining Acetylcholinesterase Inhibitory Activity In Plant Extracts Using A Fluorimetric Flow Assay, *Phytochemical Analysis*, 14 : 145-149
129. Rhee, K. I., Meent, M., Ingkaninan, K., Verpoorte, R. (2001). Screening for Acetylcholinesterase Inhibitors from Amaryllidaceae Using Silica Gel Thin-Layer Chromatography in Combination with Bioactivity Staining, *Journal of Chromatography A*, 915:217-223
130. Roman, S., Badia, A., Camps, P., Munoz-Torrero, D., Clos, M., V., (2005). Nicotinic-Resptor Potentiator Drugs, Huprine X and Galanthamine, Increase ACh Release by Blocking AChE Activity But Not Acting On Nicotinic Receptors, *Brain Research*, 1061 : 73-79
131. Schmeda-Hirschmann, G., Astudillo, L., Bastida, J., Viladomat, F., Codina, C. (2000). DNA Binding Activitiy of Amaryllidaceae Alkaloids, *Bol. Soc. Chil. Quim.*, 45: 515-518
132. Selezhinski, G. V. (1977). Snowdrops, *Khim. Zhizn.*, 3: 50-52; Chem. Abstr. (1977). 86: 152586j
133. Sellés, M., Bastida, J., Viladomat, F., Codina, C. (1997). Quantitative Evaluation of Galanthamine and Related Alkaloids in Wild Plants and Tissue Cultures of *Narcissus confuses* by High Performance Liquid Chromatography, *Analysis*, 25(5) : 156-158
134. Sellés, M., Viladomat, F., Bastida, J., Codina, C. (1999). Callus Induction, Somatic Embriyogenesis and Organogenesis in *Narcissus confusus*: Correlation Between the State of Differentiation and the Content of Galanthamine and Related Alkaloids, *Plant Cell Rep.*, 18(7-8): 646-651

135. Sharaf, A., Fahmy, I. R., Ahmed, Z. F., Rizk, A. M. (1960). A Pharmacological Study of *Panocratium sickenberi* Asch. Et Sfh., *Planta Med.*, 8: 322-327
136. Shu, Y.-Z. (1998). Recent Natural Products Based Drug Development: A Pharmaceutical Industry Perspective, *J. Nat. Prod.*, 61: 1053-1071
137. Somer, N. Ü., Kaya G. I., Sarıkaya, B., Önür, M. A. Bihat 2007 *Galanthus woronowii* Üzerinde Fitokimyasal Araştırmalar
138. Stefanov, I. (1991). Developmental Changes in Wild and Introduced Populations of *Leucojum aestivum* L., *Farmatsiya (Sofia)*, 41(2): 18-23; *Chem. Abstr. (1991)*. 115: 275741f
139. Stefanov, Zh. (1977). Quantitative and Qualitative Study of the Alkaloid Composition of Wild and Introduced *Leucojum aestivum* L. Populations. Part II. Method for the Simultaneous Quantitative Determination of Galanthamine and Some of the Major Alkaloids in the Above Ground Parts and Bulbs of the Plant, *Farmatsiya (Sofia)*, 27 (4): 4-10\ *Chem. Abstr. (1978)*. 89: 102941n
140. Stefanov, Zh., Savchev, P., Mitkov, I. (1974). Qualitative and Quantitative Studies of the Alkaloid Composition of Wildly Growing and Introduced *Leucojum aestivum* L. Populations. I. Dynamics of Galanthamine Accumulation in the Aboveground Parts and Bulbs of Plants and Localization in Some Organs of Aboveground Parts, *Farmatsiya (Sofia)*, 24 (6): 16-19-, *Chem. Abstr. (1975)*. 83: 4997s
141. Szlavik, L., Gyuris, A., Minarovits, J., Forgo, P., Molnar, J., Hohmann, J., Alkoloids From *Leucojum Vernum* and Antiretroviral Activity of Amaryllidaceae Alkaloids, *Planta Med* 70 : 871-873

142. Şahin, N. F., Şakıyan, N., Pınar, N. M. (1997). An Investigation on the Pollen Morphology of *Galanthus ikariae* Baker and *Galanthus rizehensis* Stern (Amaryllidaceae), *Turk. J. Bot.*, 21: 305-307
143. Şahin, N. F. (1998). Morphological Anatomical and Physiological Studies on *Galanthus ikariae* Baker and *G. rizehensis* Stern (Amaryllidaceae) Grown around NE Turkey, *Pak. J. Bot.*, 30(1): 117-131
144. Şahin, N. F. (2000). Polen Morphology of *Galanthus elwesii* Hooker (Amaryllidaceae), *Pak. J. Bot.*, 32(1): 5-6
145. Takagi, S., Katagi, T., Takebayashi, K. (1968). Gas Liquid Chromatography of Alkaloids. II. Quantitative Analysis of Alkaloids of *Lycoris radiata* Herb., *Chem. Pharm. Bull.*, 16(6): 1121-1123
146. Tanahashi, T., Poulev, A., Zenk, M. H. (1990). Radioimmunoassay for the Quantitative Determination of Galanthamine, *Planta Med.*, 56(1): 77-81
147. Tanker, M., Çitoğlu, G., Gümüşel, B., Şener, B. (1996). Alkaloids of *Sternbergia clusiana* and their Analgesic Effects, *International Journal of Pharmacognosy* 34(3) : 194-197
148. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı, Doğal Çiçek Soğanlarının 2010 Yılı İhracat Listesi Hakkında Tebliğ (2009/55), Resmi Gazete, Sayı : 27404
149. Tencheva, J., Yamboliev, I., Zhivkova, Z. (1987). Reversed-Phase Liquid Chromatography for the Determination of Galanthamine and Its Metabolites in Human Plasma and Urine, *J. Chromatogr.*, 421(2): 396-400
150. Theys, D., L., Andolfi, A., Goietsenoven, G., V., Cimmino, A., Calve, B., L., Wauthoz, N., Megalizzi, V., Gras, T., Bruyere, C., Dubois, J., Mathieu, V., Kornienko, A., Kiss, R., Evidente, A. (2009). Lycorine, The Main Phenanthridine Amaryllidaceae Alkaloid, Exhibits Significant Antitumor

Activity in Cancer Cells That Display Resistance to Proapoptotic Stimuli :
An Investigation of Structure-Activity Relationship and Mechanistic Insight,
Journal of Medical Chemistry, 52 : 6244-6256

151. Tian-mei, S., Hui, L., Liang, S., Li-li, S., Hong-yan, Z. (2006). A Bioequivalent Study of Galanthamine Hydrobromide Solution to Immediate Release Tablet, Chinese Journal of New Drugs, 02
152. Tokhtabaeva, G. M. (1987). Chromatophotocolorimetric Technique for Determination of Galanthamine and its Metabolites in *Narcissus*, Khim-Farm. Zh., 21(6): 703-705
153. Tomasz, M., Mazurek, J. (2009). Pressurized Liquid Extraction and Anticholinesterase Activity-Based Thin-Layer Chromatography with Bioautography of Amaryllidaceae Alkaloids, Analytica Chimica Acta, 663 : 188-196
154. Tüzen, M., Özdemir, M., (2003). Chromatographic Determination of Phenolic Acids in the Snowdrop by HPLC, Turk. J. Chem., 27: 49-54
155. Tsakadze, D., Abdusamatov, A., Samsoniya, Sh. (1998). Phenolic Compounds from *Galanthus caucasicus*, Bull. Georgian Acad. Sei., 158(3): 433-434
156. Tsakadze, D. M., Abdusamatov, A., Yunusov, S. Y. (1969). Alkaloids of *Galanthus caucasicus*, Chem. Nat. Comp., 5: 281-282
157. Ünver, N. (2007). New Skeletons and New Concepts in Amaryllidaceae Alkaloids, Phytochem Rev, 6 : 125-135
158. Ünver, N., Gözler, T., Walch, N., Gözler, B., Hesse, M.. (1999). Two Novel Dinitrogenous Alkaloids from *Galanthus plicatus* subsp. *byzantinus* (Amaryllidaceae), Phytochemistry, 50: 1255-1261

159. Ünver, N., Noyan, S., Gözler, B., Gözler, T., Werner, C., Hesse, M. (2001). Four New Amaryllidaceae Alkaloids from *Galanthus gracilis* and *Galanthus plicatus* subsp. *byzantinus*, *Heterocycles*, 55(4): 641-652
160. Volodina, A. D., Dobronravova, E. K., Shakirov, T. T. (1972). Spectrophotometric Determination of Lycorine in Plant Raw Material and A Preparation, *Chem. Nat. Comp.*, 161: 743-745
161. Volodina, A. D., Dobronravova, E. K., Shakirov, T. T. (1970). Polarographic Determination of Galanthamine in *Ungernia victoris*, *Chem. Nat. Comp.*, 6: 459-461
162. Volodina, A. D., Dobronravova, E. K., Shakirov, T. T. (1973). Quantitative Determination of Lycorine in Dihydrolycorine, *Chem. Nat. Comp.*, 4: 536
163. Vrijssen, R., Vanden Berghe, D. A., Vlietinck, A. J., Boeye, A. (1986). Lycorine: A Eucaryotic Termination Inhibitor?, *J. Biol. Chem.*, 261(2): 505- 507
164. Vulkova, A. (1961). Proof and Determination of the Alkaloids in *Galanthus nivalis* and *Leucojum aestivum*, *Farmatsiya*, 2: 17-22', *Chem. Abstr. (1961)*. 55: 21479d
165. Vulkova, A. (1961). Identification and Determination of the Alkaloids of *Galanthus nivalis* var. *gracilis* and *Leucojum aestivum*, *Farmaciya*, 11(2): 17- 22; *Abstr. Bulgar. Sci.Lit., Biol. Med., (1961)*. (3), *Abstr. No.* 493; *Chem. Abstr. (1963)*. 58: 5984f
166. Weniger, B., Italiano, L., Beck, J.-P., Bastida, J., Berganon, S., Codina, C.,¹ Lobstein, A., Anton, R. (1995). Cytotoxic Activity of Amaryllidaceae Alkaloids, *Planta Med.*, 61:77-79

167. Wen-yan, H., Li, D., Ai-dong, W., Lin, Y., (2007). The Pharmacokinetics and Sustained Release Characteristics Evaluation of Galanthamine Hydrochloride Sustained Release Tablet in Healthy Volunteers, Chinese Pharmacological Bulletin, 04
168. Willis, J. C. (1988). Amaryllidaceae, in A Dictionary of the Flowering Plants & Ferns, 8th Ed., Shaw, A. H. K. (Ed.), Cambridge University Press, Cambridge, 49-50, 474
169. Wurst, F., Prey, T., Puchinger, L., Bancher, E. (1980). Eine Neue Methode Zur Quantitativen Bestimmung von Galanthamine in Drogenextrakten von *Leucojum aestivum*. J. Chromatogr., 188: 452-456
170. Yalabık, B. (1997). *Leucojum aestivum* L. Üzerinde Kalite Kontrol Çalışmaları, Yüksek Lisans tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir
171. Yamboliev, I., Mikhailova, D. (1985). Extraction Spectrofluorometry Method for Quantitative Determination of Galanthamine in Biological Material, Farmatsiya (Sofia), 35(2): 7-11; Chem. Abstr. (1985). 103: 153137v
172. Zeybek, N., Sauer, E. (1995). Türkiye Kardelenleri (*Galanthus* L.) I., Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir
173. Zeybek, U. (1983). Über die Alkaloide Verschiedener *Galanthus*-Arten", Doktora Tezi, Viyana Üniversitesi, Farmakognozi Enstitüsü, Viyana
174. Zhang, J., Wang, M., Shen, Y., Ma, G., Hong, S. (1999). Studies on Alkaloids of Amaryllidaceae. XII. Identification of Amaryllidaceae Alkaloids by TLC and Determination of Galanthamine by HPLC., Yaowu Fenxi Zazhi, 19(6): 399-403; Chem. Abstr. (2000). 132: 227526

ÖZGEÇMİŞ

1982 Yılında Osmaniye’de doğdum. İlk öğrenimimi Antalya’nın Serik ilçesinde Tekeli İlköğretim okulunda, orta öğrenimimi ve lise öğrenimimi Serik Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 2002 yılında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’ girdim. 2007 yılında mezun oldum ve aynı yıl E.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı’nda yüksek lisans öğrenimime başladım, 2008 yılında Farmakognozi Anabilim Dalı’na araştırma görevlisi olarak atandım. Halen Farmakognozi Anabilim Dalı’nda çalışmaya devam etmekteyim.