

***FERULA DIVARICATA* PIMENOV & KLJUYKOV
BİTKİSİNİN FİTOKİMYASAL VE BİYOLOJİK
AKTİVİTE AÇISINDAN ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi

Süleyman YUR

Eskişehir 2023

***FERULA DIVARICATA* PIMENOV & KLJUYKOV BITKISİNİN
FITOKİMYASAL VE BİYOLOJİK AKTİVİTE AÇISINDAN ARAŞTIRILMASI**

Süleyman YUR

DOKTORA TEZİ

Farmakognozi Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Gülmira ÖZEK

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ocak 2023

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 2001S001 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Süleyman YUR'un "*Ferula divaricata* Pimenov & Kljuykov Bitkisinin Fitokimyasal ve Biyolojik Aktivite Açısından Araştırılması" başlıklı tezi 18/01/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakognozi Anabilim dalında Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Ünvanı Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	:Prof. Dr. Gülmira ÖZEK	:.....
Üye	:Prof. Dr. Nilgün ÖZTÜRK	:.....
Üye	:Prof. Dr. Sevda SÜZGEÇ SELÇUK	:.....
Üye	:Doç. Dr. Erol ŞENER	:.....
Üye	:Doç. Dr. Fatih GÖGER	:.....

.....

Enstitü Müdürü

ÖZET

FERULA DIVARICATA PIMENOV & KLJUYKOV BİTKİSİNİN FİTOKİMYASAL VE BİYOLOJİK AKTİVİTE AÇISINDAN ARAŞTIRILMASI

Süleyman YUR

Farmakognozi Anabilim Dalı
Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2023

Danışman: Prof. Dr. Gülmira ÖZEK

Bu tez kapsamında Türkiye için endemik bir tür olan *Ferula divaricata* bitkisi üzerinde kapsamlı fitokimyasal ve biyolojik aktivite araştırmaları gerçekleştirilmiştir. Bitkinin meyve, topraküstü ve kök uçucu yağ ve uçucu bileşenleri ile uçucu yağ içerisinde bulunan enantiomerik bileşiklerin durumu incelenmiştir. Ayrıca, sabit yağ asitleri ve yağda çözünen vitamin profili aydınlatılmıştır. Topraküstü ve meyve kısımlarının uçucu yağlarında nonan ve α -pinen, kök uçucu bileşenlerinde ise β -kubeben, γ -amorfen ve germakren D ana bileşikler olarak tespit edilmiştir. Yaprak lipitleri doymuş yağ asitlerince zengin, meyve lipitleri ise tekli-çoklu doymamış yağ asitlerince zengin olduğu ortaya konmuştur. Vitamin analizleri sonucunda β -karoten, E ve K₁ vitaminlerine rastlanmıştır. Bitkinin farklı kısımlarından hazırlanan ekstrelerin antioksidan, anti-asetilkolinesteraz ve anti- α -amilaz aktiviteleri belirlenmiştir. Biyolojik aktivite taramaları sonucunda, %60 sulu metanol kök ekstresinin etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca uçucu yağın anti-AChE etki gösterdiği görülmüştür. Antioksidan ve anti-AChE aktivite testlerinde potansiyel gösteren sulu metanol kök ekstresi aktivite güdümlü fraksiyonlanmıştır. Fraksiyonlama çalışmaları sonucunda daukan tipi seskiterpenler: teferidin, teferin, ferutinin, ferutidin, ferutin, jaeschkeanadiol anjelat, fenolik asitler: ferulik asit, 5-O-kafeoilkinik asit, 4-O-kafeoilkinik asit, 3-O-kafeoilkinik asit, 1,5-dikafeoilkinik asit, 3,5-dikafeoilkinik asit tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra aktif olan ekstreden 1,3-dikafeoilkinik asit türevi yapısında bir bileşik daha izole edilmiştir. Antioksidan güdümlü olarak başlanan fraksiyonlama çalışmaları sonucunda elde edilen fraksiyonda ağırlıklı olarak fenolik asit türevleri tanımlanmıştır. 4-O-Kafeoilkinik asit *Ferula* cinsi için ilk kez rapor edilmiştir. Bu araştırma sonucunda *F. divaricata* türü ilk kez fitokimyasal incelemeye tabi tutularak uçucu ve uçucu olmayan sekonder

metabolitleri aydınlatılmıştır. Ayrıca bitkinin farklı kısımlarının biyolojik aktiviteleri ilk kez değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Ferula divaricata*, Uçucu bileşen, Enantiomer, Seskiterpen ester, Fenolik asit.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF PHYTOCHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF *FERULA DIVARICATA* PIMENOV & KLJUYKOV

Süleyman YUR

Department of Pharmacognosy

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, January 2023

Supervisor: Prof. Dr. Gülmira ÖZEK

In the scope of this thesis, comprehensive phytochemical and biological activity studies were carried out on *Ferula divaricata*, an endemic species of Turkey. Essential oil (EO), volatile constituents of different parts of the plant (fruit, aerial parts and root) and enantiomeric ratios in the essential oil were investigated. In addition, free fatty acids and fat soluble vitamins profile was determined. Nonane and α -pinene in aerial parts and fruit EO, β -cubebene, γ -amorphene and germacrene D in the root volatiles were found to be main components. Leaf lipids were detected as rich in saturated fatty acids, however fruit lipids were found as rich in mono-polyunsaturated fatty acid. In vitamin investigations, VitE, VitK1 and β -carotene were detected. The extracts prepared from different parts of the plant were subjected to antioxidant, anti-acetylcholinesterase, anti- α -amylase activity researches. In biological activity studies, 60% aqueous-methanol extract was found to be promising. In addition, EOs showed anti-AChE potent. The root %60 aqueous-methanol extract having antioxidant and anti-AChE potentials was subjected to bioactivity guided fractionation. As a result of bioactivity guided fractionation, daucane-type sesquiterpenes; teferidin, teferin, ferutin, ferutidine, ferutin, jaeschkeanadiol angelate, phenolic acids; ferulic, 5-*O*-caffeoylquinic, 4-*O*-caffeoylquinic, 3-*O*-caffeoylquinic, 1,5-dicaffeoylquinic, 3,5-dicaffeoylquinic acids have been identified. In addition, 1,3-dicaffeoylquinic acid derivative was also isolated from the extract. Phenolic acid derivatives were mainly defined in the fraction obtained as a result of fractioning studies started as antioxidant-guided. 4-*O*-Caffeoylquinic acid has been reported for the

first time for the genus *Ferula*. To the best of our knowledge this is the first investigation of volatile and non-volatiles secondary metabolites of *F. divaricata* as well as biological activity evaluation.

Keywords: *Ferula divaricata*, Volatiles, Enantiomer, Sesquiterpen ester, Phenolic acid.

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, her zaman güler yüzü ile desteğini hissettiğim değerli danışmanım Prof. Dr. Gülmira ÖZEK'e,

Öğrencilik ve çalışma hayatımda fikir, tecrübe ve bilgilerini esirgmeden benimle paylaştıran, tez çalışmalarımı izolasyon ve enantiomer analizlerimde yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Temel ÖZEK'e,

Tezimin hazırlanmasına imkan sağlayan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognosi Anabilim Dalı Başkanlığı'na ve Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırma Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü'ne,

Arazi çalışmaları kapsamında, bitki toplama ve teşhis konularında değerli vaktini ayıran ve bilgilerini paylaştıran Öğr. Gör. Dr. Ömer Koray Yaylacı'ya,

İzolasyon çalışmalarında yol gösteren ve yapı tayini araştırmalarımı yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Antoaneta Trendafilova'ya,

Deney aşamalarımı tecrübe ve bilgisiyle her zaman yanımda olan Doç. Dr. Fatih Göger'e,

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarımı yardımcı olan Doç. Dr. Gamze GÖGER'e,

Lisansüstü hayatım boyunca, karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda olan, çalışmalarımın tamamlanması için her zaman beni motive eden sevgili eşim Tuğçe ARSLAN YUR'a,

Bu çalışmayı destekleyen Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Komisyonu'na (Proje No: 2001S001),

Tüm içtenliklerimle saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....

Süleyman YUR

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR	vii
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
GÖRSELLER DİZİNİ	xix
SİMGE VE KISALTMALAR	xx
GİRİŞ ve AMAÇ	23

BİRİNCİ BÖLÜM

1. BOTANİK BİLGİLER.....	27
1.1. Apiaceae Familyası.....	27
1.2. <i>Ferula</i> L. cinsi.....	27
1.3. <i>Ferula divaricata</i> Pimenov & Kljuykov	28
2. KİMYASAL BİLGİLER.....	30
3. BİYOLOJİK AKTİVİTE.....	53

İKİNCİ BÖLÜM

4. GEREÇ ve YÖNTEMLER	56
4.1. Bitki Materyali	56
4.2. Kimyasallar.....	56
4.3. Cihaz ve Donanımlar	57
4.4. Ekstraksiyon İşlemleri	58
4.4.1. Uçucu yağ hidrodistilasyonu.....	58
4.4.2. Uçucu bileşen mikrodistilasyonu	59
4.4.3. Sabit yağ asitleri mikroekstraksiyonu	60
4.4.4. Maserasyon.....	61
4.5. Biyolojik Aktivite Testleri	62
4.5.1. Serbest radikal süpürücü etki antioksidan aktivite testi (DPPH testi) ...	63
4.5.2. Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasite testi (CUPRAC testi). 64	64
4.5.3. Lipid peroksidasyonu inhibisyonu testi (β -Karoten soldurma testi)	65

4.5.4 Asetilkolin esteraz enzim inhibisyonu testi.....	66
4.5.5. α -Amilaz enzim inhibisyonu testi	67
4.5.6. Antimikrobiyal aktivite testi	68
4.6. Kromatografik-Spektroskopik Analizler	69
4.6.1. Gaz Kromatografisi – Kütle Spektrometrisi (GC/MS) sistemi ile uçucu yağ ve sabit yağ asitleri analizi.....	69
4.6.2. Gaz Kromatografisi -Alev İyonlaşma Dedektörü (GC-FID) sistemi ile uçucu yağ ve sabit yağ asitleri analizi.....	70
4.6.3. Gaz kromatografisi – kütle spektrometrisi/ alev iyonlaşma dedektörü (GC/MS-FID) sistemi ile enantiomerik bileşiklerin analizi.....	70
4.6.4. Uçucu bileşiklerin teşhisi.....	70
4.6.5. Preparatif Gaz Kromatografisi Fraksiyonlamalı GC-FID ile madde izolasyonu	71
4.6.6. Ultra Performanslı Birleşim Kromatografisi (UPC ²) ile vitamin analizi	71
4.6.7. İnce Tabaka Kromatografisi	72
4.6.8. Sütun kromatografisi.....	72
4.6.8.1. Uçucu yağdan madde izolasyonu çalışması	72
4.6.8.2. Ekstrelerden madde izolasyonu çalışması.....	73
4.6.9. Sıvı Kromatografisi Tandem Kütle Spektroskopisi (LC/MS-MS).....	73

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

5. BULGULAR.....	74
5.1. Ekstraksiyon Verimleri	74
5.2. Biyolojik Aktivite Sonuçları	74
5.2.1. Serbest radikal süpürücü etki sonuçları.....	74
5.2.2. Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasite sonuçları.....	75
5.2.3. Lipid peroksidasyonu inhibisyon sonuçları.....	76
5.2.4. Asetilkolinesteraz enzimi inhibe etme aktivite sonuçları	77
5.2.5. α -Amilaz enzimi inhibe etme aktivite sonuçları.....	78
5.2.6. Anti-mikrobiyal aktivite sonuçları.....	78
5.3. Kromatografik Analiz Sonuçları	79
5.3.1. Uçucu yağ profili.....	79
5.3.2 Serbest yağ asitleri profili	84
5.3.3. Enantiomer bileşiklerin oranları	85
5.3.4. Uçucu yağ üzerinde izolasyon çalışmaları	87
5.3.5. Vitamin analizi sonuçları	89

5.3.6. Ekstreler üzerinde izolasyon çalışmaları.....	91
6. SONUÇ VE TARTIŞMA	116
KAYNAKÇA.....	136
ÖZGEÇMİŞ	

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. <i>F. kuhistanica</i> türünden izole edilen bileşikler	30
Çizelge 2.2. <i>F. lancerottensis</i> türünden izole edilen bileşikler	31
Çizelge 2.3. <i>F. sinaica</i> türünden izole edilen bileşikler	31
Çizelge 2.4. <i>F. hermonis</i> türünden izole edilen bileşikler	32
Çizelge 2.5. <i>F. rigidula</i> türünden izole edilen bileşikler	32
Çizelge 2.6. <i>F. vesceritensis</i> türünden izole edilen bileşikler	33
Çizelge 2.7. <i>F. jaeschkeana</i> türünden izole edilen bileşikler	33
Çizelge 2.8. <i>F. linkii</i> türünden izole edilen bileşikler.....	33
Çizelge 2.9. <i>F. orientalis</i> var. <i>orientalis</i> türünden izole edilen bileşikler.....	34
Çizelge 2.10. <i>F. communis</i> var. <i>brevifolia</i> türünden izole edilen bileşikler.....	35
Çizelge 2.11. <i>F. communis</i> türünden izole edilen bileşikler.....	35
Çizelge 2.12. <i>F. latipinna</i> türünden izole edilen bileşikler	36
Çizelge 2.13. <i>F. tingitana</i> türünden izole edilen bileşikler	37
Çizelge 2.14. <i>F. jaeskeana</i> türünden izole edilen bileşikler.....	37
Çizelge 2.15. <i>F. soongarica</i> türünden izole edilen bileşikler.....	38
Çizelge 2.16. <i>F. tatarica</i> türünden izole edilen bileşikler	38
Çizelge 2.17. <i>F. pallida</i> türünden izole edilen bileşikler.....	38
Çizelge 2.18. <i>F. tenuisecta</i> türünden izole edilen bileşikler.....	38
Çizelge 2.19. <i>F. akitschkensis</i> türünden izole edilen bileşikler.....	39
Çizelge 2.20. <i>F. kokanica</i> türünden izole edilen bileşikler	39
Çizelge 2.21. <i>F. lycia</i> türünden izole edilen bileşikler	39
Çizelge 2.22. <i>F. persica</i> türünden izole edilen bileşikler	39
Çizelge 2.23. <i>F. calcarea</i> türünden izole edilen bileşikler.....	40
Çizelge 2.24. <i>F. leucographa</i> türünden izole edilen bileşikler.....	40
Çizelge 2.25. <i>F. rubroarenosa</i> türünden izole edilen bileşikler.....	40
Çizelge 2.26. <i>F. involucrate</i> türünden izole edilen bileşikler.....	41
Çizelge 2.27. <i>F. tschatcalensis</i> türünden izole edilen bileşikler	41
Çizelge 2.28. <i>F. juniperina</i> türünden izole edilen bileşikler	41
Çizelge 2.29. <i>F. xeromorpha</i> türünden izole edilen bileşikler	41
Çizelge 2.30. <i>F. feruloides</i> türünden izole edilen bileşikler.....	41
Çizelge 2.31. <i>F. microcarpa</i> türünden izole edilen bileşikler	43

Çizelge 2.32. <i>F. penninervis</i> türünden izole edilen bileşikler	43
Çizelge 2.33. <i>F. diversivittata</i> türünden izole edilen bileşikler	43
Çizelge 2.34. <i>F. gigantea</i> türünden izole edilen bileşikler	44
Çizelge 2.35. <i>F. badghysi</i> türünden izole edilen bileşikler	44
Çizelge 2.36. <i>F. olgae</i> türünden izole edilen bileşikler	44
Çizelge 2.37. <i>F. litwinowiana</i> türünden izole edilen bileşikler	44
Çizelge 2.38. <i>F. oopoda</i> türünden izole edilen bileşikler	45
Çizelge 2.39. <i>F. conocaula</i> türünden izole edilen bileşikler	45
Çizelge 2.40. <i>F. sinkiangensis</i> türünden izole edilen bileşikler	45
Çizelge 2.41. <i>F. tadshikorum</i> türünden izole edilen bileşikler	45
Çizelge 2.42. <i>F. equisetacea</i> türünden izole edilen bileşikler	46
Çizelge 2.43. <i>F. szowitsiana</i> türünden izole edilen bileşikler	46
Çizelge 2.44. <i>F. gummosa</i> türünden izole edilen bileşikler.....	46
Çizelge 2.45. <i>F. pseudalliacea</i> türünden izole edilen bileşikler.....	46
Çizelge 2.46. <i>F. krylovii</i> türünden izole edilen bileşikler.....	47
Çizelge 2.47. <i>F. karatavica</i> türünden izole edilen bileşikler.....	47
Çizelge 2.48. <i>F. polyantha</i> türünden izole edilen bileşikler.....	47
Çizelge 2.49. <i>F. mongolica</i> türünden izole edilen bileşikler	47
Çizelge 2.50. <i>F. assafoetida</i> türünden izole edilen bileşikler.....	48
Çizelge 2.51 <i>Ferula</i> uçucu yağları kompozisyonunu oluşturan ana bileşikler.....	49
Çizelge 3.1. <i>Ferula</i> türlerinde gözlenen biyolojik aktivitelerin özeti.....	53
Çizelge 4.1. Kullanılan kimyasal madde ve çözücülerin bilgileri	56
Çizelge 4.2. Kullanılan cihaz ve apareylerin bilgileri	58
Çizelge 4.3. <i>F. divaricata</i> uçucu bileşenlerinin mikrodistilasyonu için uygulanan sıcaklık programı	60
Çizelge 4.4. Vitamin analizleri mobil faz gradient programı	71
Çizelge 4.5. LC-MS/MS analizlerinde uygulanan mobil faz gradient programı.....	73
Çizelge 5.1. <i>F. divaricata</i> ekstraksiyon verim bilgileri	74
Çizelge 5.2. <i>F. divaricata</i> ekstrelerinin DPPH serbest radikal süpürücü etkileri.....	75
Çizelge 5.3. CUPRAC aktivite sonuçları	76
Çizelge 5.4. <i>F. divaricata</i> ekstrelerinin lipid peroksidasyonu inhibe etme etkileri (β -Karoten/Linoleik asit sistemi üzerinde).....	77
Çizelge 5.5. <i>F. divaricata</i> ekstrelerinin kolinesteraz enzimi inhibisyon etkileri.....	77

Çizelge 5.6. <i>F. divaricata</i> ekstrelerinin antimikrobiyal aktivite test sonuçları	78
Çizelge 5.7. <i>F. divaricata</i> meyve uçucu yağ kimyasal kompozisyonu	79
Çizelge 5.8. <i>F. divaricata</i> toprak üstü (meyvesiz herba) uçucu yağ kimyasal kompozisyonu.....	81
Çizelge 5.9. <i>F. divaricata</i> kök uçucu bileşen kimyasal kompozisyonu	83
Çizelge 5.10. <i>F. divaricata</i> sabit yağ asitleri kimyasal kompozisyonu	85
Çizelge 5.11. <i>F. divaricata</i> uçucu yağlarındaki enantiomer dağılımı	85
Çizelge 5.12. <i>F. divaricata</i> meyve, yaprak ve kök kısımlarındaki yağda çözünen vitamin analiz sonuçları	89
Çizelge 5.13. <i>F. divaricata</i> kök sulu metanol ekstresinin partiyon verimleri.....	91
Çizelge 5.14. Partisyonların DPPH antioksidan aktivite sonuçları	92
Çizelge 5.15. Yapısı aydınlatılan daukan türevleri.....	94
Çizelge 5.16. Ana daukan iskeletine ait NMR verileri.....	94
Çizelge 5.17. 6. Karbona bağlı ester zincirlerinin NMR verileri	95
Çizelge 5.18. Saflaştırılan fraksiyonlarda tespit edilen bileşiklerin fragmentasyon bilgileri	115

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Daukan seskiterpen ana iskeleti	30
Şekil 2.2. Kumarin ana iskeleti.....	35
Şekil 2.3. Fenilpropanoit ana iskeleti	36
Şekil 2.4. Stilben ana iskeleti.....	37
Şekil 2.5. Humulen ana iskeleti	41
Şekil 2.6. Asetofenon ana iskeleti	43
Şekil 2.7. Seskiterpen lakton ana iskeleti	44
Şekil 4.1. Mikrodistilasyon işlemi.....	59
Şekil 4.2. Serbest formda (a) mor renkli ve indirgenmiş (b) saydam 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil bileşiği	64
Şekil 4.3. a) Açık mavi Cu ⁺² -Neokuproin, b) Sarı-turuncu indirgenmiş Cu ⁺ -neokuproin	65
Şekil 4.4. Hidrojen atomu transferi antioksidan aktivite mekanizması	65
Şekil 4.5. Lipid peroksidasyonu ve β-karoten-Linoleik asit oksidayson tepkimesi	66
Şekil 4.6. Ellmann metodu renk reaksiyonu	67
Şekil 4.7. a) Nişastanın enzim ile parçalanmasıyla oluşan monosakkaritler (renksiz); b) Enzimin inhibisyonu ile nişastanın korunması ve iyot ile boyanması (mavi-koyu kahverengi renk).....	68
Şekil 5.1. <i>F. divaricata</i> ekstrelerinin DPPH radikalini süpürme etkileri	74
Şekil 5.2. <i>F. divaricata</i> ekstrelerinin bakır(II) iyonu indirgeme kapasiteleri.....	75
Şekil 5.3. Asetilkolin esteraz inhibisyon etkileri.....	77
Şekil 5.4. <i>F. divaricata</i> uçucu yağındaki α -pinen enantiomerlerinin şiral kolondaki ayırımı	86
Şekil 5.5. <i>F. divaricata</i> uçucu yağındaki β -pinen enantiomerlerinin şiral kolondaki ayırımı	86
Şekil 5.6. <i>F. divaricata</i> uçucu yağındaki limonen enantiomerlerinin şiral kolondaki ayırımı	86
Şekil 5.7. <i>F. divaricata</i> uçucu yağındaki sabinen enantiomerlerinin şiral kolondaki ayırımı	87
Şekil 5.8. <i>F. divaricata</i> meyve uçucu yağı GC/MS kromatogramı	87
Şekil 5.9. <i>F. divaricata</i> uçucu yağ oksijenli alt fraksiyonundaki bilinmeyen maddenin tespiti	88
Şekil 5.10. <i>F. divaricata</i> uçucu yağdan izole edilen bileşiğin saflık kontrolü (a) ve kütle spektrumu (b)	89

Şekil 5.11. <i>F. divaricata</i> meyvesinde (A) ve yaprağında (B) UPC ² tekniği ile tespit edilen Vit E kromatogramı.....	90
Şekil 5.12. <i>F. divaricata</i> yapraklarında UPC ² tekniği ile tespit edilen Vit K ₁ kromatogramı.....	90
Şekil 5.13. <i>F. divaricata</i> yapraklarında UPC ² tekniği ile tespit edilen β-karoten kromatogramı.....	90
Şekil 5.14. Partisyonların DPPH serbest radikali süpürücü etkileri.....	92
Şekil 5.15. Kök sulu metanol ekstresinden elde edilen partisyonların İTK profillerinin kontrolü a) FKMS-H, b) FKMS-K, c) FKMS-E, d) FKMS-B; mobil faz toluen:etil asetat:formik asit:su (5:100:10:10).....	92
Şekil 5.16. Fraksiyonların 254 nm UV ışık altında İTK ile kontrolü.....	93
Şekil 5.17. 13-14 nolu fraksiyonun 1H NMR spektrumu.....	95
Şekil 5.18. 13-14 nolu fraksiyonun 13C NMR spektrumu.....	96
Şekil 5.19. 13-14 nolu fraksiyonun HMBC NMR spektrumu.....	96
Şekil 5.20. 13-14 nolu fraksiyonun HSQC NMR spektrumu.....	97
Şekil 5.21. 13-14 nolu fraksiyonun COSY NMR spektrumu.....	97
Şekil 5.22. 13-14 nolu fraksiyonun 13C APT NMR spektrumu.....	98
Şekil 5.23. 15-22 nolu fraksiyonun 1H NMR spektrumu.....	98
Şekil 5.24. 15-22 nolu fraksiyonun 13C NMR spektrumu.....	99
Şekil 5.25. 15-22 nolu fraksiyonun HMBC NMR spektrumu.....	99
Şekil 5.26. 15-22 nolu fraksiyonun HSQC NMR spektrumu.....	100
Şekil 5.27. 15-22 nolu fraksiyonun COSY NMR spektrumu.....	100
Şekil 5.28. 15-22 nolu fraksiyonun 13C APT NMR spektrumu.....	101
Şekil 5.29. 49-54 nolu fraksiyonun 1H NMR spektrumu.....	101
Şekil 5.30. 49-54 nolu fraksiyonun 13C NMR spektrumu.....	102
Şekil 5.31. 49-54 nolu fraksiyonun HMBC NMR spektrumu.....	102
Şekil 5.32. 49-54 nolu fraksiyonun HSQC NMR spektrumu.....	103
Şekil 5.33. 49-54 nolu fraksiyonun COSY NMR spektrumu.....	103
Şekil 5.34. 49-54 nolu fraksiyonun 13C APT NMR spektrumu.....	104
Şekil 5.35. 55-63 nolu fraksiyonun 1H NMR spektrumu.....	104
Şekil 5.36. 55-63 nolu fraksiyonun 13C NMR spektrumu.....	105
Şekil 5.37. 55-63 nolu fraksiyonun HMBC NMR spektrumu.....	105
Şekil 5.38. 55-63 nolu fraksiyonun HSQC NMR spektrumu.....	106
Şekil 5.39. 55-63 nolu fraksiyonun COSY NMR spektrumu.....	106
Şekil 5.40. 55-63 nolu fraksiyonun 13C APT NMR spektrumu.....	107

Şekil 5.41. Jel filtrasyonu tekniği ile elde edilen fraksiyonların kontrolü.....	108
Şekil 5.42. Silika jel kolondan elde edilen fraksiyonların NPR reaktifi ile kontrolü ...	108
Şekil 5.43. SIFr1 kodlu fraksiyonda Ferulik asit SIM kromatogramı	109
Şekil 5.44. Ferulik asit parçalanma spektrumu.....	109
Şekil 5.45. SIFr1 kodlu fraksiyonda 5- <i>O</i> -kafeoilkinik asit SIM kromatogramı.....	110
Şekil 5.46. 5- <i>O</i> -kafeoilkinik asit parçalanma spektrumu	110
Şekil 5.47. SIFr1 kodlu fraksiyonda 4- <i>O</i> -kafeoilkinik asit EIC kromatogramı.....	111
Şekil 5.48. 4- <i>O</i> -kafeoilkinik asit parçalanma spektrumu	111
Şekil 5.49. SIFr1 kodlu fraksiyonda 3- <i>O</i> -kafeoilkinik asit EIC kromatogramı.....	112
Şekil 5.50. 3- <i>O</i> -kafeoilkinik asit parçalanma spektrumu	112
Şekil 5.51. SIFr1 kodlu fraksiyonda 1,5-dikafeoilkinik asit EIC kromatogramı.....	112
Şekil 5.52. 1,5-dikafeoilkinik asit parçalanma spektrumu	113
Şekil 5.53. SIFr1 kodlu fraksiyonda 3,5-dikafeoilkinik asit EIC kromatogramı.....	114
Şekil 5.54. 3,5-dikafeoilkinik asit parçalanma spektrumu	114
Şekil 5.55. SIFr1 kodlu fraksiyonda dikafeoilkinik asit türevi bileşiğın EIC kromatogramı.....	114
Şekil 5.56. Dikafeoilkinik asit türevi bileşiğın parçalanma spektrumu.....	115
Şekil 6.1. <i>F. divaricata</i> ekstraksiyon verimlerinin karşılaştırılması.....	116
Şekil 6.2. β -Karoten/linoleik asit peroksidasyonun kinetik takibi	118
Şekil 6.3. <i>F. divaricata</i> uçucu yağı ana bileşikleri	120
Şekil 6.4. <i>F. divaricata</i> uçucu bileşenler major grupların dağılımı.....	122
Şekil 6.5. <i>F. divaricata</i> sabit yağ asitleri gruplarının dağılımı.....	124
Şekil 6.6. Petroselinik asit	124
Şekil 6.7. Teferidin	126
Şekil 6.8. Teferin	127
Şekil 6.9. Ferutinin	127
Şekil 6.10. Ferutidin	128
Şekil 6.11. Ferutin	129
Şekil 6.12. Jaeschkeanadiol anjelat	129
Şekil 6.13. Ferulik asit.....	130
Şekil 6.14. 5- <i>O</i> -Kafeoilkinik asit.....	131
Şekil 6.15. 4- <i>O</i> -Kafeoilkinik asit.....	131
Şekil 6.16. 3- <i>O</i> -Kafeoilkinik asit.....	132

Şekil 6.17. 1,5-Dikafeoilkinik asit.....	133
Şekil 6.18. 3,5-Dikafeoilkinik asit.....	133
Şekil 6.19. 1,3-Dikafeoilkinik asit.....	134

GÖRSELLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Görsel 1.1. <i>Ferula divaricata</i> bitkisi çiçeklenme dönemi.....	29
Görsel 1.2. <i>Ferula divaricata</i> olgun meyvesi (a) ve kök sistemi (b)	29
Görsel 4.1. Uçucu yağ hidrodistilasyonu	59
Görsel 4.2. <i>F. divaricata</i> meyvesinden lipid fraksiyonunun mikroekstraksiyonu	61
Görsel 4.3. Bitkisel materyalin farklı polariteli çözücüler ile maserasyonu (A) sonucunda elde edilen ekstreler (B)	61
Görsel 4.4. Sıvı ekstrelerin döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında kurutulması ...	62

SİMGE VE KISALTMALAR

AD	: Aktif değil
α	: Alfa
FID	: Alev iyonlaşma dedektörü
RT	: Alıkonma zamanı
ESSE	: Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Herbariumu
Anti-AChE	: Anti-asetilkolinesteraz
AChE	: Asetilkolinesteraz
RRI	: Bağlı tutunma indisi
Cu	: Bakır
CUPRAC	: Bakır (II) indirgeme antioksidan kapasite
β	: Beta
BF ₃	: Borontriflorür
BHA	: Bütillenmiş hidroksi anisol
BHT	: Bütillenmiş hidroksi toluen
dak.	: Dakika
Rpm	: Dakikada dönüş
da	: Dalton
Δ	: Delta
δ	: Delta
DPPH	: 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
DCQA	: Dikafeoilkinik asit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DTNB	: 5,5-Ditiyo-bis-(2-nitrobenzoik asit)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
γ	: Gamma
eV	: Elektronvolt
e	: Eser
FKH	: <i>F. divaricata</i> kök hekzan ekstresi
FKKI	: <i>F. divaricata</i> kök kloroform ekstresi
FKM	: <i>F. divaricata</i> kök metanol ekstresi
FKMS	: <i>F. divaricata</i> kök %60 su-metanol ekstresi

FKMS-B	: <i>F. divaricata</i> kök %60 su-metanol ekstresi 1-butanol partisyonu
FKMS-E	: <i>F. divaricata</i> kök %60 su-metanol ekstresi etil asetat partisyonu
FKMS-H	: <i>F. divaricata</i> kök %60 su-metanol ekstresi hekzan partisyonu
FKMS-K	: <i>F. divaricata</i> kök %60 su-metanol ekstresi kloroform partisyonu
FKMS-S	: <i>F. divaricata</i> kök %60 su-metanol ekstresi sulu bakiye
FMUY	: <i>F. divaricata</i> meyve uçucu yağı
FHH	: <i>F. divaricata</i> topraküstü hekzan ekstresi
FHKI	: <i>F. divaricata</i> topraküstü kloroform ekstresi
FHM	: <i>F. divaricata</i> topraküstü metanol ekstresi
FHMS	: <i>F. divaricata</i> topraküstü %60 su-metanol ekstresi
FHUY	: <i>F. divaricata</i> topraküstü uçucu yağı
FCR	: Folin–Ciocâlțeu reaktifi
Fr.	: Fraksiyon
GC	: Gaz kromatografisi
MCF7	: Göğüs kanser hücre hattı
g	: Gram
HepG2	: Hepasellular karsinoma hücre hattı
ITK	: İnce tabaka kromatografisi
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
I	: İyot
CO ₂	: Karbondioksit
Ref	: Kaynaklar
CLSI	: Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CFU	: Koloni oluşturan ünite
MS	: Kütle spektroskopisi
<i>m/z</i>	: Kütle/yük
L	: Litre
MTBE	: Metil tert-bütül eter
m	: Metre
μg	: Mikrogram
μL	: Mikrolitre
μm	: Mikrometre
M.Ö.	: Milattan önce

mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mM	: Milimolar
mV	: Milivolt
M	: Molar
MW	: Molekül ağırlığı
MHA	: Mueller Hinton Agar
MHB	: Mueller Hinton Broth
nm	: Nanometre
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
°C	: Santigrad derece
NaCl	: Sodyum klorür
ω	: Omega
<i>p</i>	: Para
PDA	: Patates Dekstroz Agar
PFC	: Preparatif fraksiyon toplama ünitesi
KI	: Potasyum iyodür
SDA	: Sabore Dekstroz Agar
LC	: Sıvı kromatografisi
Std	: Standart madde
Stdsp _m	: Standart sapma
SET	: Tek elektron transferi
TTC	: Tetrazolyum klorür
UPC ²	: Ultra Performanslı Birleşim Kromatografisi
UV	: Ultra-viole
U	: Ünite
V	: Volt
IC ₅₀	: Yarım maksimal etkili konsantrasyon
%	: Yüzde
%Inh	: Yüzde inhibisyon
y.y.	: Yüzyıl

GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanların tarihi boyunca bitkileri, sağlığın korunmasında ve birçok hastalığın tedavisinde kullandığı bilinmektedir. Bitkilerin geleneksel tıpta kullanımı, M.Ö. 2600 yıllarını işaret eden kil tabletler üzerindeki çivi yazısı ile tutulan kayıtlarda görülmektedir. Ancak, bunun yanısıra, bu dönemlerde mezopotamya insanların bitkilere çok önem vermedikleri bilinmektedir. Bu yönden geleneksel tıpta kullanılan en önemli kayıt M.Ö. 1500'lü yıllara ait, bitki ekstreleri, mineraller, ve hayvan organları kullanılarak hazırlanan 800'den fazla ilacın tarif edildiği Mısır'ın Ebers Papirüsleri'dir [1]. Çin tarafında ise her ne kadar Chinese Materia Medica daha eski tarihlere dayansada tıbbi amaçlı bitkilerin listelenmesi milattan sonraki ilk yüzyıllarda Shennong Bencao Jing başlamıştır [2]. Diğer taraftan, buna yakın yıllarda ise Yunan Dioscorides sonraki 1500 yıl boyunca bitkilerle tedavide yaygınca başvurulacak De Materia Medica'yı hazırlamıştır. Yakın geçmişimize gelecek olursak 18. y.y.'da yaygın olarak kullanılan bitkilerden aktif bileşenlerin (striknin, atropin, kinin, kolşisin) izolasyonları gerçekleştirilmiştir. Bunları takiben ilk bitki kaynaklı yarı sentetik ilaç (asetilsalisilik asit) geliştirilmiştir [1]. Günümüzde bitki temelli sağlık tedavi sistemleri devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 1985 yılında yaptığı araştırmaya göre ilk basamak tedavi arayışlarında bitkiler dolaylı ya da doğrudan dünya nüfusunun %65'inde devamlılığını korumaktadır. DSÖ'nün geleneksel tıp merkezlerinin bulunduğu ülkelerde yaptığı bir araştırmaya göre toplamda 94 bitki türünde 122 bileşiğin %80 oranda aynı etnomedikal amaçlar için kullanıldığını ortaya koymuştur [3, 4].

Moleküler biyoloji ve kombinatoriyal kimyanın ortaya çıkmasının ardından doğal ürünler ilaç geliştirme çalışmalarında bir dönem arka planda kalmış olsada modern kimya ve biyolojik teknolojilerin özellikle omik teknolojilerinin gelişmesi doğal bileşiklerin insan vücudundaki biyolojik etkilerinin ve olası sinerjik etkilerin daha net bir şekilde aydınlatılmasına olanak tanımaktadır [5]. Böylece doğal kaynaklı ilaç hammadde arayışları günümüzde tekrardan popülerlik kazanmıştır.

Çalışmanın konusu olan *Ferula* cinsine ait türler halk arasında ülkemizde ve dünya genelinde uzun yıllardır çeşitli rahatsızlıkların giderilmesinde kullanılmaktadır. Özellikle İran, Pakistan, Irak, Hindistan olmak üzere diğer Orta Doğu ve Asya ülkelerinde *Ferula* türleri her zaman önemli bir şifa kaynağı olmuştur. Cinsin en önemli türlerinden biri olan *F. assa-foetida* L. reçinesi birçok terapötik özellikler barındırmaktadır. Halk arasında

intestinal parazitleri yok eden güçlü bir karminatif ajan olarak kullanılmaktadır. Halk ilacı olarak raporlanan diğer özellikleri ise; antiseptik, anti-mukoz, anti-epilepsi, antikonvulsif, anti-tetanoz, afrodisyak, menstural döngü düzenleyici ve böcek ve hayvan ısırıkları için antidot [6]. *F. gummosa* Boiss. reçinesinin ise safra ve böbrek taşlarından kurtulmada, hemoroit, epilepsi, karın ağrısı, yara iyi edici, kurt düşürücü olarak kullanıldığı bilinmektedir [7]. *F. nartex* Boiss. bitkisi ya da reçinesi histeri, mide bozuklukları, öksürük, ateş düşürücü ve diş ağrılarının giderilmesinde kullanılmaktadır [8]. *F. communis* L. köklerinden hazırlanan dekoksasyonun antiseptik özellikli olduğu bildirilmiştir [9]. *F. microcolea* (Boiss.) Boiss kökleri sırt ağrısı ve romatizma, topraküstü kısımları antioksan olarak [10], *F. galbaniflua* Boiss.&Buhse ve *F. rubricaulis* Boiss. bağırsak bozukluklarında [11], *F. persica* Willd. lumbago, sırt ağrısı, romatizma, diyabet, karminatif, laksatif ve antihisterik ajan olarak [12] kullanılmaktadır. *F. sinkiangensis* K.M. Shen 'in topraküstü kısımları da geniş bir yelpazede halk arasında kullanılmaktadır, anti-inflamatuvar, anti-bakteriyel, anti-ülser, romatoit artrit, antioksidan, anti-tümör özelliklerinin olduğu düşünülmektedir [13-19]. *F. teterrima* Kar.&Kir. mide problemleri ve romatoid artrit için [14], *F. ovina* (Boiss.) Boiss ise anti-kolinerjik, spazm giderici olarak kullanıldığı bilinmektedir [20-22]. *F. iliensis* Krasn. Ex Korovin kan basıncını düşürmede [21], *F. fukanensis* K. M. Shen bronşit tedavisinde [23], *F. flabelliloba* Rech.f.&Aellen ve *F. diversivittata* Regel & Schmalh sedatif [24], *F. szowitsiana* D.C. ağrının giderilmesinde halk arasında kullanılmaktadır [25]. *F. oopoda* (Boiss. & Buhse) Boiss. migren ve öksürük kesici olarak [26], *F. vesceritensis* Coss. & Durieu ex Trab. baş ağrısı, boğaz enfeksiyonları karşı ve ateş düşürücü özelliklerinden dolayı halk ilacı olarak bilinmektedir [27, 28].

Halk arasında yaygın kullanım zamanla bilimsel aydınlatma çalışmalarını da tetiklemiştir. *Ferula* türleri üzerine yapılan fitokimyasal çalışmalar sonucu bioaktif, kükürt içeren bileşenler [29], terpenoitler [30-32], triterpenler [33], seskiterpen esterleri [34-36], izokarotan esterleri [37], daukan esterleri [38, 39], seskiterpen kumarinler [40-42], seskiterpen laktonlar [43-45], prenile benzoik asit türevleri [46], kafeik asit esterleri [47], saponinler [48], steroidal esterler [49], stilbenler [50], fenilpropanoitler [50, 51] gibi çeşitli kimyasal gruplara dahil fitokimyasal maddelerin varlığı tespit edilirken *Ferula* türlerinden elde edilen ekstraktlar ve izole edilen bileşikler biyolojik aktivite araştırmalarının da konusu olmuştur. Bu araştırmalarda oldukça olumlu sonuçlar elde edilmiştir. *F. assa-foetida* reçinesi [52-55], *F. duranii* Sağıroğlu & H.Duman kök metanol

ekstresi [56], *F. hermonis* Boiss. kök etil asetat ekstresi [56], *F. lutea* (Poir.) Maire butanol ve etilasetat ekstresi [57], *F. mongolica* (V.M.Vinogr. & Kamelin) V.M.Vinogr. & Kamelin kök metanol ekstresinden elde edilen seskiterpen türevi bileşikler [58] diyabeti önlemede farklı deney mekanizmaları kullanılarak test edilmiş ve anti-diyabetik etkili olarak değerlendirilmiştir.

F. diversivittata'dan elde edilen diversolid E bileşiği üreaz ve kimotripsin inhibisyonuyla [59], *F. gummosa* Boiss. herba sulu ekstresi N- ω -nitro-L-arjinin metil ester ile indüklenmiş böbrek iltihabını gidermesiyle [60], *F. penninervis* Regel & Schmalh. bitkisinden elde edilen ferupennin J bileşiğinin IL-2 sitokin ürünlerini inhibe etmesiyle [61], *F. sinkiangensis* reçinesinden hazırlanan kloroform, etilasetat ve butanol ekstralarının antiülser etki göstermesiyle [62] inflamasyon engelleyici etkiler ortaya konmuştur.

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda *F. assa-foetida* reçinesinin anksiyolitik [63] ve anti epileptik [64], *F. gummosa* kök ve tohum aseton ekstralarının anti epileptik [65, 66] etkili olduğu bildirilmiştir.

F. gummosa reçinesinin diklorometan ekstresi *in vitro* [67], *F. assa-foetida* reçinesinin sulu ekstresi ise fareler üzerine *in vivo* deneylerde [68] potansiyel antikolinesteraz etkili bulunmuştur.

F. communis rizomlarından elde edilen seskiterpen bileşikler [69], *F. feruloides* köklerinden elde edilen seskiterpenoidler [70], *F. foetida* köklerinden elde edilen foetitiofen A-F, koniferaldehit ve sinapik aldehit maddeleri [71], *F. hermonis*'ten elde edilen seskiterpen esterleri [72] antibakteriyal, *F. vesceritensis* kök diklorometan-metanol ekstresi [73] antifungal, *F. assa-foetida* ekstresinden elde edilen seskiterpen kumarinler H1N1 virüsü üzerine çok etkili [74], reçineden elde edilen metanol ekstresi ise HSV1'in çoğalmasını önlemede [75], *F. subbul* (Kauffm.) Hook.f. kök metanol ekstresinden izole edilen kumarin yapıdaki bileşiklerin HIV'e karşı [19] etkili olduğu saptanmıştır.

F. assa-foetida bitkisinin çiçek, yaprak ve tohumlarından hazırlanan metanollü ekstraların [76], aynı bitkinin reçinesinden etanolla hazırlanan maserat ve infüzyonun [77], *F. diversivittata* ve *F. flabelliloba* topraküstü ve köklerinden hazırlanan sulu ve etanollü ekstraların [24] antioksidan özellik gösterdiği görülmüştür. *F. longipes* Coss. ex

Bonnier & Maury topraküstü metanol ekstresinin [78], *F. lutea* toprak üstü sulu metanol ekstresinin [79], *F. orientalis* L. topraküstü kısımlarından hazırlanan ekstrelerin [80] yine antioksidan etkili oldukları kanıtlanmıştır.

F. assa-foetida reçine etanol ekstresi HepG2 hücreleri üzerinde [81], aynı bitkiden elde edilen oleogummirezin [82], ferulik asit [83] meme kanseri üzerine, konferol [74] karaciğer kanseri üzerine etkili görülmüştür. *F. dissecta* (Ledeb.) Ledeb. köklerinden elde edilen sireiteat A-B maddeleri [84] ve çimganin [85] maddeleri rahim ağzı kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkili, *F. diversivittata* köklerinden ayrıştırılan diversin deri kanseri hücrelerine karşı [86], *F. ferulioides* (Steud.) Korovin köklerinden izole edilen seskiterpen kumarin yapıdaki bileşik karaciğer, meme ve beyin kanser hücreleri üzerine etkili [87], *F. kuhistanica* Korovin meyvesinden izole edilen kuhistaferon insan kolon kanseri hücreleri üzerine etkili [88] görülmüştür.

Görüldüğü üzere farklı *Ferula* türlerinin gerek ham ekstreleri gerekse bu ekstrelerden izole edilen bileşikleri hastalıklara karşı etki göstermektedir. Aynı zamanda bitkinin zengin bir fitokimyasal profile sahip olduğu da aydınlatılmıştır. Hem kimyasal zenginliği hem bioaktivite gücüyle *Ferula* türlerinin ilaç hammaddelerinin keşfi ve eldesi için kaynak oluşturabilme potansiyeli ortadadır.

Yapılan kaynak taraması sonucu ülkemize endemik bir tür olan *Ferula divaricata* Pimenov & Kljuykov üzerinde herhangi bir fitokimyasal ve biyolojik aktivite çalışmasının olmadığı görülmüştür. Bu bağlamda bitkinin bu yönlerden araştırılması; fitokimyasal profilinin aydınlatılması ve biyolojik aktivite özellikleri açısından değerlendirilmesi bu tez kapsamında hedef olarak belirlenmiştir.

BİRİNCİ BÖLÜM

1. BOTANİK BİLGİLER

1.1. Apiaceae Familyası

Apiaceae familyası yaklaşık 418 cins ve 3257 kabul edilmiş tür ile dünya çapında en yaygın olarak bilinen Angiosperm familyalardan bir tanesidir. Familyanın üyeleri 177'si endemik olmak üzere 289 cins ile en çok Asya'da görülürken, 126 cins Avrupa, 121 cins ise Afrika kıtasında yayılış göstermektedir [89]. Türkiye'de Apiaceae familyası 564 tür ve türaltı taksona sahip ve bu taksonların 196'sı endemiktir. Güncel verilere göre endemizm oranı %34.75'tir [90].

Familya üyeleri çok yıllık otsu, nadiren çalı formundadır. Yaprakları alternat, nadiren dairesel, genellikle stipülsüz, basitten çok parçalıya kadar yaprak formları mevcuttur. Petioller çoğu zaman geniş, tabanda kın şeklindedir. Çiçeklenme genellikle birleşik umbel, nadiren basit umbel, kapitulum veya indirgenmiş simoz durumunda olabilir. Brakte ve brakteol bulunur veya hiç gözlenmeyebilir. Çiçekler epigin, hermafrodit ve nadiren dioik. Sepal bulunmaz veya çok küçük buldukları için ayırt edilemeyebilir. Petal sayısı beştir, genellikle uç kısmı kıvrık, iki parçalı ve renkleri beyaz, sarı, sarımsı yeşil, açık mavi veya pembedir. 5 adet stamen bulunur. Her gözde bir ovul bulduran ovaryumlar 2 adet, bazen 1 karpellidir. Tabanında stilopodyum içeren 2 stilus vardır. Meyveler kuru, yanlardan veya arka kısımdan basık 2 merikarpten oluşmaktadır. Meyve, tüylü, tüysüz, pulsu, kılçıklı veya dikenli olabilir. Karpeller genellikle eksene bitişiktir ve olgunlaştığında her merikarp üzerinde 5 ilkin, 4 ikincil boyuna şerit ve çıkıntılar bulunur, şeritler bazen kanatlıdır. Merikarplarda genellik salgı kanalları bulunur. Meyve şizokarptir ve 2 stilopodyumu vardır [91].

1.2. *Ferula L. cinsi*

Ferula L. cinsi yaklaşık 208 kabul edilmiş tür ve tür altı takson ile Apiaceae familyasındaki en büyük 3. cinsi olarak değerlendirilmektedir ([http-1](#)) [9]. Ülkemizde 14'ü endemik olmak üzere 25 tür ve tür altı takson ile temsil edilmektedir [92]. Halk arasında çeşitli türleri, çakşır otu, asa otu, heliz, kerkur, siyabo, kasnı olarak adlandırılmıştır [93].

Kalın köklü, dik, güçlü, çok yıllık, tabanı lifli bitkilerdir. Bazal ve alt gövde yaprakları 4-6 pennat ve üçgen ovat şeklinde olup, üst gövde yaprakları kın şeklinde

indirgenmiştir. Kınlar gelişmiş ve çoğu zaman derimsidir. Çiçeklenme panikulat korimboz veya rasemoz yada tüm umbeller sürgün verecek şekilde gelişir. Merkez umbeller fertil, kısa saplı, dış umbeller verimsiz, uzun saplıdır. Brakte yoktur, brakteoller küçük ve düşücü ya da hiç yoktur. Sepaller küçük ya da körelmiştir. Petaller genellikle sarı, nadiren tüylüdür. Merikarpler sırttan basık, şeritler filiform, yan şeritleri 0.5-4.0 mm genişlikte kanatlı, sırt salgı kanalları tek veya 2-6 tane, merikarp iç yüzeyindeki salgı kanalları 2 ila 12 tanedir [91].

1.3. *Ferula divaricata* Pimenov & Kljuykov

Sağlam yapılı, dik gövdeli, gövdesi çatallı dallanan, çok yıllık, 40-60 cm boylarında, kökleri 2-3 cm'e kadar kalınlaşan yumrular oluşturur, rizom dallanmamıştır ve üzeri ipliksi ölü yaprak kalıntılarıyla kaplanmıştır. Gövde tek, yuvarlak, çizgili, nod bölgelerinde hafif şişkinlik bulunur. Nodlar arası 6-9 cm, alt yapraklar alternat, üst yapraklar alternat yada vertisillattır. Taban yaprakları kısa saplı ve taban kısımları keskin şekilde genişleyen ovat veya ovat-mızraksı kınlara sahiptir. Taban yaprakları 15-25 cm uzunluğunda, 15-20 cm genişliğinde pinnatisektir. Gövde yaprakları, taban yapraklarıyla benzer ancak daha küçüktür. Umbeller korimbozdur, involukrum içermez. Merkez umbel kısa saplı, 5-7 cm çapında, çiçek sapı (ray) 5-10 adet, yuvarlak, 2,5-4 cm uzunluktadır. Dış umbeller 1-2 adet, küçük, 5 kısa çiçek saplı erkek çiçeklerden oluşur. Brakteol yoktur. Petalleri açık sarı, eliptik, yaklaşık 1.5 mm'ye kadar boylu, uçları hafif kıvrıktır. Stilusları 1.5-2 mm uzunlukta, kıvrık, meyveler sırttan basıktır. Merikarpler ovaldir, 8-12 mm uzunlukta, 5-6.7 mm genişlikte, sırt şeritleri ipliksi, yan şeritler ince kanatlı, neredeyse endospermin yarısı kadardır (**Görsel 1.1-2**).

Çiçeklenme haziran ayında görülürken, meyveleri temmuz-ağustos aylarında olgunlaşır. Orta Anadolu'ya endemiktir (Ankara, Kırıkkale, Çankırı, Sivas, Kütahya, Eskişehir, Isparta, Konya, Niğde ve Kayseri). 900-1200 m arası yükseklikte, kayalık bölgelerde yetişir [94].



Görsel 1.1. *Ferula divaricata* bitkisi çiçeklenme dönemi



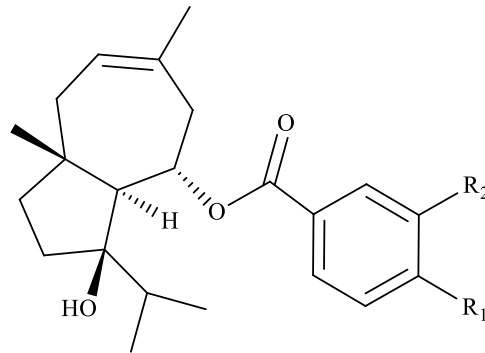
Görsel 1.2. *Ferula divaricata* olgun meyvesi (a) ve kök sistemi (b)

2. KİMYASAL BİLGİLER

Ferula türleri üzerinde yapılan bilimsel araştırmalar sonucu çeşitli kimyasal gruplardan birçok fitokimyasal maddenin varlığı tespit edilmiştir. Bu bölümde *Ferula* türlerinde bulunduğu kanıtlanan maddeler gruplar halinde açıklanmıştır (Çizelge 2.1-2.50). Ayrıca *Ferula* türlerinde yaygınca görülen bileşiklerin ana iskeletleri Şekil 2.1-2.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 2.1. *F. kuhistanica* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Daukan türevleri</i>	
	Kuhistanikaol A-B-C-D-E-F-G-H-I-J	[95, 96]
	Lanserotriol 9-asetat-6- <i>p</i> -hidroksibenzoat	[97]
	Lanserodiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[96]
	Lanserotriol 6-vanillat	[95]
	Lanserotriol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[96]
	Jaeschkeanadiol <i>p</i> -metoksibenzoat	[95]
	Ferutin (jaeschkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat)	[95]
	Lapidol- <i>p</i> -hidroksibenzoat	[95]
	Lapidol vanillat	[95]
	Teferin	[98]
<i>F. kuhistanica</i>	Ferutin	[98]
	Epoksijaeschkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[95]
	Ferkuchin	[99]
	4- β -Hidroksi-6- α -(<i>p</i> -hidroksibenzoiloksi)-10- α -anjeloiloksidauk-8-en	[95]
	Ferutriol 6- <i>p</i> -hidroksibenzoat	[96]
	4 β ,8 α -dihidroksi-6 α -vaniloiloksidauk-9-en	[95]
	4 β ,8 β -dihidroksi-6 α -vaniloiloksidauk-9-en	[95]
	4 β ,8 β ,9 α -trihidroksi-6 α - <i>p</i> -hidroksibenzoiloksidokan	[95]
	İsolanserotriol 6 α -vanillat	[96]
	<i>Benzoik asit türevleri</i>	
	3-Farnesil- <i>p</i> -hidroksibenzoik asit	[46]
	Kuhistanol A-B-C-D-E-F-G-H	[46, 100]



Şekil 2.1. Daukan seskiterpen ana iskeleti

Çizelge 2.2. *F. lancerottensis* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Daukan türevleri</i>	
	Lanserotriol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[101]
<i>F. lancerottensis</i>	Lanserodiol	[101]
Parl. ex Hartung	Lanserodiol <i>p</i> -metoksibenzoat	[101]
	Ferutin (jaeschkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat)	[101]
	Epoksijaeschkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[101]
	Linkitriol <i>p</i> -metoksibenzoat	[101]

Çizelge 2.3. *F. sinaica* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Daukan türevleri</i>	
	Lanserotriol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[102]
	Lanserotriol 9-asetat-6- <i>p</i> -hidroksibenzoat	[97]
	Lanserodiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[103]
	Lanserodiol 2 β -hidroksi-6 α - <i>p</i> -hidroksibenzoat	[103]
	4- β -Hidroksi-6- α -(<i>p</i> -hidroksibenzoiloksi)-10- α -anjeloiloksidauk-8-en	[104]
	Jaeschkeanadiol (Ferutinol)	[104]
	Teferidin	[104]
	Ferutin (jaeschkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat)	[104]
	Jaeschkeanadiol <i>p</i> -metoksibenzoat	[104]
	Teferin	[38]
	Lapidol	[103]
	Lapidol- <i>p</i> -hidroksibenzoat	[103]
	2 β ,6 α -Dianjeloiloksi-4 β -hidroksidok-8-en-10-on	[103]
	Jaeschkeanadiol 2 β -hidroksi-6 α - <i>p</i> -metoksibenzoat	[103]
	Ferutriol 6- <i>p</i> -hidroksibenzoat	[104]
	β ,8 β ,9 α -trihidroksi-6 α - <i>p</i> -hidroksibenzoiloksidaukan	[104]
	4 β ,6 α ,8 β -trihidroksi-9 α - <i>p</i> -hidroksibenzoiloksidaukan	[103]
	İsolanserotriol	[104]
<i>F. sinaica</i> Boiss.	Ferugin	[103]
	9-epi-6 α -(4-hidroksibenzoil)-isolanserotriol	[103]
	Ferkomin	[102]
	Vaginatin	
	14-Hidroksivaginatin	[104]
	14-Hidroksi-dauk-4-en	[102]
	<i>Seskiterpen laktonlar</i>	
	3 α ,4 β -Dihidroksi-5 β H, 11 α H-ödesman-6,12-olid	[97]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Feselol (Moschatol)	[104]
	Kolladonin	[104]
	Koladin	[105]
	İsosamarkandin	[104]
	Samarkandin	[102]
	Samarkandon	[102]
	Ferusinol	[106]
	Ferulsinaik asit	[105]
	Karatavisinol	[107]
	6,7-Dihidroksikaratavisinol	[102]
	<i>Karbonhidrat türevleri</i>	
	1,1-Dimetilprop-2enil 1-O- β -D-glukopiranozit	[108]
	2-C-metil-D-eritritol	[108]

Çizelge 2.4. *F. hermonis* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula türü</i>	Bileşik	Ref.
<i>F. hermonis</i>	<i>Daukan türevleri</i>	
	Lanserotriol 6-vanilat	[109]
	Feruhhermonin C (4 β , 9 α -dihidroksi-6 α -benzoil-dauk-7-en)	[109]
	Feruhhermonin A (4 β -hidroksi-6 α -benzoil-7-dauken-9-on)	[109]
	Lanserodiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[109]
	(1R,4R)-4-Hidroksidauka-7-en-6-on	[110]
	(1R,4R)-4- Hidroksidauka -7-en-6,9-dion	[110]
	Jaeschkeanadiol (Ferutinol)	[109]
	Teferidin	[109]
	Ferutinin	[109]
	Teferin	[111]
	Epoksijaeschkeanadiol	[109]
	8,9- α -Epoksijaeschkeanadiol 6-benzoat	
	Epoksijaeschkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[109]
	8,9-epoksijaeschkeanadiol vanilat	[109]
	Feruhhermonin B	[109]
	4 β ,8 β -dihidroksi-6 α -vaniloiloksidauk-9-en	[109]
	Ferugin	[109]
	İsolanserotriol 6 α -vanilat	[109]
	14-(4'-Hidroksibenzoiloksi)dok-4,8-dien	[109]
	14-(4'-Hidroksi-3'-metoksibenzoiloksi)dauk-4,8-dien	[109]
	3-Etoksi-8-anjeloiloksidoka-4-en-9-on	[110]
	<i>Triterpenler</i>	
	Sandrosaponin IX-X-XI	[48]

Çizelge 2.5. *F. rigidula* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula türü</i>	Bileşik	Ref.
<i>F. rigidula</i> Fisch. ex DC.	<i>Daukan türevleri</i>	
	Lanserotriol 6-vanilat	[38]
	Lanserodiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[38]
	Lanserodiol <i>t</i> -sinnamat	[38]
	Lanserodiol <i>p</i> -kumarat	[38]
	Teferidin	[38]
	Jaeschkeanadiol salisilat	[38]
	Ferutinin (jaeschkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat)	[38]
	Jaeschkeanadiol <i>p</i> -metoksibenzoat	[38]
	Teferin	[112]
	Jaeschkeanadiol <i>t</i> -sinnamat	[38]
	Jaeschkeanadiol <i>p</i> -kumarat	[38]
	8,9- α -epoksijaeschkeanadiol6-anisat(8,9-epoksi-jaeschkeanadiol <i>p</i> -metoksibenzoat)	[38]
	8,9- α -Epoksijaeschkeanadiol 6-sinnamat	[38]
	4 β ,8 α -Dihidroksi-6 α -vaniloiloksidauk-9-en	[38]
	4 β ,8 β -Dihidroksi-6 α -vaniloiloksidauk-9-en	[38]
	İsolanserotriol 6 α -vanilat	[38]
	13-Vaniloiloksidaucol	[38]
	Torosol dianjelat	[38]
	<i>Fenilpropanoitler</i>	
	2-Epihelmantisin	[38]

Çizelge 2.6. *F. vesceritensis* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. vesceritensis</i>	<i>Daukan türevleri</i>	
	10-Hidroksilanserodiol-6-benzoat	[113]
	10-Hidroksilanserodiol-6-anisat	[113]
	Epoksiveskeritenol	[113]
	2,10-diasetil-8-hidroksiferutriol-6-anisat	[113]
	Veskeritenon	[113]
	Lasidiol-10-anisat	[113]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Feselol	[113]
	13-Hidroksifeselol	[105]
	3-angeloksikoladin	[105]
	Farnesiferol A	[113]

Çizelge 2.7. *F. jaeschkeana* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. jaeschkeana</i> Vatke	<i>Daukan türevleri</i>	
	Lanserodiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[114]
	Feruon	[115]
	9 β -Hidroksi-7,8-epoksi-lanserotriol	[114]
	Ferutinin	[116]
	Jaeschkeanadiol <i>p</i> -metoksibenzoat	[117]
	Teferin	[116]
	Ferutin	[117]
	Akichenol	[118]
	Akichenol 5 α - <i>p</i> -hidroksibenzoat	[118]
	Akichenol 2 β -anjelat	[118]
	Ferujaesenol	[118]
	8,9-epoksijaeschkeanadiol vanilat	[114]
	Feruginin	[116]
	Ferutriol 6- <i>p</i> -hidroksibenzoat	[115]
	8 α ,9 α -dihidroksi-7-keto-6 α -phidroksibenzoil-jaeschkeanadiol	[119]
	Ferugin	[120]
	Ferkomin	[117]

Çizelge 2.8. *F. linkii* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. linkii</i> Webb	<i>Daukan türevleri</i>	
	Lanserodiol <i>p</i> -metoksibenzoat	[121]
	Lanserodiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[121]
	Lanserodiol veratrat	[121]
	Ferulinkiol-6-(2-metilbutirat)	[122]
	6-izovalerat,10-asetat ferulinkiol	[123]
	Jaeschkeanadiol 2-metilbutirat	[122]
	Jaeschkeanadiol izovalerat	[122]
	Jaeschkeanadiol anjelat	[122]
	Jaeschkeanadiol <i>p</i> -metoksibenzoat	[123]
	Lapidin	[122]
	Lapidol-2-metilbutirat	[122]
	Lapidol izobutirat	[122]
	Lapidol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[122]
	Lapidol- <i>p</i> -anisat	[122]

Çizelge 2.8. (Devam) *F. linkii* türünden izole edilen bileşikler

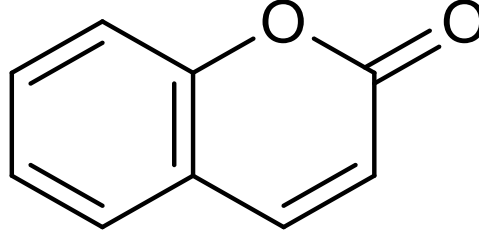
<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	Lapiferin	[123]
	10-Asetat lapiferol	[123]
	6-İzovalerat, 10-asetat lapiferol	[123]
	8,9- α -Epoksijaeschkeanadiol 6-izovalerat	[123]
	8,9- α -Epoksijaeschkeanadiol 6-anisat (8,9-epoksi-jaeschkeanadiol <i>p</i> -metoksibenzoat)	[123]
	8,9- α -Epoksijaeschkeanadiol 6-veratrat	[123]
	Ferutriol 6-izovalerat	[121]
	Karotdiol asetat	[124]
	Karotdiol veratrat	[124]
	Felikiol 3-anjelat	[121]
	Linkiol	[122]
	Dokol	[124]
	Webiol 8-anjelat	[121]
	Webiol 8-epoksi anjelat	[121]
<i>F. linkii</i> Webb	<i>Humulen türevleri</i>	
	1 α ,10 β -Epoksi-4-humulen- 6 β -anisat	[122]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	İzoskopoletin	[122]
	Skopoletin	[122]
	Kolladonin	[122]
	Koladin	[122]
	Nevskin	[125]
	Umbelliprenin	[122]
	<i>Fenilpropanoitler</i>	
	Laserin	[122]
	Laserin oksit	[124]
	Helmantisin	[122]
	<i>Triterpenler</i>	
3 β -Asetoksiolean-9,12-dien	[33]	
3 β -Asetoksi-6 β -hidroksiolean-9,12-dien	[33]	

Çizelge 2.9. *F. orientalis* var. *orientalis* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. orientalis</i> var. <i>orientalis</i>	<i>Daukan türevleri</i>	
	Lanserodiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[126]
	Lanserodiol vanilat	[126]
	Ferutinin	[126]
	Teferin	[126]
	Epoksijaeschkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[126]
	8,9-Epoksijaeschkeanadiol vanilat	[126]
	<i>Germakren türevleri</i>	
	8- <i>p</i> -Hidroksibenzoil-tovarol	[126]
	8-Vaniloil tovarol	[126]
	6- β - <i>p</i> -Hidroksibenzoiloksi-germakra-1(10),4-dien	[126]
	6- β -Vaniloiloksi-germakra-1(10),4-dien	[126]
	8- <i>p</i> -Hidroksibenzoil şiromodiol	[126]
	8-Vaniloil şiromodiol	[126]

Çizelge 2.10. *F. communis* var. *brevifolia* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Daukan türevleri</i>	
	6-Angeloil-10-hidroksi jaeschkeanadiol	[127]
<i>F. communis</i> var. <i>brevifolia</i>	4-β-Hidroksi-6-α-(<i>p</i> -hidroksibenzoiloksi)-10-α-anjeloiloksidauk-8-en	[127]
	Jaeschkeanadiol veratrat (Akiferin)	[127]
	2-Asetoksi-6- <i>p</i> -hidroksibenzoiloksijaeschkeanadiol	[127]



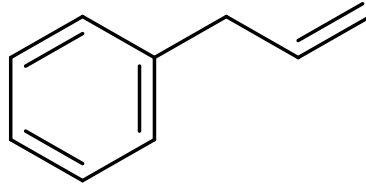
Şekil 2.2. Kumarin ana iskeleti

Çizelge 2.11. *F. communis* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Daukan türevleri</i>	
	4-β-Hidroksi-6-α-(<i>p</i> -hidroksibenzoiloksi)-10-α-anjeloiloksidauk-8-en	[128]
	Jaeschkeanadiol (Ferutinol)	[128]
	Jaeschkeanadiol anjelat	[129]
	Teferidin	[128]
	Ferutin	[128]
	Jaeschkeanadiol <i>p</i> -metoksibenzoat	[128]
	Teferin	[128]
	Jaeschkeanadiol veratrat (Akiferin)	[128]
	Jaeschkeanadiol <i>p</i> -kumarat	[128]
	Lapidin	[129]
	4β-Hidroksi-6α- izovaleroiloksidauk-8-en-10-on	[129]
	Lapidol- <i>p</i> -anisat	[129]
	Fertidin	[128]
	Asetoksi-ferutin	[128]
<i>F. communis</i>	Lapiferin	[128]
	Epoksijaeschkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[128]
	Siol <i>p</i> -metoksibenzoat	[130]
	Ferkomin	[130]
	Kuhferinin	
	Webiol 8-anjelat	[129]
	<i>Germakren türevleri</i>	
	Allohedikariol	[130]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Umbelliferon	[131]
	Feselol	[131]
	Kolladonin	[131]
	Ferulenol	[130]
	15'-Asetoksi-ferulenol	[132]
	12'-Hidroksi-ferulenol	[132]
	12'-Okso-ferulenol	[132]
	12'-Asetoksi-ferulenol	[132]

Çizelge 2.11. (Devam) *F. communis* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula türü</i>	Bileşik	Ref.
<i>F. communis</i>	Ferprenin	[133]
	15-Hidroksi-ferprenin	[133]
	15-Asetiloksi-ferprenin	[133]
	12-Hidroksi-ferprenin	[133]
	12-Oksoferprenin	[133]
	12-Asetiloksi-ferprenin	[133]
	<i>Fenilpropanoitler</i>	
	Laserin	[129]
	<i>Asetofenonlar</i>	
	4-Hidroksiasetofenon	[131]
	4-Hidroksi-3-metoksiasetofenon	[131]
	<i>Fenolik bileşikler</i>	
	Siringik asit	[131]
	Vanilik asit	[131]
	Veratrik asit	[131]
	Koniferil alkol	[131]
	İzoferulik asit	[131]
	<i>Steroidal bileşikler</i>	
	Stigmasterol	[129]



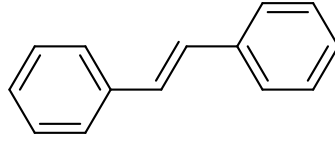
Şekil 2. 3. Fenilpropanoit ana iskeleti

Çizelge 2.12. *F. latipinna* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula türü</i>	Bileşik	Ref.
<i>F. latipinna</i> A. Santos	<i>Daukan türevleri</i>	
	4-β-Hidroksi-6-α-(p-hidroksibenzoiloksi)-10-α-anjeloiloksidauk-8-en	[50]
	4β-Hidroksi-6α-p-anisoiloksi-10α-angeloiloksidauk-8-en	[50]
	Lapidin	[50]
	Lapidol vanillat	[50]
	2-Dezoksitingitanol	[50]
	Lapiferin	[50]
	Lapiferol	[50]
	Felikiol	[50]
	Felikiol 3-anjelat	[50]
	Webiol 8-anjelat	[50]
	<i>Humunelen türevleri</i>	
	1α,10β-epoksi-4-humulen- 6β-veratrat	[50]
	Himakalol	[50]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	İzoskopoletin	[50]
	Skopoletin	[50]
	<i>Fenilpropanoitler</i>	
	Myristisin	[50]
	1-Hidroksi-1-(3'-metoksi-4',5'- metilendioksi) fenilpropan	[50]

Çizelge 2.12. (Devam) *F. latipinna* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. latipinna</i> A. Santos	Laserin	[50]
	Helmantisin	[134]
	Latifolon	[50]
	<i>Fenolik bileşikler</i>	
	Diosmetin	[50]
	<i>p</i> -Metoksibenzoik asit	[50]
	Veratrik asit	[50]
	<i>Stilbenler</i>	
	3,4',5-Trimetoksi- <i>trans</i> stilben	[134]
	3,4',5-Trimetoksi- <i>cis</i> stilben	[134]



Şekil 2. 4. Stilben ana iskeleti

Çizelge 2.13. *F. tingitana* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. tingitana</i> L.	<i>Daukan türevleri</i>	
	4-β-Hidroksi-6-α-(<i>p</i> -hidroksibenzoiloksi)-10-α-anjeloiloksidauk-8-en	[135]
	Tingitanol	[135]
	Asetiltingitanol	[135]
	Dezoksodehidrolaserpitin	[135]
	Asetildezoksodehidrolaserpitin	[135]
	Ferkomin	[135]
	14- <i>p</i> -anizoiloksi-dauk-4,8-dien	[135]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Feselol	[136]
	İsosamarkandin	[136]
	<i>Fenilpropanoitler</i>	
	Laserin	[135]

Çizelge 2.14. *F. jaeskeana* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. jaeskeana</i>	<i>Daukan türevleri</i>	
	Jaeschkeanadiol (Ferutinol)	[36]
	Jaeschkeanadiol anjelat	[36]
	Teferidin	[36]
	Jaeschkeanadiol salisilat	[36]
	Ferutinin (jaeschkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat)	[36]
	Jaeskeanidin	[36]
	Ferutinianin	[36]
	Angeloil ferutinianin	[36]
	Ferutinin	[36]
	Epoksijaeschkeanadiol <i>p</i> -hidroksibenzoat	[36]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Drimatrol B	[36]
	Epoksifarnakrol	[36]

Çizelge 2.15. *F. soongarica* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Daukan türevleri</i>	
<i>F. soongarica</i> Pall. ex Schult.	Jaeschkeanadiol (Ferutinol)	[137]
	Ferutinin	[137]
	Ferutin	[137]
	Lapiferin	[137]

Çizelge 2.16. *F. tatarica* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Daukan türevleri</i>	
<i>F. tatarica</i> Fisch. ex Spreng.	Jaeschkeanadiol (Ferutinol)	[138]
	Ferutin	[138]
	<i>Humulen türevleri</i>	
	Feserol	[138]
	Ferosin	[138]
	Ferosinin	[138]

Çizelge 2.17. *F. pallida* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Daukan türevleri</i>	
<i>F. pallida</i> Korovin	Teferidin	[112]
	Ferutinin	[112]
	Ferutin	[112]
	<i>Germakren türevleri</i>	
	Tschimganidin	[139]
	Ferolin	[139]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Konferol	[140]
	Feselol	[140]
	Fepaldin	[141]
	Pallidon A-B	[140]
	<i>Benzoilfuranon türevleri</i>	
	Pallidon C-D-E-F	[140]
	Pallidon G-H	[142]
	<i>Kromon içeren seskiterpenler</i>	
	Pallidon I-J	[142]
<i>Fenolik bileşikler</i>		
Tschimganin	[139]	
l-Tschimganin	[139]	

Çizelge 2.18. *F. tenuisecta* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Daukan türevleri</i>	
<i>F. tenuisecta</i> Korovin	Teferidin	[143]
	Ferutinin	[143]
	Ferutin	[143]

Çizelge 2.19. *F. akitschkensis* türünden izole edilen bileşikler

Ferula türü	Bileşik	Ref.
	<i>Daukan türevleri</i>	
F. akitschkensis B.Fedtsch. ex Koso-Pol.	Ferutinin	[144]
	Ferutin	[144]
	Akiferidin	[144]
	Akitschenin	[144]
	Akiferidinin	[144]

Çizelge 2.20. *F. kokanica* türünden izole edilen bileşikler

Ferula türü	Bileşik	Ref.
	<i>Daukan türevleri</i>	
F. kokanica Regel & Schmalh.	Kuhferin	[145]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Umbelliferon	[146]
	Badrakemin asetat	[147]
	Badrakemon	[147]
	Kokanidin	[146]
	Farnesiferol A	[147]
	Polyantin	[146]
	Deasetilkellerin	[146]
	Gummosin	[146]
	Kellerin	[146]
	Mogoltadin	[146]
	Galbanik asit	[148]
	Karatavik asit	[148]

Çizelge 2.21. *F. lycia* türünden izole edilen bileşikler

Ferula türü	Bileşik	Ref.
	<i>Germakren türevleri</i>	
F. lycia Boiss.	6-β-p-Hidroksibenzoiloksi-germakra-1(10),4-dien	[149]
	6-β-vaniloiloksi-germakra-1(10),4-dien	[149]
	<i>Humulen türevleri</i>	
	Lisiferin A-B-C-D-E	[149]
	Juniferdin	[149]
	Juniferin	[149]
	Juniferinin	[149]
	Benzoilfervanol	[149]
	p-hidroksi-benzoilfervanol	[149]
	Vaniloilfervanol	[149]

Çizelge 2.22. *F. persica* türünden izole edilen bileşikler

Ferula türü	Bileşik	Ref.
	<i>Germakren türevleri</i>	
F. persica Willd.	9-O-Asetil-8-O-tigloiltovarol	[150]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Umbelliferon	[151]
	Konferol	[151]
	Konferon	[151]
	Badrakemon	[152]
	Persikaozit B	[153]
	Samarkandin	[151]
	Samarkandin asetat	[151]
	Farnesiferon A	[152]

Çizelge 2.22. (Devam) *F. persica* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.	
<i>F. persica</i> Willd.	Farnesiferol A-B	[152]	
	Gummosin	[152]	
	Persikaozit A	[153]	
	Persikozit C	[153]	
	Umbelliprenin	[150]	
	Ferulon	[154]	
	<i>Fenilpropanoitler</i>		
	Latifolon	[151]	
	<i>Fenolik bileşikler</i>		
	Apigenin	[155]	
	Kosmosiin	[155]	
	Luteolin	[155]	
	Sinarozit	[155]	
	<i>Kükürtlü bileşikler</i>		
	Persikasülfid A-C	[156]	
	<i>Steroidal bileşikler</i>		
	β -Sitosterol-3-O- β -glukozit	[153]	
Stigmasterol-3-O- β -glukozit	[153]		

Çizelge 2.23. *F. calcarea* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. calcarea</i> Pimenov	<i>Germakren türevleri</i>	
	Tschimganidin	[157]
	Ferolin	[157]
	Rubaferinin	[157]
	Rubaferidin	[157]
	<i>Fenolik bileşikler</i>	
	l-Tschimgin	[157]
	Tschimganin	[157]

Çizelge 2.24. *F. leucographa* türünden izole edilen bileşikler

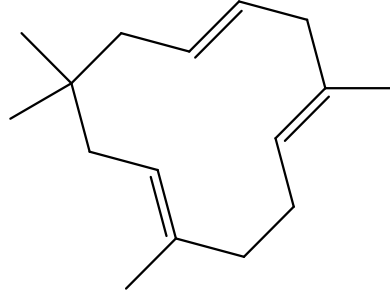
<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. leucographa</i> Korovin	<i>Germakren türevleri</i>	
	Leukoferin	[158]
	Ugamdiol	[159]
	<i>Fenolik bileşikler</i>	
Trimetil gallik asit	[159]	

Çizelge 2.25. *F. rubroarenosa* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. rubroarenosa</i> Korovin	<i>Germakren türevleri</i>	
	Rubaferinin	[160]
	Rubaferidin	[160]
	<i>Fenolik bileşikler</i>	
Rubaferin	[160]	

Çizelge 2.26. *F. involucrate* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Germakren türevleri</i>	
<i>F. involucrate</i>	İnvolutkrin	[161]
Korovin	İnvolutkrinin	[161]



Şekil 2.5. Humulen ana iskeleti

Çizelge 2.27. *F. tschatcalensis* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Humulen türevleri</i>	
	Ferosinin	[162]
	Juniperin	[162]
<i>F. tschatcalensis</i>	Fekserin	[162]
	Chatferin	[162]
	Kseroferol	[162]

Çizelge 2.28. *F. juniperina* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Humulen türevleri</i>	
<i>F. juniperina</i>	Juniperin	[163]
Forovin	Juniperinin	[163]

Çizelge 2.29. *F. xeromorpha* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Humulen türevleri</i>	
<i>F. xeromorpha</i>	Fekseridin	[164]
Korovin	Fekserin	[165]
	Fekserinin	[164]

Çizelge 2.30. *F. feruloides* türünden izole edilen bileşikler

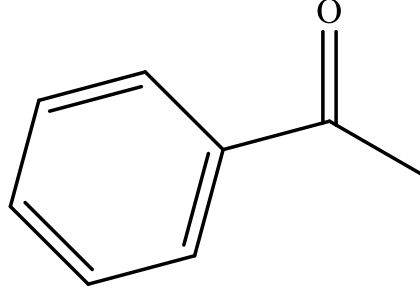
<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	2,3-Dihidro-7-hidroksi-2S*,3R*-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(E),7-nonadienil]-furo[3,2-c]kumarin	[166]
	2,3-Dihidro-7-metoksi-2S*,3R*-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(E),7-nonadienil]-furo[3,2-c]kumarin	[166]
<i>F. feruloides</i>	2,3-Dihidro-7-hidroksi-2R*,3R*-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(E),7-nonadienil]-furo[3,2-c]kumarin(=Baigen C)	[166]
	2,3-Dihidro-7-metoksi-2R*,3R*-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(E),7-nonadienil]-furo[3,2-c]kumarin	[166]

Çizelge 2.30. (Devam) *F. feruloides* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	2,3-Dihidro-7-metoksi-2S*,3R*-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(E),7-nonadien-6-onil]-furo[3,2-c]kumarin	[167]
	2,3-Dihidro-7-hidroksi-2S*,3R*-dimetil-2-[4-metil-5-(4-metil-2-furil)-3(E)-pentenil]-furo[3,2-c]kumarin	[167]
	2,3-Dihidro-7-metoksi-2S*,3R*-dimetil-2-[4-metil-5-(4-metil-2-furil)-3(E)-pentenil]-furo[3,2-c]kumarin	[167]
	2,3-Dihidro-7-hidroksi-2R*,3R*-dimetil-2-[4-metil-5-(4-metil-2-furil)-3(E)-pentenil]-furo[3,2-c]kumarin	[167]
	2,3-Dihidro-7-hidroksi-2S*,3R*-dimetil-3-[4,8-dimetil-3(E),7-nonadienil]-furo [3,2-c]kumarin	[166]
	Ferulin A	[166]
	2,3-Dihidro-7-metoksi-2S*,3R*-dimetil-3-[4,8-dimetil-3(E),7-nonadienil]-furo[3,2-c]kumarin	[166]
	2,3-dihidro-7-hidroksi-2R*,3R*-dimetil-3-[4,8-dimetil-3(E),7-nonadienil]-furo[3,2-c]kumarin	[166]
	(2S*,3S*)-3-[(3E)-4,8-Dimetilnona-3,7-dien-1-il]-2,3-dihidro-7-metoksi-2,3-dimetil-4H-furo[3,2-c][1]benzopiran-4-on	[166]
	(2S*,3R*)-2,3-Dihidro-7-hidroksi-2-[(3E)-8-hidroksi-4,8-dimetilnon-3-en-1-il]-2,3-dimetil-4Hfuro[3,2-c] benzopiran-4-on	[166] [1]
	(2S*,3R*)-2,3-Dihidro-2-[(3E)-8-hidroksi-4,8-dimetilnon-3-en-1-il]-7-metoksi-2,3-dimetil-4Hfuro[3,2-c] [1]benzopiran-4-on	[166]
	Ferulin B	[166]
	Ferulin C	[87]
	<i>Benzoilfuranon türevleri</i>	
<i>F. feruloides</i>	3S*-(2,4-Dihidroksibenzoil)-4R*,5R*-dimetil-5-[4,8-dimetil-3(E),7(E)-nonadien-1-il] tetrahidro-2-furanon	[168]
	Fukanedon	[166]
	3S*-(2,4-Dihidroksibenzoil)-4R*,5R*-dimetil-5-[4-metil-5-(4-metil-2-furil)-3(E)-penten1-il] tetrahidro-2-furanon	[168]
	3S*-(2,4-Dihidroksibenzoil)-4R*,5S*-dimetil-5-[4-metil-5-(4-metil-2-furil)-3(E)-penten-1-il] tetrahidro-2-furanon	[168]
	3-(2-Hidroksil-4-metoksibenzoil)-4S,5R-dimetil-5-[4,8-dimetil-3(E),7(E)-nonadien-1-il]tetrahidro-2-furanon	[169]
	<i>Asetofenon türevleri</i>	
	Dshamirone	[166]
	4'-O-Metildshamirone	[166]
	8,9-Oksoisopropanildshamirone	[166]
	8-Asetoksi-9-hidroksidshmirone	[166]
	8-Asetoksi-9-hidroksi-4'-metoksidsmirone (Ferulaeon B)	[166]
	1-(2,4-dihidroksifenil)-2-hidroksi-5,9,13-trimetil-4(E),8(E),12-tetradekatrien-1-on	[166]
	Ferulaeon A-C-D-E-F-G-H	[169]
	1-(2,4-Dihidroksifenil)-3,7,11-trimetil-3-vinil-6(E),10-dodekadien-1-on	[169]
	1-(2,4-Dihidroksifenil)-3,7,11-trimetil-3-vinil-6(E),10-dodekadien-1,9-dion	[168]
	1-(2,4-Dihidroksifenil)-3,7-dimetil-3-vinil-8-(4-metil-2-furil)-6(E)-okten-1-on	[169]
	2,4-Dihidroksiasetofenon	[166]
	2-Hidroksi-4-metoksiasetofenon	[166]
	<i>Fenilpropanoitler</i>	
	Myristisin	[168]

Çizelge 2.30. (Devam) *F. feruloides* türünden izole edilen bileşikler

Ferula türü	Bileşik	Ref.
	<i>Fenolik bileşikler</i>	
<i>F. feruloides</i>	2,4-Dihidroksibenzoik asit (β -rezorsiklik asit)	[166]
	2,4-Hidroksi- α -oksobenzenasetik asit	[166]



Şekil 2.6. Asetofenon ana iskeleti

Çizelge 2.31. *F. microcarpa* türünden izole edilen bileşikler

Ferula türü	Bileşik	Ref.
	<i>Gayan türevleri</i>	
<i>F. microcarpa</i> (Maire) Maire	Microferin	[170]
	Microferinin	[170]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Fekarpin	[170]

Çizelge 2.32. *F. penninervis* türünden izole edilen bileşikler

Ferula türü	Bileşik	Ref.
	<i>Seskiterpen laktonlar</i>	
<i>F. penninervis</i>	Ferupennin A-B-C-D-E-F-G-H-I-J	[61]
	Ferupennin K-L-M-N-O	[61]
	Grilakton	[171]
	Penninnervin	[61]
	Desipenin D	[61]
	1 α -Hidroksi-2-okzo-5 α ,7 β -11 β Heudesm-3-en-6 α ,12-olid	[61]

Çizelge 2.33. *F. diversivittata* türünden izole edilen bileşikler

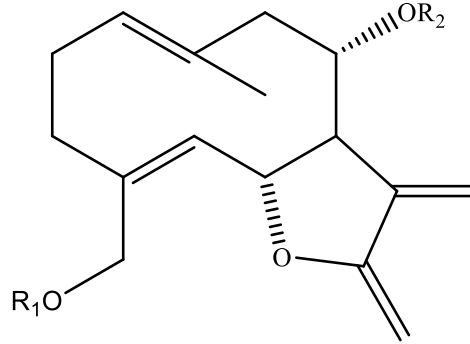
Ferula türü	Bileşik	Ref.
	<i>Seskiterpen laktonlar</i>	
<i>F. diversivittata</i>	Diversolid A-B-C-D-E-F-G-H	[172]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Umbelliferon	[173]
	Feselol	[174]
	Feselol anjelat	[174]
	Diversinin	[175]
	Diversin	[175]
	<i>Fenilpropanoitler</i>	
	Diversivittatin	[51]
	<i>Steroidale bileşikler</i>	
β -sitosterol	[175]	

Çizelge 2.34. *F. gigantea* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Seskiterpen laktonlar</i>	
<i>F. gigantea</i> B.Fedtsch.	Diversolid C	[176]
	Gigantolid	[176]
	Ferugolid	[176]
	Diversolid E-F-G	[177]

Çizelge 2.35. *F. badghysi* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Seskiterpen laktonlar</i>	
<i>F. badghysi</i> Korovin	Badkisin	[178]
	Dehidrooopodin	[178]
	Badkisinin	[178]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Skoparon	[178]



Şekil 2. 7. Seskiterpen lakton ana iskeleti

Çizelge 2.36. *F. olgae* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Seskiterpen laktonlar</i>	
<i>F. olgae</i> Regel & Schmalh.	Olgin	[179]
	Olgoferin	[179]

Çizelge 2.37. *F. litwinowiana* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Seskiterpen laktonlar</i>	
<i>F. litwinowiana</i> Koso-Pol.	Talasin A-B	[180]
	Diversolid	[181]
	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Umbelliferon	[181]
	Konferol	[180]
	Konferon	[180]
Feselol	[180]	
Samarkandin	[180]	
Diversin	[181]	

Çizelge 2.38. *F. oopoda* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Seskiterpen laktonlar</i>	
<i>F. oopoda</i>	Opoferin	[182]
	Ferulidin	[183]
	Feropodin	[184]
	Oopodin	[184]
	Semopodin	[185]
	Badkisidin	[186]

Çizelge 2.39. *F. conocaula* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Kumarin türevleri</i>	
<i>F. conocaula</i> Korovin	Konferol	[187]
	Konferon	[188]
	Konferin	[189]
	Konferozit	[190]
	Kauferozit	[190]

Çizelge 2.40. *F. sinkiangensis* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.	
	<i>Kumarin türevleri</i>		
<i>F. sinkiangensis</i>	Umbelliferon	[191]	
	Feselol	[191]	
	Kolladonin	[191]	
	İsosamarkandin	[125]	
	Episamarkandin	[191]	
	Lehmannolon	[191]	
	Lehmannolol	[191]	
	Fekrino	[125]	
	Farnesiferol C-B	[125]	
	Sinkiangenorin F	[192]	
	8-O-Asetil sinkiangenorin F	[192]	
	Sinkianon	[191]	
	Sinkiangenorin	[191]	
	Umbelliprenin	[191]	
		<i>Steroidale bileşikler</i>	
	Sinkiangenorin A-B	[193]	
	<i>Ligninler</i>		
Matairesinol	[193]		
Arktigenin	[193]		
Larisiresinol	[193]		
Sekoisolarisiresinol	[193]		

Çizelge 2.41. *F. tadshikorun* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
	<i>Kumarin türevleri</i>	
<i>F. tadshikorun</i> Pimenov	Umbelliferon	[194]
	Tadshiferin	[194]
	Deasetiltadshikorin	[194]
	Tadshikorin	[194]

Çizelge 2.42. *F. equisetacea* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. equisetacea</i> Koso-Pol.	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Osthole	[195]
	Oksipösedanin	[195]
	İmperatorin	[195]
	<i>Fenilpropanoitler</i>	
	Miristisin	[196]
Latifolon	[195]	

Çizelge 2.43. *F. szowitsiana* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. szowitsiana</i>	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Auraptin	[197]
	Szovitsiakumarin A-B	[197]
	Galbanik asit	[197]
	Metil galbanat	[197]
	Farnesiferol B-C	[197]
	Umbelliprenin	[197]
	<i>Fenilpropanoitler</i>	
	2-Epihelmantisin	[197]
	<i>Kükürtlü bileşikler</i>	
	Persikasülfid A	[197]
	<i>Steroidal bileşikler</i>	
	β-Sitosterol	[197]
Stigmasterol	[197]	

Çizelge 2.44. *F. gummosa* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. gummosa</i>	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Umbelliferon	[198]
	Auraptin	[199]
	5'-Hidroksiauraptin	[198]
	5'-Asetoksiauraptin	[198]
	Farnesiferol A	[199]
	Deasetilkellerin	[198]
	Kellerin	[198]
	Kamolon	[200]
	Galbanik asit	[200]
	Farnesiferol B-D	[200]
	Kopeolin	[200]
	Kopeozit	[200]

Çizelge 2.45. *F. pseudalliacea* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. pseudalliacea</i> Rech.f.	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Metil galbanat	[201]
	Etilgalbanat	[201]
	Fekrinol asetat	[201]
	Sanandajin	[201]
	Farnesiferol B-C	[202]
	Flabellilobin A	[202]
	Farnesiferon B	[202]

Çizelge 2.46. *F. pseudalliacea* türünden izole edilen bileşikler

Ferula türü	Bileşik	Ref.
F. pseudalliacea Rech.f.	4'-hidroksi kamolonol asetat	[202]
	Szovitsiakumarin A	[202]
	Kamolonol	[202]
	Kamolonol asetat	[201]

Çizelge 2.47. *F. krylovii* türünden izole edilen bileşikler

Ferula türü	Bileşik	Ref.
F. krylovii Korovin	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Fekrinol	[203]
	Fekrinol asetat	[203]
	Fekrol	[204]
	Kamolol	[205]
	Kamolon	[205]
	Ferukrin	[205]

Çizelge 2.48. *F. karatavica* türünden izole edilen bileşikler

Ferula türü	Bileşik	Ref.
F. karatavica Regel & Schmalh.	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Tavikon	[206]
	Karatavisin	[207]

Çizelge 2.49. *F. polyantha* türünden izole edilen bileşikler

Ferula türü	Bileşik	Ref.
F. polyantha Korovin	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Feropolol	[208]
	Feropolin	[208]
	Feropolon	[208]
Feropolidin	[208]	

Çizelge 2.50. *F. mongolica* türünden izole edilen bileşikler

Ferula türü	Bileşik	Ref.
F. mongolica	<i>Kumarin türevleri</i>	
	2,3-Dihidro-7-metoksi-2S*,3R*-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(E),7-nonadienil]-furo[3,2-c]kumarin	[58]
	2,3-Dihidro-7-hidroksi-2R*,3R*-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(E),7-nonadienil]-furo[3,2-c]kumarin (=Baigen C)	[58]
	2,3-Dihidro-7-metoksi-2R*,3R*-dimetil-2-[4,8-dimetil-3(E),7-nonadienil]-furo[3,2-c]kumarin	[58]
	<i>Asetofenonlar</i>	
	Dshamiron	[58]
	4'-O-metildshamiron	[58]
	<i>Kromon taşıyan seskiterpenler</i>	
	Baigen A	[58]
	(2S*,3R*)-2-[(3E)-4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il]-2,3-dihidro-7-hidroksi-2,3-dimetilfuro[2,3-b]kromon	[58]
	(2R*,3R*)-2-[(3E)-4,8-dimetilnona-3,7-dien-1-il]-2,3-dihidro-7-hidroksi-2,3-dimetilfuro[2,3-b]kromon	[58]

Çizelge 2.51. *F. assafoetida* türünden izole edilen bileşikler

<i>Ferula</i> türü	Bileşik	Ref.
<i>F. assafoetida</i>	<i>Kumarin türevleri</i>	
	Umbelliprenin	[209]
	5-hydroxyumbelliprenin	[209]
	8-Hidroksiumbelliprenin	[209]
	Tadshiferin	[209]
	Asakumarin A	[209]
	8-Asetoksi-5-hidroksiumbelliprenin	[210]
	Assafoetidin	[74]
	Fransiferol A-B-C	[74]
	Galbanik asit	[211]
	Konferol	[74]
	Gummosin	[211]
	Assafoetidol A-B	[211]
	Ferocaulicin	[42]
	Samarcandin	[211]
	Kamololol	[74]
	Foetidin	[74]
	Saradaferin	[212]
	10-r-Asetoksi-11-hidroksiumbelliprenin	[74]
	10-r-Karatavisinol	[74]
	Metil galbanat	[74]
	Lehmferin	[74]
	Feselol	[74]
	Ligupersin A	[74]
	Epi-konferdion	[74]
	Mikrolobin	[213]
	Polianthin	[211]
	Umbelliferon	
	<i>Diterpenler</i>	
	7-Oxokallitricik asit	[74]
	Pisealakton C	[74]
	15-Hidroksi-6-en-dehidroabietik asit	[74]
	<i>Fenolik bileşikler</i>	
	Vanillin	[47]
	3,4-Dimetoksisinnamil-3-(3,4-diaasetoksifenil) akrilat	[47]
	<i>Asetilen türevleri</i>	
	Falkarinolon	[214]
	<i>Seskiterpenler</i>	
	Taraksasin	[210]
	Fetidol A-B	[210]
	<i>Fenolik bileşikler</i>	
	Luteolin 7-β-glucopiranozit	[215]
Ferulik asit	[74]	

Yapılan literatür taraması sonucunda *Ferula* türlerinin seskiterpen bileşikler açısından zengin olduğu ortaya çıkmıştır. Bunun yanı sıra Apiaceae familyasında sıkça görülen kumarin tipi bileşikler bu cinste de yoğun bir şekilde tespit edilmiştir.

Ferula türlerinde tespit edilen nispeten küçük bir sınıf olarak değerlendirilebilecek daukan tipi seskiterpenler uzunca bir zaman Apiaceae familyasına karakteristik olarak

görülmekteydi. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile bu tip seskiterpenler Astreaceae, Rosaceae ve Bryophyta familya üyelerinde de saptanmıştır. Literatürde daukan ve karotan olarak bilinen bu yapılar temel olarak bir ana iskelete ve bir yan iskelete sahiptir. *Laserpitium latifolium* bitkisinde tanımlanan laserpetin ilk olarak tanımlanan daukan seskiterpendir. Daukan türlerinin aktivite yönlendirmeli izolasyon teknikleriyle elde edilmelerinin ardından biyolojik aktiviteleri de ortaya çıkarılmaya başlanmıştır. Lasidiol anjelat'ın böcek kovucu özellikleri, fulvoferruginin'in antibakteriyal, antifungal ve sitotoksik özellikleri, Jaeschkeanadiol esterlerinin anti-fertilite aktiviteleri bilimsel çalışmalar ile kanıtlanmıştır [216].

Ferula türlerinin uçucu yağ kompozisyonları da oldukça zengindir. Yapılan araştırmalar sonucu bitkinin farklı kısımlarından elde edilen uçucu yağların bileşiminde birçok farklı bileşik tanımlanmıştır. **Çizelge 2.51**'de *Ferula* uçucu yağlarında yaygın olarak tanımlanan bileşikler sunulmuştur.

Çizelge 2.52 *Ferula* uçucu yağlarının kompozisyonunu oluşturan ana bileşikler

Tür	Bitki Kısmı	Bileşik, %	Ref.
	H	α -Pinen (75.9), β -pinen (3.4)	[217]
<i>F. orientalis</i>		α -Pinen (27.7-35.5), β -fellandren (5.6-7.4), naftalen (4.3-15.3)	[218]
	Y,Ç	α -Kadinol (10.4-11.7), δ -kadinen (8.1-9.3), germakren-D-4-ol (6.8-11.9), <i>epi</i> - α -muurolol (5.9-6.1)	[219]
	H	α -Pinen (41.2), nonan (16.0), β -pinen (13.8), mirsen (4.7)	[220]
<i>F. sandrasica</i>	H	Limonen (28.9), α -pinen (15.6), terpinolen (13.9)	[217]
<i>F. caspica</i> M. Bieb.	H	Seskiterpen kumarinler: 1-(20,40-dihidroksifenil)-3,7,11-trimetil-3-vinil-6(E),10-dodekadien-1-one, 2,3-dihidro-7-hidroksi-2,3-dimetil-2-[40,80-dimetil-30,70-nonadienil]-furo[3,2,c]kumarin, 2,3-dihidro-7-hidroksi-2,3-dimetil-3-[40,80-dimetil-30,70-nonadienil]-furo[3,2,c]kumarin	[221]
<i>F. szowitsiana</i> DC.	Y+S	β -ödesmol (32.0%, 29.5), α -ödesmol (18.2, 16.6), α -pinen (8.6, 6.4)	[222]
<i>F. elaeochytris</i> Korovin	M	Nonan (27.1), α -pinen (12.7), germakren B (10.3)	[223]
<i>F. lycia</i> Boiss.	M	α -Pinen (59.9), β -pinen (19.0), limonen (3.2)	[224]
<i>F. rigidula</i>	M	Kamfen (15.0), α -pinen (13.0), δ -kadinen (13.0), α -kadinol (10.0), germakren-D-4-ol (10.0)	[225]
	M	α -Pinen (24.0%), kamfen (20.0), germakren-D-4-ol (8.0), δ -kadinen (6.0), α -kadinol (5.0)	[226]
<i>F. mervynii</i> Sağiroğlu & H.Duman	H	α -Pinen (48.1), sabinen (20.0), β -pinen (11.6), terpinen-4-ol (2.5)	[227]

Çizelge 2.51. (Devam) *Ferula* uçucu yağları kompozisyonunu oluşturan ana bileşikler

Tür	Bitki Kısmı	Bileşik, %	Ref.
<i>F. gummosa</i> Boiss.	M	β -Pinen (64.9), δ -3-karen (7.3), α -pinen (4.6), β -mirsen (2.3)	[228]
<i>F. assa-foetida</i> L.	R	Limonen (26.0), <i>p</i> -simen (14.3), α -pinen (8.3)	[229]
<i>F. microlea</i> Boiss.	H	α -Pinen (19.2), nonan (13.2), β -pinen (13.0)	[230]
	H	α -Pinen (27.3), β -pinene (16.4), nonanal (8.7), β -karyofilen (8.5)	[10]
<i>F. ovina</i> Boiss.	H	α -Pinen (20.2), spatulenol (9.6), germakren D (6.3)	[231]
	H	Nonan (45.6), α -pinen (32.1), 2-metil oktan (19.4)	[220]
<i>F. lutea</i> (Poir.) Maire	K	δ -3-karen (72.6), α -pinen (5.8), mirsen (5.1), α -fellandren (4.0)	[232]
<i>F. tingitana</i> L.	Ç	α -tuyen (13.5), elemol (8.9), kadinol (2.2)	[233]

H: topraküstü, Ç: çiçek, M: Meyve, Y: Yaprak, K: kök, S: sap; R: reçine

Ferula türlerinin uçucu yağ kompozisyonları üzerine yapılan literatür taraması sonucu, uçucu yağların monoterpen hidrokarbonlar tarafınca zengin olduğu anlaşılmaktadır. Bazı *Ferula* türlerinin uçucu yağlarının karakteristik kokusunun ise kükürtlü bileşiklerden kaynaklandığı bildirilmiştir [9].

Umbelliferae familyası temsilcileri tohum ve/veya meyve kısmında sabit ve uçucu yağı birlikte taşırlar. Bitki tohumlarından çözücü ekstraksiyonu ile elde edilen sabit yağlar (%20-30) hem gıda sanayi hem farmakolojik özellikleri açısından çok önemlidir. *Anethum graveolens* L., *Coriandrum sativum* L., *Cuminum cyminum* L., *Foeniculum vulgare* Mill., *Apium graveolens* L. gibi kültüre alınan bitki türlerinin uçucu ve sabit yağları büyük potansiyele sahiptir. Bu türlerin sabit yağları, diğer sabit yağ bitkilerinde rastlanmayan yağ asitlerinden petroselinik asit (18:1, ω 12) bakımından çok zengin (%55-90) olup hem yemeklik yağ hem de yağ sanayiinde ham madde olarak kullanılabilir [234]. Umbelliferae bitkileri tohum yağlarının en yaygın yağ asitlerinden biri petroselinik asididir. *Ferulago*, *Ferula*, *Pimpinella*, *Heracleum* vb. cinsleri, petroselinik asitin yararlı kaynakları olarak bildirilmiştir [235-239]. Oleo-kimya endüstrisinde, en yüksek verimle petroselinik asit elde etmek için yeni bitki kaynaklarına ihtiyaç vardır. Petroselinik asit (18:1 ω 12), yapısındaki çifte bağ üzerinden oksidatif olarak parçalanarak laurik (12:0) ve adipik (6:0) asitleri oluşturabilir. Bu asitler yüzey aktif maddelerin, sabun, deterjanlar ve plastiklerin üretiminde kullanılır. Bu nedenle, değerli bir oleo-kimya hammaddesidir ve ayrıca laurik ve adipik asitler gibi endüstriyel

olarak yararlı maddelerin üretimi için bir olanak sağlar. Apiaceae bitkilerinde tespit edilen diğer karakteristik asit *cis*-vasenik asit (C18:1, 11c) düşük oranda bulunur [239].

Baharatlar ve otlar, diyetin küçük bir bölümünü oluşturdukları için önemli bir yağ asidi kaynağı olmamakla birlikte, yağ asidi bileşimlerinin ayrıntılı ve karşılaştırmalı olarak incelenmesi, terapötik potansiyele sahip asitleri tanımlamak için yararlı olabilir. Bu gerçekler göz önünde bulundurulduğunda Umbelliferae familyası bitkilerinden olan *Ferula* türleri önemli bir konuma sahiptir. Ülkemizin doğal florasında bulunan *Ferula* türlerinin reçine ve/veya meyve uçucu yağları henüz değerlendirilmemesinin yanında, uçucu yağ ve parfüm sektöründe istenilen standartları karşılamamaktadır. Bununla birlikte *Ferula* türleri üzerinde uçucu ve sabit yağ araştırmaları birçok projenin konusu olmuştur. Kaynak taraması *Ferula* bitkilerinin farklı kısımlarından (meyve, yaprak, topraküstü, kök) sabit yağların, tokoferollerin elde edildiğini göstermiştir.

F. lapidosa meyve yağında C16:0 (%21,4), C18:0 (%10,5), C18:1 Δ6 (%40,3), C18:1 Δ9 (%11,8), ve C18:2 (%4,7) tespit edilmiştir. Diğer türde, *F. ceratophylla* meyve yağında C16:0 (%9,9), C18:0 (%3,2), C18:1 Δ6 (%30,1), C18:1 Δ9 (%16,1), ve C18:2 (%37,2) saptanmıştır. Bu iki türün ortak özelliği, yağlarında yüksek oranda oleik asit bulunmaktadır [235]. *F. prangifolia* Korovin meyve lipitlerinin ana fraksiyonu, linoleik (18:2 ω6, %47,1) ve izomerik oktadekenoik (%39,3), oleik (18:1 ω9) ve petroselinik (18:1 ω12) asitlerden oluşmaktadır. *F. prangifolia* yaprak lipitlerinde linolenik asit (18:3 ω3) yoğun miktarda bulunmakta, ve az miktarda (Z,Z,Z)-heksadeka-7,10,13-trienoik asit (16:3 ω3, %0,4) tespit edilmiştir [240]. Bu spesifik asitin miktarı, daha önce rapor edilmiş *F. kuhistanica* türünün yapraklarındakinden önemli ölçüde daha yüksektir (% 9,4). Bu nedenle, *F. prangifolia*, 18:3 bitki grubuna aittir. *F. kuhistanica* [241] lipitlerinin ise heksadeka-7Z,10Z,13Z-trienoik asitce zengin olması bu bitkinin 16:3 bitki grubuna ait olduğunu işaret eder. *F. assa-foetida* doymuş sekmesinden C16:0 palmitik (%9,6), monodoymamışlardan C18:1 *cis* 9 oleik (%11,7) ve C22:1 *cis* 13 erusik (%30,0), polidoymamışlardan C18:2 *cis* 9,12 linoleik (%24,6) ve C18:3 *cis* 9,12,15 α-linolenik (%10,8) asitleri rapor edilmiştir [242].

Kaynak taraması sırasında *F. divaricata* lipitleri ile ilgili herhangi bir bilimsel araştırma sonucuna rastlanmamıştır. Bu proje kapsamında *F. divaricata* farklı kısımlarından serbest yağ asitleri elde edilerek kimyasal kompozisyonları aydınlatılmıştır.

Aktif tokoferollere ve tokotrienollere uygulanan bir terim olan E vitamini, doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu inhibe eder. Vitaminin A ise hücre ve organel membranlarının oluşmasına yardımcı olur. Bu vitaminlerin eksikliği normal büyümeyi önler ve doymamış yağ asitlerinin artan katabolizmasını provoke eder. Böylece hücre zarlarının ve diğer membranöz organellerin korunması yetersiz kalır. Bu vitaminlerin bilinen ana kaynakları arasında tahıllar ve tohumlardan elde edilen yağlar yer alır. Yapılan kaynak taraması bazı Umbelliferae familyası türlerinin vitamin kaynağı olarak önemli potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Örneğin, *Daucus carota* L. bitkisinde askorbik asit (vitamin C), tokoferol (vitamin E) ve β -karoten (pro-vitamin A) tespit edilmiştir [243]. *Petroselinum crispum* (Mill) Nym bitkisi C ve E vitaminlerinin çok zengin bir kaynağıdır ayrıca β -karoten, tiamin ve riboflavin taşımaktadır [244]. *Ferula* türleri arasında vitamin açısından öne çıkan bazı türler tespit edilmiştir. *F. hermonis* Boiss bitkisinde A ve E vitaminleri tespit edilmiştir [245]. α -Tokoferol miktarı kök kısmında (5 ± 0.5 mg/g) olarak saptanmıştır [246]. *F. assafoetida* ekstresinde B grubu vitamin temsilcileri tespit edilmiştir [247]. *F. violacea* vitamin bakımından zengindir ve sindirime yardımcı olmak ve gastrointestinal problemleri tedavi etmek için kullanılır [248]. Bu bilgiler ışığında *Ferula* türlerinin vitamin bileşimi araştırmaları önem kazanmaktadır. *F. divaricata* bitkisi üzerine vitaminler ile ilgili bir bilimsel araştırmanın sonuçlarına rastlanmamıştır.

3. BİYOLOJİK AKTİVİTE

Ferula türlerinin halk arasında çeşitli rahatsızlıkların giderilmesinde yaygınca kullanımları, bu türler üzerine birçok bilimsel biyolojik aktivite aydınlatma çalışmasını beraberinde getirmiştir. Bu bölümde çalışmalara konu olan en yaygın *Ferula* türleri ele alınmıştır (Çizelge 3.1.).

Çizelge 3.1. *Ferula* türlerinde gözlenen biyolojik aktivitelerin özeti

<i>Ferula</i> türü	Ekstre/izole bileşik kaynağı	Gözlenen Etki	Ref
<i>F. kuhistanica</i>	Meyve	Antimikrobiyal	[249]
		Sitotoksik	[88]
	Toprak üstü	Östrojenik etkili	[250]
	Kök	Antikanser	[251]
<i>F. lancerottensis</i>	Toprak üstü	Larvisidal	[252]
<i>F. sinaica</i>	Kök	Rahim kasları üzerine etkili	[253]
		Düz kaslar üzerine etkili	[254]
<i>F. hermonis</i>	Kök	Sitotoksik	[255]
		Antiöstrojenik	[256]
		Erekril disfonksiyon	[257]
		Antiinflamatuvar	[258]
	-	Antidiyabetik	[259]
<i>F. rigidula</i>	Toprak üstü	Antioksidan, Antimikrobiyal	[260]
		Antifungal	[261]
<i>F. vesceritensis</i>	Kök	Antimikrobiyal	[73]
		Antifungal	[73]
	Toprak üstü	Sitotoksik	[262]
<i>F. jaeschkeana</i>	Kök	Östrojenik	[264]
	-	Östrojenik	[265]
<i>F. linkii</i>	-	Antinosiseptif, Antiinflamatuvar	[266]
<i>F. orientalis</i>	Toprak üstü	Antioksidan	[80]
<i>F. communis</i>	Kök	Antimikrobiyal	[69]
		Antimikrobiyal	[267]
		Antiproliferatif	[268]
<i>F. tingitana</i>	Uçucu yağ	Sitotoksik, antimikrobiyal	[233]
	Toprak üstü	Antiöstrojenik	[269]

Çizelge 3.1. (Devam) *Ferula* türlerinde gözlenen biyolojik aktivite özeti

<i>Ferula</i> türü	Ekstre/izole bileşik kaynağı	Gözlenen Etki	Ref
<i>F. pallida</i>	-	Antioksidan	[270]
<i>F. lycia</i>	Kök	Sitotoksik	[271]
<i>F. persica</i>	Toprak üstü	Antikonvulsan, sitotoksik	[272]
	Kök	P-gp inhibisyonu	[273]
<i>F. feruloides</i>	-	Antibakteriyel	[274]
<i>F. penninervis</i>	-	Sitokinaz	[61]
	-	Antioksidan	[270]
<i>F. diversivittata</i>	-	Antiinflamatuvar	[59]
	Kök ve çiçek	Sitotoksik	[272]
	Kök	Antitümor, Antiviral	[86, 275]
<i>F. oopoda</i>	-	Antikanser	[86]
	Kök	Sitotoksik	[276]
<i>F. sinkiangensis</i>	-	Sitotoksik	[19]
	Kök	Nitrik oksit	[277-279]
	-	Anti-nöroinflamatuvar	[18]
	-	Antiviral	[19]
	-	Antioksidan	[17]
	-	Antitümor	[17]
	Tohum	Antikanser	[280, 281]
	Reçine	Antiülser	[62]
<i>F. szowitsiana</i>	-	Antienflamatuvar	[283]
	-	Antibiyotiğe takviye	[284, 285]
	Kök	Antiparazit	[197]
		Antiprotozoal	[286]
		Antigenotoksik	[287]
	Kök ve toprak üstü	Antioksidan	[288]
-	Antikanser	[289]	
<i>F. gummosa</i>	Toprak üstü	Antiinflamatuvar	[60]
	Toprak üstü	Yoksunluk giderici	[290]
	Reçine	Antikolinesteraz	[67]
	Toprak üstü ve kök	Antioksidan	[291]
	Toprak üstü ve kök	Antihemolitik	[291]
	Çiçek	Sitotoksik	[292]
	Kök	Antikanser	[293]
		Antikanser	[294]
	Reçine ve tohum	Antikanser	[295]
	Meyve	Antikanser	[296]
Kök ve tohum	Antiepileptik	[65]	
<i>F. pseudalliacea</i>	Kök	Antibakteriyel	[202, 297]
		Sitotoksik	[202]
	-	Herbisit	[298]

Çizelge 3.1. (Devam) *Ferula* türlerinde gözlenen biyolojik aktivite özeti

<i>Ferula</i> türü	Ekstre/izole bileşik kaynağı	Gözlenen Etki	Ref
<i>F. mongolica</i>	Kök	Antidiyabetik	[58]
		Antidiyabetik	[52]
		Nöroprotektif	[55]
		Anksiyolitik	[299]
	Reçine	Antikolinesteraz	[68]
		Bronkoprotektif	[300]
		Antioksidan	[77]
		Antispazmodik	[301]
		Sitotoksik	[81]
		Toprak üstü ve tohum	Antioksidan
<i>F. assafoetida</i>	-	Östrojenik	[302]
	-	Antidiyaretik	[303]
	-	Hipertansiyon	[304]
	-		

Ferula türlerinin kök kısımlarında bulunan sekonder metabolitlerin genel olarak antikanser, sitotoksik, antimikrobiyal etkilere sahip olduğu yapılan literatür taraması sonucu anlaşılmıştır. Bununla birlikte bazı türlerin çeşitli enzimler (asetilkolin esteraz, α -amilaz) üzerinde inhibe edici özelliklerinin bulunduğu da görülmektedir. *Ferula* türlerinin çeşitli kısımlarından elde edilen ekstratlar ve saf bileşiklerin farmakolojik araştırmalar kapsamında, metabolik bozukluklardan kaynaklı rahatsızlıkların giderilmesindeki terapötik potansiyeli kanıtlanmıştır. Dolayısıyla *Ferula* türleri üzerindeki bu tip araştırmaların devamının gerekliliğini göstermektedir. Bu araştırmaların, biyolojik aktivite güdümlü yönde gerçekleştirilmesi, terapötik etkiden sorumlu bileşiklerin tespitindeki en kısa yol olarak görülmektedir. Metabolik ve nörodejeneratif rahatsızlıkların oluşmasında oksidatif stresin tetikleyici bir rolü olduğu bilinmektedir [305]. *Ferula* türlerinde farklı kimyasal yapıda antioksidan etkili bileşikler bugüne kadar rapor edilmiştir. Bu yönden bakıldığında farmakolojik araştırmalar kapsamında farklı mekanizmalara dayanan antioksidan aktivite testlerinin de yürütülmesi önem taşımaktadır.

İKİNCİ BÖLÜM

4. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Araştırma kapsamında *F. divaricata* bitkisi fitokimyasal aydınlatma ve biyolojik aktivite çalışmalarına tabii tutulmuştur. Bitkisel materyalin kök, toprak üstü ve meyvelerinden çeşitli çözücüler ile ekstraler ve hidrodistilasyon yöntemiyle uçucu yağlar elde edilmiştir. Elde edilen numunelere çeşitli biyolojik aktivite testleri uygulanmıştır. Aktivite testlerinden elde edilen sonuçlar ışığında, fitokimyasal profilin çeşitliliği de değerlendirmeye katılarak izolasyon çalışmaları yürütülmüştür. Ayrıca, elde edilen ekstre ve uçucu yağ profilleri çeşitli kromatografik-spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatılmaya çalışılmıştır.

4.1. Bitki Materyali

F. divaricata bitkisi Türkiye, B3 Eskişehir: Eskişehir-Sivrihisar yolu, Beylikova kavşağı yol kenarları, 920-930 m, 39°31'N, 31°04'E lokasyonundan (20 Temmuz 2019) toplanmıştır. Bitki teşhisi Dr. Ömer Koray YAYLACI (Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik ABD) tarafından yapılmıştır. Herbaryum örneği hazırlanarak Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi herbaryumuna kayıt edilmiştir (ESSE No: 15827). Toplanan bitki topraküstü, kök ve meyve olarak üç kısma ayrıldıktan sonra uygun boyutlara getirilerek serin ve havadar ortamda kurutulmuştur.

4.2. Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasal maddelere ve çözücülere ait bilgiler Çizelge 4.1.'de yer almaktadır.

Çizelge 4.1. Kullanılan kimyasal madde ve çözücülerin bilgileri

Kimyasal Madde	Kimyasal Formül	Menşei
α -Amilaz		Sigma-Ald., Fransa
Akarboz	$C_{25}H_{43}NO_{18}$	Sigma-Ald., Fransa
Alkan standard çözeltisi C_8-C_{20}	C_8-C_{20}	Fluka, İsviçre
Alkan standard çözeltisi $C_{21}-C_{40}$	$C_{21}-C_{40}$	Fluka, İsviçre
Alüminyum klorür	$AlCl_3$	Merck, Almanya
2-Aminoethyl diphenylborinate (=Natural Product Reagent /NPR)	-	Sigma-Ald., Almanya
Amonyum asetat	$NH_4CH_3CO_2$	Sigma-Ald., Almanya
Asetik asit (buzlu)	CH_3COOH	Sigma-Ald., Almanya
Asetilkolinesteraz (AChE)		Sigma-Ald., Almanya
Asetiltiyokolin iyodür (ATCI)		Sigma-Ald., İngiltere
Bakır (II) klorür	$CuCl_2$	Sigma-Ald., Almanya
Boron triflorür	BF_3	Merck, Almanya
Bovin serum albumin	BSA	Sigma Ald., ABD

Çizelge 4.1. (Devam) Kullanılan kimyasal madde ve çözücülerin bilgileri

Kimyasal Madde	Kimyasal Formül	Menşei
1-Butanol	C ₄ H ₁₀ O	Sigma-Ald., Almanya
Bütillenmiş hidroksi tolüen (BHT)		Sigma-Ald., Almanya
Çözünür nişasta		Sigma-Ald., İngiltere
1-Difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH)		Sigma-Ald., Fransa
Dimetil sülfoksit (DMSO)		Sigma-Ald., ABD
5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit)] (DTNB)	C ₁₄ H ₈ N ₂ O ₈ S ₂	Sigma-Ald., ABD
Etanol	C ₂ H ₅ OH	Sigma-Ald., Almanya
Etil asetat	CH ₃ COOC ₂ H ₅	Sigma-Ald., Almanya
Fatty Acid Extraction Kit		Sigma-Ald., Kanada
Folin-Ciocalteu reaktifi (FCR)	H ₃ [Mo ₁₂ PO ₄₀]·12H ₂ O + H ₃ [PW ₁₂ O ₄₀]·nH ₂ O	Sigma-Ald., İsviçre
Formik asit	HCOOH	Sigma-Ald., Almanya
Galantamin	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃	Sigma-Ald., Almanya
Gallik asit	C ₇ H ₆ O ₅	Sigma-Ald., Çin
n-Hekzan	C ₆ H ₁₄	Merck, Almanya
Hidroklorik asit	HCl	Sigma-Ald., Almanya
İyot	I	Sigma-Ald., Fransa
Kersetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	Sigma-Ald., Almanya
Kloroform	CHCl ₃	Sigma-Ald., Fransa
Macrogol 400 (=Kollisolv PEG E 400)		Sigma
Magnezyum klorür heksahidrat	MgCl ₂ ·6H ₂ O	Sigma-Ald., ABD
Metanol		Sigma-Ald., Polonya
Metil tert-butil eter (MTBE)	(CH ₃) ₃ COCH ₃	
Neocuproine	C ₁₄ H ₁₂ N ₂	
Nişasta (çözünen)		Sigma-Ald., Fransa
Potasyum iyodür	KI	Sigma-Ald., Almanya
Rutin	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	Sigma-Ald., Fransa
Sodyum dihidrojen fosfat	NaH ₂ PO ₄	Sigma-Ald., Fransa
Sodyum karbonat	Na ₂ CO ₃	Merck, Almanya
Sodyum klorür	NaCl	Riedel de Haen, Almanya
Sülfürik asit	H ₂ SO ₄	Sigma-Ald., Fransa
Tip 1 ultra saf su	-	Direct-Q® Water Purification System, Almanya
Toluen	C ₇ H ₈	Sigma-Ald., Fransa
Trolox [(±)-6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilkroman-2-karboksilik asit]	C ₁₄ H ₁₈ O ₄	Sigma-Ald., Almanya

4.3. Cihaz ve Donanımlar

Araştırmalarda kullanılan cihaz ve aparey bilgileri **Çizelge 4.2'**de verilmiştir. Organik çözücülerin buharlaştırılması düşük basınç altında döner buharlaştırıcı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sulu ekstrenin kurutulması için liyofilizatör kullanılmıştır. Bitkinin çeşitli kısımlarından uçucu yağ elde etmek için Clevenger apareyi kullanılmıştır. Ayrıca, az miktar materyalden uçucu bileşenler mikrodistilasyon yöntemi ile elde edilmiştir. Mikrotiter ve dilüsyon çalışmalarında Eppendorf 8-12 uçlu otomatik pipetör kullanılmıştır. Spektrofotometrik ölçümler için mikroplak okuyucu cihazı kullanılmıştır. Ekstrelerin kimyasal kompozisyon analizi için LC-MS/MS sıvı

kromatografisi sistemi kullanılmıştır. Enzim örneği buzdolabında -80°C’de muhafaza edilmiştir.

Çizelge 4.2. Kullanılan cihaz ve apareylerin bilgileri

Cihaz	Cihaz bilgileri
96-kuyucuklu mikro plakları	Iso Lab, Katalog no: 122.01.096
Buzdolabı (-20 --+4 C)	Arçelik
Clevenger apareyi	İldamCam, EP’ye uygun
Çalkalayıcı	GFL (Burgwedel, Almanya)
Gaz Kromatografisi-Alev İyonlaşma sistemi GC/FID	Agilent 6890N (SEM Ltd, İstanbul, Türkiye)
Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi sistemi GC/MSD sistemi	Agilent 5975 (USA; SEM Ltd., İstanbul, Türkiye)
HPTLC developer	CAMAG ADC2 Automatic Developing Chamber
HPTLC görüntüleyici	CAMAG Reprostar 3
HPTLC immersiyon sistemi	CAMAG Automatic Developing Chamber 2 (ADC2)
HPTLC otomatik örnek uygulayıcısı	CAMAG Automatic TLC Sampler 4 (ATS4)
Konsantrator vakumlu	Eppendorf Vacufuge 5301 Concentrator Vacuum Centrifuge (Hamburg, Almanya)
Liyofilizatör (Freeze Dryer)	Labconco Freezone 6 Plus (Missouri, ABD)
Manyetik karıştırıcı	Heidolph MR Hei- Standard, Germany
Mikrodistilasyon sistemi	Eppendorf Microdistiller (Hamburg, Almanya)
Mikro-plak okuyucu	Biotek Instruments Inc, Synergy HTX (Wermont, USA)
NMR Sistemi	Bruker Avance III (Massachusetts, ABD)
Otomatik pipetör	8-12 kanallı Eppendorf Research plus
pH Metre	WTW grup, InoLab, pH 7,2
Püskürtücü	Biostep SG e1 DESAGA technology
Rotavapor sistemi	Heidolph, Laborota 4010-Digital
Santrifüj	Eppendorf 5804
Sıvı Kromatografisi sistemi	LC: Agilent 1290 Infinity; Dedektör: Agilent 6460 Triple Quad (SEM Ltd, İstanbul, Türkiye)
Spektrofotometre	UV-PharmaSpec1700, Shimadzu
Ultra Performans Birleşim Kromatografisi sistemi	Waters Acquity UPC ² (Milford, ABD)
Ultrasonik su banyosu	Elma, S100H, Almanya
UV spektrofotometre	SHIMADZU UV-1601, Japonya
Vortex	ISOLAB Laborgeräte GmbH MX-S

4.4. Ekstraksiyon İşlemleri

4.4.1. Uçucu yağ hidrodistilasyonu

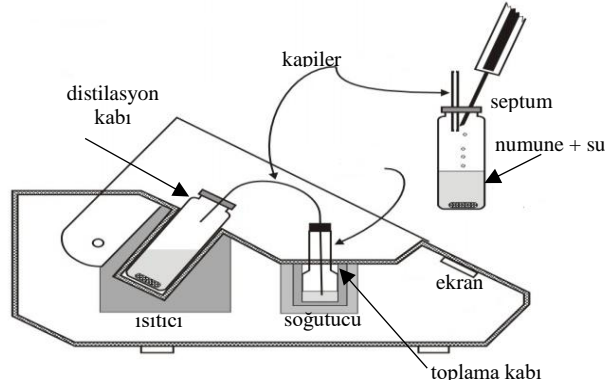
F. divaricata bitkisinin meyve ve toprak üstü kısmı ayıklanıp uçucu bileşen elde etmek için uygun boyuta getirilerek Clevenger apareyinde (Avrupa Farmakopesine uygun) hidrodistilasyon işlemine (3 saat) tabi tutulmuştur (**Görsel 4.1**). Uçucu yağ susuz Na₂SO₄ kullanılarak su damlacıklarından arındırılmıştır. Yağ verimi kuru bitki üzerinden hesaplanmıştır (% h/a). Uçucu yağ numunesi amber renkli cam vial içerisinde +4°C’de muhafaza edilmiştir.



Görsel 4.1. Uçucu yağ hidrodistilasyonu

4.4.2. Uçucu bileşen mikrodistilasyonu

F. divaricata kök kısımlarının uçucu bileşenleri mikrodistilasyon sistemi kullanılarak elde edilmiştir (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Mikrodistilasyon işlemi

Deney için bitkisel materyal elektrikli değirmenden geçirildikten sonra 0.5 g olarak tartılmıştır ve Eppendorf Microdistiller® sisteminin örnek koyma kabına 10 mL suyla birlikte konmuştur. Uçucu bileşenlerin toplanacağı soğutma bölümündeki kabın içine ise 2.0 g NaCl, saf su (1.0 mL) ve üzerine uçucu bileşenleri yakalamak (trapping) amacıyla *n*-hekzan (300 µL) ilave edilmiştir. Distilasyon kabı, soğutma ünitesine boş bir kapiler kolonla birleştirildikten sonra distilasyon işlemine başlanmış ve uçucu bileşenlerin eldesi Çizelge 4.3’de verilen sıcaklık programı ile tamamlanmıştır. Distilasyon işleminin

sonunda toplama kabındaki organik faz tuzla doyurulmuş sulu fazdan ayrılmıştır. Organik faz ayrı bir cam kaba alınıp azot gazı altında yoğunlaştırılıp ardından gaz kromatografik analizi gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 4.3. Uçucu bileşenlerin mikrodistilasyonu için uygulanan sıcaklık programı

	Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4
Isıtma hızı	20 °C/dak		20 °C/dak	
Son sıcaklık	100 °C	100 °C	112 °C	112 °C
Süre	5 dak	15 dak	< 1 dak	35 dak
Soğutma	-1 °C	-1 °C	-1 °C	-1 °C
Son işlem	-	-	-	2 dak

4.4.3. Sabit yağ asitleri mikroekstraksiyonu

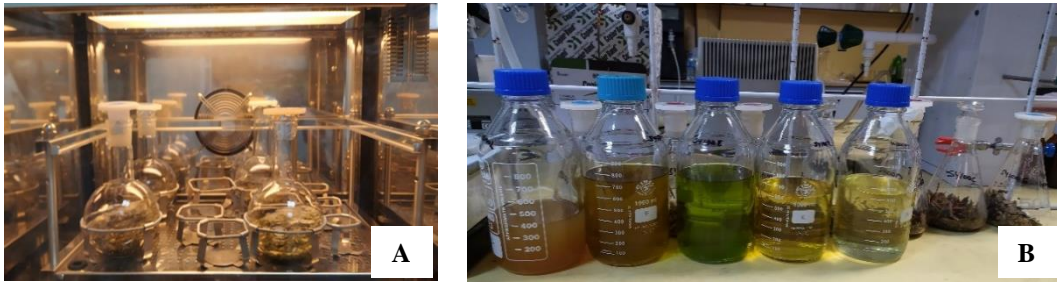
Sabit yağ asitleri ekstraksiyonu için bitkisel materyal (meyve, yaprak) elektrikli değirmende toz haline getirildikten sonra lipitleri ekstre etmek için Fatty Acid Extraction Kit kullanılmıştır [306]. Deneyde, 0.2 g toz bitkisel materyal cam tüpe aktarılıp üzerine kloroform-metanol ekstraksiyon çözeltisi (3 mL) eklenmiştir. Karışım homojenizatörde homojenize edilip (15.000 rpm, 5 dk) üzerine 0.5 mL tampon çözeltisi eklenmiştir. Karışım vortex cihazında karıştırıldıktan sonra 1-2 dk bekletilmiştir. Süre sonunda faz ayrımı gerçekleşerek lipid karakterli bileşikler içeren kloroformlu faz, tampon sulu fazından ayrılmıştır. Tüpün alt kısmında bulunan kloroformlu faz pipet ile alınarak başka bir vialle aktarılmıştır. Elde edilen ekstre kit içinde bulunan özel enjektör yardımıyla kartuş filtresinden geçirilerek sadece lipid içeren berrak bir çözelti elde edilmiştir (**Görsel 4.2.**). Bu çözelti total lipid ekstresidir. Ekstrenin içinde bulunan sabit yağ asitleri analiz öncesi trans-esterifikasyon işlemine tabi tutulmuştur. Bu amaçla, elde edilen ekstreten 200 µL alınarak azot gazı altında kurutulmuş ve üzerine Boron Triflorür reaktifi (BF₃) (100 µL) ve *n*-hekzan (300 µL) eklenerek geri çeviren soğutucu altında 95°C’de 1 saat ısıtılmıştır. Süre sonunda karışım üzerine 100 µL *n*-hekzan ve 100 µL distile su eklenip vortex yardımı ile karıştırılıp 1 dak bekletildikten sonra yeniden bir faz ayrımı oluşturulmuştur. Trans-esterifikasyon işlemi sonucunda elde edilen yağ asit metil esterlerini içeren organik faz pipetör ile amber cam kaba aktarılıp +4°C’de muhafaza edilmiştir. Karışım, gaz kromatografik analizi öncesinde azot gazı altında yoğunlaştırılmıştır.



Görsel 4.2. *F. divaricata* meyvesinden lipid fraksiyonunun mikroekstraksiyonu

4.4.4. Maserasyon

Kurutulan ve uygun boyutlara getirilen bitkisel materyal farklı polaritelerde çözücüler kullanılarak oda sıcaklığında maserasyona tabii tutulmuştur (24 saat ×2). Ekstraksiyon işlemi hızlandırmak ve verimli kılmak amacıyla maserasyon işlemi çalkalayıcı (110 rpm) desteği ile gerçekleştirilmiştir (**Görsel 4.3.**). Topraküstü kısımların ekstraksiyonunda 20 g bitki materyali kullanılırken, ekstraksiyon verimleri göz önünde bulundurularak kök kısımları 40 g bitki materyali ile gerçekleştirilmiştir. Maserasyonlarda ayrı ayrı olmak üzere *n*-hekzan, kloroform, metanol ve %60 sulu metanol kullanılmıştır. Ekstraksiyon işlemi 24 saat sonunda süzüntüler toplanarak ve taze çözücü kullanılarak 48 saat sürdürülmüştür.



Görsel 4.3. Bitkisel materyalin farklı polariteli çözücüler ile maserasyonu (A) sonucunda elde edilen ekstratlar (B)

Elde edilen süzüntüler düşük basınç altında 40°C'de rotavapor kullanılarak yoğunlaştırılmıştır (**Görsel 4.4.**). Sulu metanollü ekstrenin alkollü kısmı uzaklaştırıldıktan sonra sulu kısım dondurularak liyofilizatör aracılığıyla kurutulmuştur.

Ardından bakiyeler amber cam şişelerde deneylerde kullanılmak üzere +4 °C’de muhafaza edilmiştir.



Görsel 4.4. Sıvı ekstrelerin döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında kurutulması

Proje kapsamında *F. divaricata* bitkisinin yağda çözünen vitamin profili araştırılmıştır. Bu amaçla, bitkinin meyve, yaprak ve kök kısımları ayrı ayrı öğütülerek kloroform ile mikroekstraksiyon işlemine tabi tutulmuştur. Elde edilen sıvı ekstreler rotavaporda yoğunlaştırılıp amber cam kabında +4°C ortamında analiz öncesine kadar muhafaza edilmiştir.

4.5. Biyolojik Aktivite Testleri

Bitkisel materyalden elde edilen ekstreler ve uçucu yağlar *in-vitro* koşullarda, serbest radikal süpürücü etki (DPPH testi), bakır iyonu indirgeme kapasite (CUPRAC testi), β -karoten soldurma antioksidan testleri, asetilkolin esteraz ve α -amilaz enzim inhibisyonu testleri ve antimikrobiyal etki testleri uygulanmıştır.

Oksidatif stresin birçok rahatsızlığın temel kaynağı olduğu *in vitro* ve *in vivo* şartlarda yapılmış bilimsel araştırmalarla kanıtlanmıştır. Oksidasyon, bir maddeden oksitleyici bir ajana elektron veya hidrojen transferiyle gerçekleşen kimyasal bir reaksiyondur. Bu reaksiyon sonucu ortamda serbest radikaller oluşabilir. Oluşan serbest radikaller hücrelerin zarar görmesine veya hücre ölümlerine yol açan bir takım zincir reaksiyonları tetikleyebilir. Antioksidanlar oluşan bu serbest radikalleri temizleyerek ve diğer oksidatif reaksiyonları engelleyerek, hücrelerin zarar görmesini engellemektedir. Bitkisel kaynaklı antioksidanların alımı, oksidatif stres ile meydana gelen dejeneratif

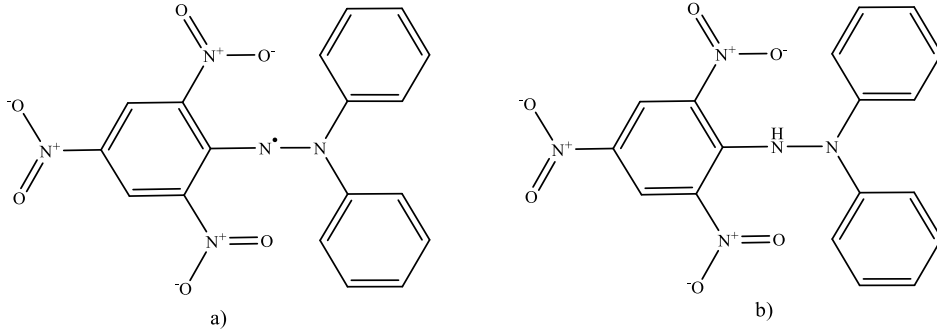
rahatsızlıkların (Parkinson, Alzheimer, ateroskleroz, kanser gibi) engellenmesine yardımcı olmaktadır [305].

Alzheimer hastalığı en yaygın görülen nörodejeneratif rahatsızlıklardan biridir. Hafıza kaybı ve bilinç bozukluğu ile karakterize olan Alzheimer hastalığı 65 yaş üstü kişilerde yaygın olarak görülmektedir. Bu rahatsızlığa sahip kişilerin beyinlerinde nörotransmitter bir madde olan asetilkolinin seviyesinin düşük olarak ölçüldüğü bilinmektedir. Asetilkolinin hidrolizinden sorumlu olan asetilkolinesteraz enziminin engellenmesi bu hastalığın oluşmasını en temel engelleme yöntemi olarak görülmektedir. Hastalığın tedavisinde mevcut olarak kullanılan doğal bir asetilkolin esteraz inhibitörü olan galantamin, Alzheimer rahatsızlığının engellenmesinin doğal kaynaklı ilaç hammaddeleri ile gerçekleştirilebileceğinin göstergesidir [307].

Diyabet hastalığı, glukoz intöleransı, lipit ve protein metabolizmasındaki bozukluklar, kan şeker seviyesinin dengede tutulamaması ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabet hastalığının 2 tipi bulunmaktadır. Tip 1 diabet (insüline bağlı diyabet) hastaları insülin üretemezler. Hastalık %20-30 oranında kalıtsal, pankerastaki beta hücrelerinin yıkılması ile genellikle 15 yaş altı kişilerde görülür. Tip 2 diyabet (insüline bağımsız diyabet) hastaları az da olsa insülin üretebilmektedir. Rahatsızlık büyük oranda kalıtsaldır. Hücrelere insülin transferindeki aksaklıklar ve insülin reseptörlerindeki azalma ile karakterizedir. Bu rahatsızlıkların giderilmesinde temel olarak 3 hedef bulunmaktadır. Şeker homeostazı, insülinin taklit edilmesi veya insülinin baskılanması ile hastalık kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır [308, 309].

4.5.1. Serbest radikal süpürücü etki antioksidan aktivite testi (DPPH testi)

DPPH serbest radikal süpürücü etki testi tek elektron transferi (SET, single electron transfer) mekanizmasına bağlı antioksidan aktivite testleri içerisinde bulunmaktadır. Bu grup testlerde oksidasyon ajanının antioksidan bileşiklerce indirgenerek renk değişimine uğraması beklenmektedir. Serbest bir radikal olan DPPH mor renktedir (**Şekil 4.2.**). Antioksidan bir bileşik tarafından indirgenip kararlı hale geçtiğinde ise mor rengini kaybederek saydam bir renk alır [305].



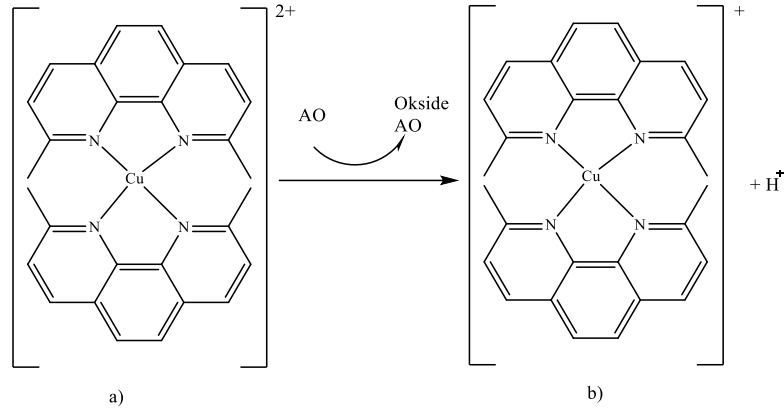
Şekil 4.2. Serbest formda (a) mor renkli ve indirgenmiş (b) saydam 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil bileşiği

Deney sisteminde, metanol içerisinde taze olarak hazırlanan (8 mg/100 mL) 100 µL DPPH çözeltisi, 100 µL numune/standart antioksidan ile karıştırılarak, karanlık ortamda 30 dakika inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda 517 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçümleri alınarak kaydedilmiştir. Deney seri dilüsyon tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Numune ve standart maddelerin azalan konsantrasyonlarından elde edilen inhibisyon değerleri ile logaritmik olarak konsantrasyona bağlı inhibisyon grafiği çizilip, DPPH serbest radikalini %50 inhibe eden konsantrasyon (IC₅₀) elde edilmiştir. Hesaplanan değerler karşılaştırılarak numunenin aktivitesi değerlendirilmiştir [310].

$$\%Inh = \frac{Absorbans_{kontrol} - Absorbans_{numune}}{Absorbans_{kontrol}} * 100 \quad \text{Denklem 4.5.1}$$

4.5.2. Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasite testi (CUPRAC testi)

CUPRAC testi antioksidan etki testlerinden elektron transferi mekanizması (SET) ile çalışmaktadır. Deneyde test edilen antioksidan maddelerin Cu⁺² iyonunu Cu⁺ iyonuna indirgeme kapasiteleri ölçülmektedir. Deneyde kromofor oluşturması için ligand olarak neokuproin kullanılmaktadır. Deney başlangıcındaki Cu⁺²-neokuproin bileşimi, antioksidan madde ile indirgenerek 450 nm ışık altında renkli Cu⁺-neokuproin kompleksini (Şekil 4.3.) oluşturur [311].



Şekil 4.3. a) Açık mavi Cu^{2+} -Neokuproin, b) Sarı-turuncu indirgenmiş Cu^{+} -neokuproin

Deneyde, 55 μL numune, 50 μL bakır klorür çözeltisi ($1 \times 10^{-2} \text{M}$), 50 μL 1.0 molar pH 7.0 amonyum asetat tamponu ve 50 μL neokuproin çözeltisi ($7.5 \times 10^{-3} \text{M}$) karıştırılmıştır. Oda sıcaklığındaki 30 dakika inkübasyonun ardından absorbens değerleri 450 nm’de spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Aynı deney sistemi kullanılarak standart bir antioksidan olan Trolox ile lineer bir doğru denklemi elde edilmiştir. Elde edilen bu doğru denklemi kullanılarak numunelerin Trolox’a eşdeğer bakır iyonu indirgeme antioksidan kapasite (CUPRAC) değerleri hesaplanmıştır [311].

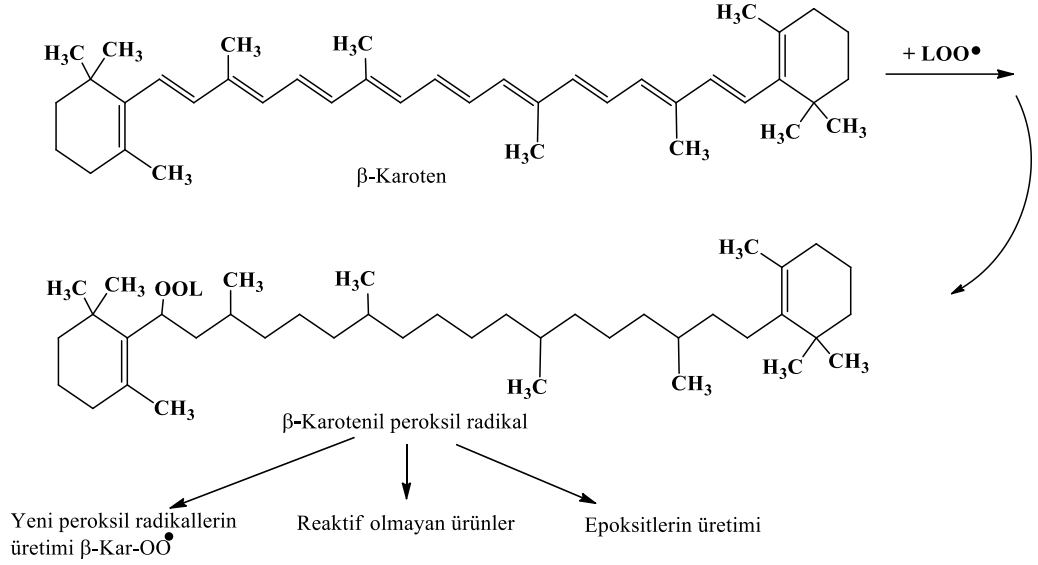
$$\%Inh = \frac{\text{Absorbans}_{kontrol} - \text{Absorbans}_{numune}}{\text{Absorbans}_{kontrol}} * 100 \quad \text{Denklem 4.5.2}$$

4.5.3. Lipid peroksidasyonu inhibisyonu testi (β -Karoten soldurma testi)

Linoleik asit oksidasyonu sonucunda oluşan radikallerle reaksiyonu nedeniyle β -karoten pigmentinin kırmızı rengi kaybolur. Lipidlerin peroksidasyon hızı antioksidanların varlığında yavaşlar. β -Karoten soldurma testi bir hidrojen transferi mekanizmasına dayalı antioksidan etki testidir (Şekil 4.4.). Deney sisteminde β -karoten ve linoleik asit bir arada bulunurken linoleik asit oksidasyonundan ortaya çıkan konjuge dien hidroperoksitler kırmızı renkli β -karoteni oksitleyerek renginin solmasını sağlar. Ortamda bir antioksidan maddenin bulunduğu durumda linoleik asitin peroksidasyonu engellenir ya da yavaşlatılır, dolayısıyla β -karoten rengini daha uzun süre korur. β -karoten ve linoleik asit arasında gerçekleşen reaksiyon şematik olarak Şekil 4.5.’da gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Hidrojen atomu transferi antioksidan aktivite mekanizması



Şekil 4.5. Lipid peroksidasyonu ve β -karoten-Linoleik asit oksidasyon tepkimesi

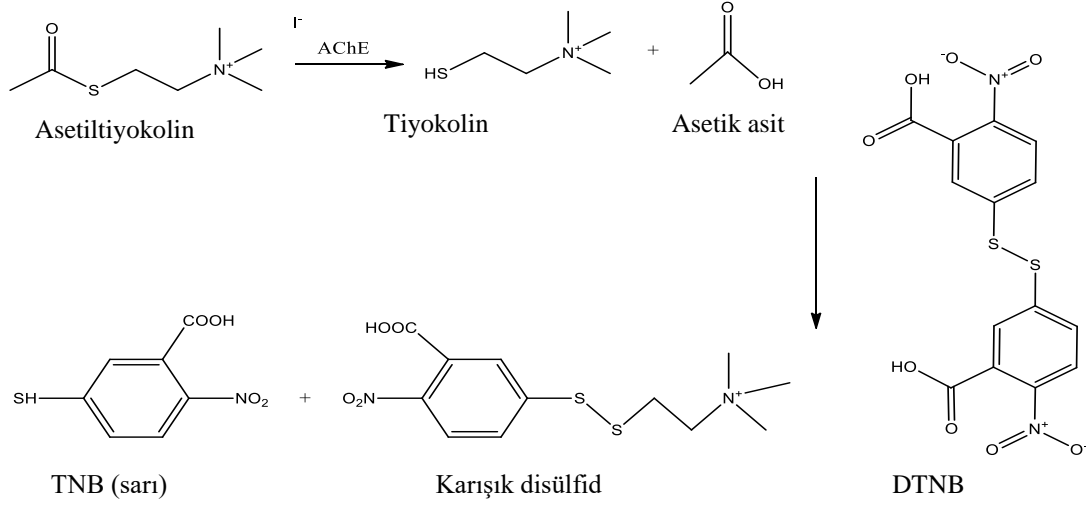
Numunelerin β -karoten soldurma testindeki aktiviteleri deney sistemi için hazırlanan emülsiyonun renginin korunmasına bağlı olarak ölçülmektedir. Emülsiyon eldesi için öncelikle 200 mg Tween 20, 25 μ L linoleik asit ve 1 mL (1 mg/mL) β -karotenin kloroform içerisindeki çözeltisi karıştırılmıştır. Tüm deney süreci ışıktan korunarak gerçekleştirilmiştir. Kloroformun azot gazı kullanılarak uçurulmasının ardından karışım üzerine tip 1 ultra saf su (50 mL) ilave edilmiştir. Çözelti şiddetli şekilde çalkalanarak peroksitlerin oluşması sağlanmıştır. Hazırlanan bu emülsiyonun 250 μ L'si ile 30 μ L numune veya standart karıştırılıp ve 470 nm'de spektrofotometrede başlangıç ölçümü alınmıştır. İnkübasyonun (50°C'de 105 dk) ardından son ölçüm alınmıştır. İlk ölçüm ve son ölçüm arasındaki farklar değerlendirilerek numunenin etkisi hesaplanmıştır.

$$\%AA = \left(1 - \frac{Absorbans_{numune(0')} Absorbans_{numune(105')}}{Absorbans_{kontrol(0')} Absorbans_{kontrol(105')}} \right) \times 100 \quad \text{Denklem 4.5.3}$$

4.5.4 Asetilkolin esteraz enzim inhibisyonu testi

Asetilkolin esteraz enzim inhibisyonu testi Ellmann metodunun çalışma prensibine dayanmaktadır. Deneyde substrat olarak kullanılan asetiltiyokolin iyodür, herhangi bir AChE inhibitörünün bulunmadığı ortamda asetilkolin esteraz enzimi tarafından tiyokolin ve asetik asite parçalanır. Ortama DTNB (Ellman reaktifi) eklendiğinde sarı renkli 5-tiyo-

2-nitrobenzoik asit ve karışık disülfidler oluşur (Şekil 4.6.). Bu renklenme enzim tarafından substratın parçalandığını ifade eder.



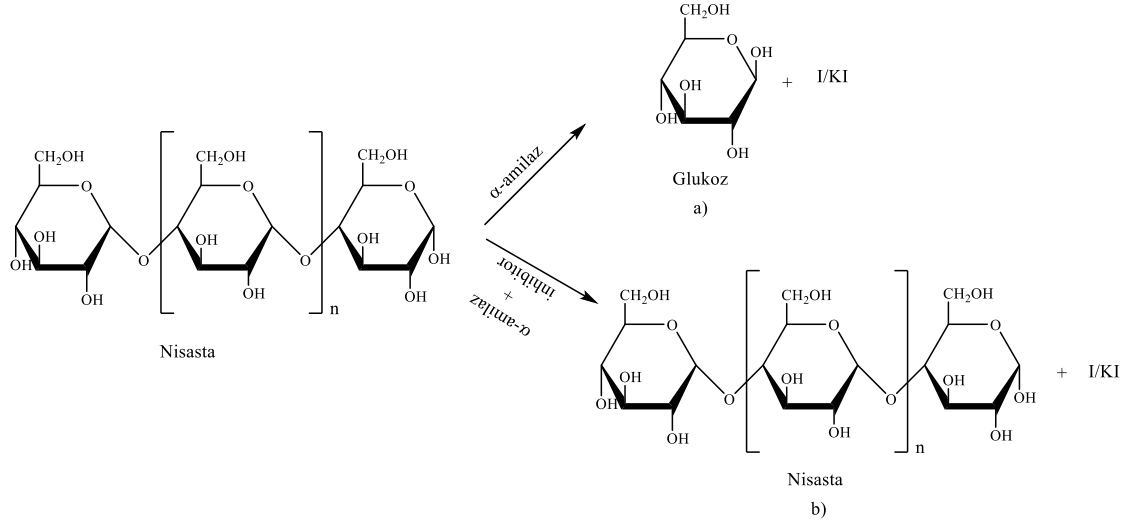
Şekil 4.6. Ellmann metodu renk reaksiyonu

Ellmann metodu asetilkolin esteraz inhibisyonu testinde 25 µL numune/ standart inhibitör çözeltisi 25 µL AChE enzimi çözeltisi (0.22 U/mL) ile karıştırılarak 25°C’de 15 dakikalık ilk inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda karışıma 125 µL Ellman reaktifi DTNB (3 mM) ve ardından 25 µL substrat ATCI (15 mM) eklenir ve 25°C’de 15 dakika ikinci inkübasyonu gerçekleştirilmiştir. İnkübasyonun ardından 412 nm’de spektrofotometrik ölçümler alınıp inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Numuneler standart bir AChE inhibitörü olan galantamin hidrobromür ile karşılaştırılarak aktiviteleri ortaya çıkarılmıştır.

$$\%Inh = \frac{Absorbans_{kontrol} - Absorbans_{numune}}{Absorbans_{kontrol}} \times 100 \quad \text{Denklem 4.5.4}$$

4.5.5. α-Amilaz enzim inhibisyonu testi

α-Amilaz enzim inhibisyonu testinde substrat olarak kullanılan çözünebilir nişasta α-amilaz enzimi tarafından parçalanır. Deney karışımına enzimi inhibe edebilecek madde (test numune) eklendiğinde ise nişasta parçalanmadan kalır. Ardından ortama iyotlu potasyum iyodür reaktifi (I/KI) eklendiğinde oluşan renk değerlendirilerek enzimin inhibisyonu ölçülür. Deney sisteminde α-amilaz enziminin inhibe edildiği bir ortamda iyot çözeltisinin nişastayı boyaması beklenir. Ancak, enzimin substrat olan nişastayı parçaladığı ortamda nişastadan oluşan şekerler iyotla boyanmaz ve renk değişimi gerçekleşmez (Şekil 4.7.).



Şekil 4.7. a) Nişastanın enzim ile parçalanmasıyla oluşan monosakkaritler (renksiz); b) Enzimin inhibisyonu ile nişastanın korunması ve iyot ile boyanması (mavi-koyu kahverengi renk)

Deney için, 25 µL numune çözeltisi 50 µL α-amilaz enzim çözeltisi (0.8 U/mL, pH 6.9 20 mM sodyum fosfat tamponu içerisinde) ile karıştırılarak 10 dakika 37 °C’de ilk inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrasında substrat olarak kullanılan %0.05’lik 50 µL nişasta çözeltisi eklenerek ikinci 10 dakikalık inkübasyona geçilmiştir (37 °C). Süre sonunda 25 µL hidroklorik asit çözeltisi (1 M) eklenerek deneyde gerçekleşen reaksiyon durdurulmuştur. Ardında karışıma 100 µL I/KI çözeltisi ilave edilir ve oluşan renk 630 nm’de spektrofotometrik olarak kaydedilmiştir. Aynı deney sistemi ile standart madde akarboz üzerinden oluşturulan doğru denklemi aracılığıyla numunelerin α-amilaz enzimini inhibe etme özellikleri akarboz eşdeğeri cinsinden hesaplanmıştır.

$$\%Inh = \left(\frac{(Abs_{kontrol} - Abs_{kontrol(kör)}) - (Abs_{numune} - Abs_{numune(kör)})}{(Abs_{kontrol} - Abs_{kontrol(kör)})} \right) \times 100 \text{ Denklem 4.5.5}$$

4.5.6. Antimikrobiyal aktivite testi

Numunelerin antimikrobiyal etkileri *S.aureus*, *E. coli*, *S. enterica*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *K. aerogenes*, *A. baumannii*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* suşları kullanılarak “Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI)” tarafından yayınlanan aerobik mikroorganizmalar için kullanılan mikrodilüsyon tekniği (M-100-S16) ve funguslar için kullanılan mikrodilüsyon tekniği (M-27-A2) protokollerine uygun minör değişiklikler olmak koşuluyla test edilmiştir.

Testlerde kullanılan suşlar, deney aşamasına kadar -85 °C de saklanmıştır. Kültürler canlandırılmak üzere, içinde Mueller Hinton Agar MHA, Patato Dextrose Agar (PDA)

veya Sabroused Dextrose Agar (SDA) bulunan petrilere ekilerek ve 37 °C de 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyonun ardından gelişen tekli koloniler petri kaplarından içerisinde Mueller Hinton Broth (MHB) bulunan tüplere transfer edilmiştir. *Candida* türleri için RPMI besi ortamı kullanılmıştır. Tüplere aktarılan mikroorganizmalar 37°C’de 24 saat ikinci bir inkübasyona alınmıştır. İnkübasyonun ardından sıvı besiyerinde gelişen kültürler, Mc Farland No: 0.5 (bakteriler için yaklaşık 108 CFU/mL, maya kültürü için 106 CFU/mL) tüpüne göre bulanıklık ayarı türbidometre kullanılarak yapılmıştır.

Deney aşamasında numune çözeltileri ve besi yeri içerisindeki kültürler 96 kuyucuklu plaklarda bir araya getirilip 35-37°C’de 16-20 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi sonunda kuyucuklarda üremenin varlığının belirlenebilmesi için plaklar üzerine bir miktar Tetrazolyum klorür (TTC) tuzunun çözeltisi eklenmiştir. Daha sonra renklenme için 37°C’de 3 saat daha inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonunda renklenmeyen alanlar üremenin olmadığı konsantrasyonlar olarak belirlenmiştir [312-314].

4.6. Kromatografik-Spektroskopik Analizler

4.6.1. Gaz Kromatografisi – Kütle Spektrometrisi (GC/MS) sistemi ile uçucu yağ ve sabit yağ asitleri analizi

Uçucu yağ ve sabit yağ asitleri bileşenleri GC/MS tekniği kullanılarak aydınlatılmıştır. Analizlerde sabit faz HP-Innowax FSC kolonu (60 m × 0.25 mm, 0.25 µm film kalınlığında) kapiler dolgulu kolon kullanılırken, mobil faz olarak yüksek saflıkta helyum gazı kullanıldı. Numunelerin *n*-hekzan içerisinde çözeltileri (% 10) sisteme enjekte edilirken sıcaklık programı ilk 10 dk. 60 °C ve ardından 220° C’ye her 1 dakikada 4 derecelik artışla çıkmak üzere ayarlandı. Kolon fırınının 220° C’ye ulaşmasının ardında bu sıcaklıkta 10 dakika boyunca sabit kalıp, 240° C’ye her dakikada 1° C’lik artışla çıkarılmıştır. Enjeksiyon portu ve FID dedektör 250° C olarak ayarlandı. Kütle dedektör değerleri ise 70 eV, kütle aralığı 35-450 *m/z* şeklinde programlandı. Kütle ve alev iyonlaşma dedektöründen eşzamanlı elde edilen veriler birlikte değerlendirilmiştir.

4.6.2. Gaz Kromatografisi -Alev İyonlaşma Dedektörü (GC-FID) sistemi ile uçucu yağ ve sabit yağ asitleri analizi

Analiz için HP-Innowax FSC kolonu (60 m × 0.25 mm, 0.25 µm film kalınlığı, Agilent, Walt & Jennings Scientific, Wilmington, DE, USA) ve taşıyıcı gaz olarak helyum gazı kullanılmıştır. Maddelerin miktarları ise alev iyonlaşma dedektörü ile oluşturulan kromatogramlardaki pik alanlarına göre hesaplanmıştır. Alev iyonlaşma dedektörü ve enjeksiyon portu 250°C’de tutulmuştur.

4.6.3. Gaz kromatografisi – kütle spektrometrisi/ alev iyonlaşma dedektörü (GC/MS-FID) sistemi ile enantiomerik bileşiklerin analizi

Sistem : GC/MS analizi için 5973 Network Mass Selective Detector ile donanımlı Agilent 6890N Network GC Sistemi
Kolon : Lipodex G (25 m × 0.25 mm × 0.125 µm film kalınlığı)
Enjeksiyon miktarı : 1 µL (Hekzan’daki % 10’luk)

Kullanılan metod

Sıcaklık prg. : 55 dk @ 35°C; 40°C/dk - 180°C; 11.375 dk @ 180°C;
Toplam 70 dk.
Akış prg. : Helyum, 70 dk @ 5 mL/dk (ort. hız: 77.985 cm/sn)
Split oranı : 40:1
Enjeksiyon sıcaklığı : 250°C
Kütle spektrumu : 70 eV
Kütle aralığı : m/z 35 - 450
GC Detektör : FID @ 300°C

4.6.4. Uçucu bileşiklerin teşhisi

Maddelerin tanımlanması için kütle spektrumları, alıkonma zamanı (Retention time, min) ve RRI (relatif tutunma indisi) değerleri standart bileşiklere ve literatür bilgilerine paralel olarak değerlendirilmiştir. Wiley GC/MS Library (Wiley, New York, NY, USA) (<http-2>), MassFinder software 4.0 (Dr. Hochmuth Scientific Consulting, Hamburg) [315], Adams Library [316], Başer Library of Essential Oil Constituents kaynak olarak kullanılmıştır.

4.6.5. Preparatif Gaz Kromatografisi Fraksiyonlamalı GC-FID ile madde izolasyonu

Sistem	: Gerstel Maestro Preparatif Fraksiyonlama Sistemi ile donanımlı Agilent 6890N Network GC Sistemi
Bileşik	: Bilinmeyen
Kolon	: HP-INNOWax (30 m × 0.53 mm × 1.0 µm film kalınlığı)
Enjeksiyon miktarı	: 2 µL (Etil asetat ~% 50'lik)
<i>Fraksiyonlama</i>	
Sıcaklık prg.	: 0 dk @ 100°C; 20°C/dk - 230°C; 3.5 dk @ 230°C; 40°C/dk - 240°C; 2.75 dk @ 240°C; Toplam 13 dk.
Akış prg.	: Helyum, 13 dk @ 10 mL/dk (ort. hız: 72.908 cm/sn)
Split oranı	: Splitsiz
Fraksiyon	: 9.0-10.0 dk
Enjeksiyon sıcaklığı	: 250°C
Transfer hattı sıcaklığı:	
Krayo sıcaklık	: 13 dk @ -20°C
GC Detektör	: FID @ 300°C

4.6.6. Ultra Performanslı Birleşim Kromatografisi (UPC²) ile vitamin analizi

Meyve, yaprak ve kök kısımların yağda çözünen vitaminler (Vit K1, Vit K2, Vit E, Vit E-asetat, Vit A-palmitat ve β-karoten) profili UPC²-PDA sistemi ile araştırılmıştır. Mobil faz olarak CO₂ (A) - Asetonitril (B) 1 mL/dak akış hızında kullanılmıştır. Gradient programı **Çizelge 4.4.**'te gösterilmiştir. Numune ve standartlar MTBE içerisinde çözüldürülmüştür. Vitaminlerin karışımı ayrıca beş kalibrasyon standardı oluşturmak üzere MTBE ile seyreltilmiştir. Çözeltiler numune yöneticisinde 10° C'de tutulmuştur ve analiz için 1 ul enjekte edilmiştir. InertSustainSwift C18 (100 mm x 3 mm x 1.9 µm) kolon sıcaklığı 30° C'de tutulmuştur. Geri basınç 2500 psi'a ayarlanmıştır.

Çizelge 4.4. Vitamin analizleri mobil faz gradient programı

Süre, dk	CO ₂ (A), %	Asetonitril (B), %
0.00	98	2
2.00	98	2
2.50	80	20
3.50	80	20
3.75	98	2

4.6.7. İnce Tabaka Kromatografisi

Ekstreler ve sütun kromatografisinde elde edilen fraksiyonların kontrolleri ince tabaka kromatografisi (İTK) veya yüksek performanlolu ince tabaka kromatografisi (HPTLC) ile sağlanmıştır. Numune uygulamalarının manuel olarak geręekleřtirildięi İTK çalışmalarında uygun boyutlarda kesilmiş Silika gel 60 F₂₅₄ alüminyum plaklar kullanılmıştır. HPTLC sisteminde ise Silika gel 60 cam plaklar (10×10 ve 20×10 cm, Supelco, Almanya) kullanılmıştır. Plaklarda numunelerin yürütölme işleminde hareketli faz olarak Toluen:Etil asetat:Formik asit:Su (5:100:5:5) karışımı kullanılmıştır. Belirteç olarak anisaldehit - sülfürük asit reaktifi ve NPR - Macrogol reaktifi kullanılmıştır. Ayrım sonucu türevlendirme işleminde sonra 254 nm ve 330 nm UV ışığı altında incelenmiştir.

4.6.8. Sütun kromatografisi

4.6.8.1. Uçucu yağdan madde izolasyonu alışması:

Kolon kromatografisi çalışması için cam sütun (200 ×10 mm) içine “ıslak” yöntemle 6.0 gr Silika gel (0.06-0.2 µm) yüklenip hazırlanmıştır. *F. divaricata* meyve uçucu yağı (0.35 g) 500 µL hekzanda çözölerek kolona yüklenmiştir. Fraksiyonlama prosedürü 6 mL'lik eluatlar toplayarak geręekleřtirilmiřtir. Elüsyon için kullanılan özölücü sistemleri aşağıda sıralanmıştır:

Hekzan (%100) No1-10 elüatlar

Hekzan : Aseton (50:50) No11 elüat

Aseton (%100) 12-17 elüatlar

Oksijensiz bileşiklerin ayrılması için uçucu yağın elüsyonuna %100 hekzan ile başlanmıştır. Elde edilen fraksiyonlardan özölücü uzaklaştırılıp gaz kromatografik analizine tabi tutularak kimyasal profilleri incelenmiştir. Elüatta oksijensiz bileşik tespit edilmediği andan itibaren özölücü sisteminin polaritesi arttırılmıştır. Oksijenli fraksiyonların eldesi için elüsyona hekzan:aseton (50:50) karışımı ve daha sonra saf asetonla devam edilmiştir. Hedef madde No11 ve No12 fraksiyonlarında tespit edilmiştir. İki fraksiyon birleştirildikten sonra yoğunlaştırılarak içindeki “bilinmeyen” hedef madde preparatif fraksiyon toplama ünitesi (PFC) ile donanımlı GC sisteminde saf halinde ayrılmıştır. Preparatif fraksiyonlama işlemi için uygulanan şartlar 4.6.5 no'lu kısımda açıklanmıştır.

4.6.8.2. Ekstrelerden madde izolasyonu çalışması:

Kolon kromatografisi için sabit faz olarak iki farklı dolgu materyali kullanılmıştır. Silika jel kolon kromatografisi için Silika jel 60 (0.063-0.200 mm) 230 mesh partikül boyutunda dolgu materyali kullanılmıştır. Kolondan bileşiklerin elüsyonu için hareketli faz polaritesi artacak şekilde değişen konsantrasyonlarda hekzan - etil asetat, etil asetat, etilasetat - metanol, metanol ve metanol - su kullanılmıştır. Elüe olan maddeler 10 mL'lik fraksiyonlar halinde toplanmıştır. Sütun kromatografisi için bir diğer dolgu materyali ise sefadeks kullanılmıştır. Sephadex LH-20 kolona doldurulmadan 24 saat öncesinde metanol ile şişirildi. Sefadeks kolon kromatografisi çalışmalarında elüsyon izokratik olarak metanol ile gerçekleştirilmiştir. Sefadeksi takip eden ikinci silika jel kolon kromatografisi çalışmalarında başlangıçtaki silika jel kolondan farklı çözücü sistemi ile elüsyon gerçekleştirilmiştir. İkinci kolonda polarite artacak şekilde değişen konsantrasyonlarda diklorometan - metanol, metanol, metanol - su karışımları ile fraksiyonlar elde edilmiştir.

4.6.9. Sıvı Kromatografisi Tandem Kütle Spektroskopisi (LC/MS-MS)

Numunelerin sıvı kromatografisi analizlerinde sabit faz olarak 150 mm uzunluğunda, 3 mm iç çapında 5µ C18 dolgulu kolon kullanılmıştır. Analizlerde sıvı kromatografisi sistemi Agilent 1290, dedektör olarak Agilent 6460 Triple Quad kullanılmıştır. Mobil faz 0.3 mL/dk akış hızı ile su (A) ve asetonitril (B) kullanılmıştır. Mobil faz gradient programı **Çizelge 4.5.**'te gösterilmiştir. Kütle taramaları 100-1000 m/z aralığında gerçekleştirilmiştir. Fragmentör voltajı 80-150 V, parçalanma enerjisi 15-60 mV aralığında çalışılmıştır.

Çizelge 4.5. LC-MS/MS analizlerinde uygulanan mobil faz gradient programı

Süre, dk	Su (A), %	Asetonitril (B), %
0.00	90	10
20.00	10	90
22.00	10	90
22.01	90	10

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

5. BULGULAR

5.1. Ekstraksiyon Verimleri

Bitkisel materyalden hidrodistilasyon, mikrodistilasyon ve maserasyon teknikler ile gerçekleştirilen ekstraksiyon işlemlerinden elde edilen verim bilgileri kuru bitkisel materyal üzerinden hesaplanıp **Çizelge 5.1**'de verilmiştir.

Çizelge 5.1. *F. divaricata* ekstraksiyon verim bilgileri

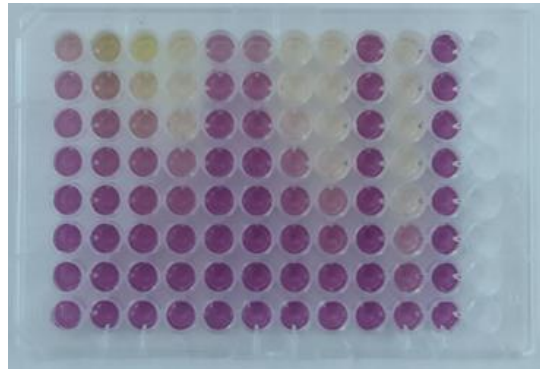
Verim	Topraküstü ekstraktleri				Kök ekstraktleri				Uçucu yağ	
	FHH	FHKI	FHM	FHMS	FKH	FKKI	FKM	FKMS	FH UY	FM UY
%	1.81	4.95	18.2	23.35	6.07	9.04	17.73	14.12	0.12	0.6

FHH: *F. divaricata* topraküstü hekzan ekstresi, FHKI: topraküstü kloroform ekstresi, FHM: topraküstü metanol ekstresi, FHMS: topraküstü %60 su-metanol ekstresi, FKH: kök hekzan ekstresi, FKKI: kök kloroform ekstresi, FKM: kök metanol ekstresi, FKMS: kök %60 su-metanol ekstresi, FHUY: topraküstü uçucu yağı, FMUY: meyve uçucu yağı.

5.2. Biyolojik Aktivite Sonuçları

5.2.1. Serbest radikal süpürücü etki sonuçları

F. divaricata uçucu yağ ve ekstraktlerinin çözeltileri metanol içerisinde 10 mg/mL derişiminde hazırlanarak DPPH serbest radikalini süpürme etkileri araştırılmıştır (**Şekil 5.1**). Deneyde yüksek inhibisyon değerine sahip olan numuneler için SigmaPlot programı kullanılarak IC₅₀ değeri hesaplanmıştır. IC₅₀ değerinin hesaplanması mümkün olmayan numuneler için sonuçlar % inhibisyon cinsinden bildirilmiştir (**Çizelge 5.2**). Pozitif kontrol olarak gallik asitin metanol içerisindeki çözeltisi (0.1 mg/mL) kullanılmıştır.



Şekil 5.1. *F. divaricata* ekstraktlerinin DPPH radikalini süpürme etkileri

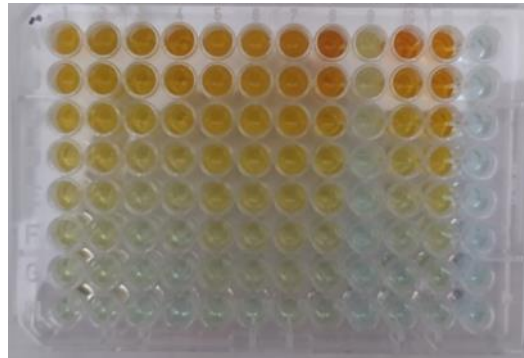
Çizelge 5.2. *F. divaricata* ekstrelerinin DPPH serbest radikal süpürücü etkileri

	Ekstre	IC50 ± Stdsp ^m	%İnh.* ± Stdsp ^m
Topraküstü ekstreleri	FHH		42.8 ± 1.4
	FHKI		54.3 ± 4.9
	FHM	2.49 ± 0.1	
	FHMS	1.26 ± 0.03	
Kök ekstreleri	FKH		38.8 ± 0.9
	FKKI		43.4 ± 1.4
	FKM	1.45 ± 0.05	
	FKMS	0.66 ± 0.01	
Uçucu yağlar	FHUY	AD	
	FM UY	AD	
Standart	GA	0.03 ± 5x10 ⁻⁵	46.15 ± 0.1 ⁺

*inhibisyon yüzdesi 10 mg/mL numune çözeltisi için verilmiştir, ⁺ inhibisyon yüzdesi 3x10⁻³ mg/mL numune çözeltisi için verilmiştir; FHH: topraküstü hekzanlı ekstre, FHKI: topraküstü kloroformlu ekstre, FHM: topraküstü metanollü ekstre; FHMS: topraküstü %60 metanollü-sulu ekstre, FKH: kök hekzanlı ekstre; FKKI: kök kloroformlu ekstre; FKM: kök metanollü ekstre; FKMS kök metanollü-sulu ekstre; FHUY: topraküstü uçucu yağ; FHY: meyve uçucu yağ.

5.2.2. Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasite sonuçları

Numunelerin antioksidan kapasiteleri CUPRAC metodu kullanılarak araştırılmıştır. Deneyde standart bir antioksidan madde Trolox dilüsyon serisi kullanılarak kalibrasyon grafiği oluşturulmuştur. Numunelerin antioksidan kapasiteleri Trolox eşdeğeri olarak hesaplanmıştır (mM Trolox/g numune) (Çizelge 5.3). Numune çözeltileri 10 mg/mL, Trolox 3 mM konsantrasyonlarda olacak şekilde metanol içerisinde hazırlanarak deneyde kullanılmıştır (Şekil 5.2.).



Şekil 5.2. *F. divaricata* ekstrelerinin bakır(II) iyonu indirgeme kapasiteleri

Çizelge 5.3. CUPRAC aktivite sonuçları

	Ekstre	TEd ± Stdspn
Topraküstü ekstreleri	FHH	109.0 ± 9.2
	FHKI	123.9 ± 3.7
	FHM	97.2 ± 4.3
	FHMS	88.7 ± 7.2
Kök ekstreleri	FKH	126.9 ± 5.7
	FKKI	119.9 ± 5.6
	FKM	147.9 ± 5.5
	FKMS	140.9 ± 8.4
Uçucu yağlar	FHUY	33.7 ± 3.5
	FMUY	29.5 ± 2.1
Standart	GA	13439.8 ± 39.3

5.2.3. Lipid peroksidasyonu inhibisyon sonuçları

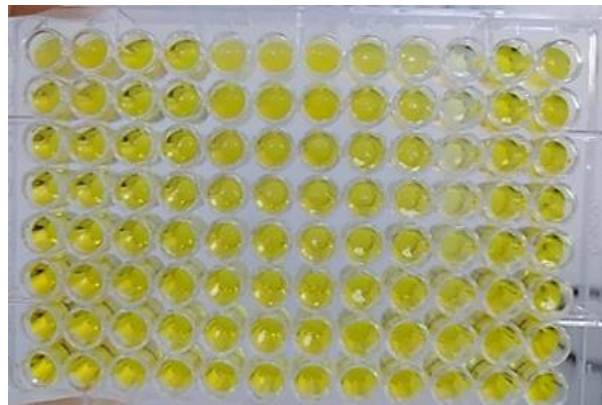
Numunelerin antioksidan aktiviteleri linoleik asit oksidasyonunu geciktirerek β -karotenin solmasını inhibe etme özellikleri açısından test edilmiştir. Numunelerin emülsiyon içerisindeki çözünürlüklerinin artırılması açısından numune ve standart çözeltileri 10 mg/mL konsantrasyonlarda %10 DMSO-metanol karışımında hazırlanmıştır. Sonuçlar mümkün olan numuneler için IC₅₀ değeri olarak sunulmuştur. IC₅₀ değeri hesaplanamayan numunelerin belirtilen konsantrasyondaki inhibisyon yüzdesi bildirilmiştir (**Çizelge 5.4.**).

Çizelge 5.4. *F. divaricata* ekstralarının lipit peroksidasyonu inhibe etme etkileri (β -Karoten/Linoleik asit sistemi üzerinde)

	Ekstre	IC50 \pm Stdspm	%İnh, 2.5 mg/mL \pm Stdspm
Topraküstü ekstraları	FHH		25.5 \pm 5.6
	FHKI		48.2 \pm 5.8
	FHM	0.79 \pm 0.01	
	FHMS	0.35 \pm 0.02	
Kök ekstraları	FKH		25.3 \pm 2.3
	FKKI		34.7 \pm 2.9
	FKM	0.67 \pm 0.04	
	FKMS	0.43 \pm 0.03	
Uçucu yağlar	FHUY		9.7 \pm 0.4
	FM UY		12.8 \pm 0.3
	Standart	BHA	0.003 \pm 4x10 ⁻⁴ (0.015 mg/mL)

5.2.4. Asetilkolinesteraz enzimi inhibe etme aktivite sonuçları

Numunelerin asetilkolinesteraz enzimini inhibe etme özellikleri Ellman metodu kullanılarak araştırılmıştır. Deneyde numuneler 10 mg/mL, standart AChE inhibitörü galantamin ise 0.1 mg/mL konsantrasyonda %10 DMSO-metanol karışımında çözülerek kullanılmıştır. Numunelerin aktiviteleri AChE enzimini yüzdece inhibe etme cinsinden hesaplanmıştır (Çizelge 5.5.).



Şekil 5.3. Asetilkolin esteraz inhibisyon etkileri

Çizelge 5.5. *F. divaricata* ekstrelerinin kolinesteraz enzimi inhibisyon etkileri

	Ekstre	%İnh, 10 mg/mL ± Stdspm
Topraküstü ekstreleri	FHH	22.6 ± 2.0
	FHKI	20.6 ± 0.9
	FHM	13.2 ± 1.5
	FHMS	20.0 ± 2.4
Kök ekstreleri	FKH	21.7 ± 1.4
	FKKI	15.9 ± 1.8
	FKM	13.3 ± 1.2
	FKMS	38.5 ± 3.0
Uçucu yağlar	FHUY	55.3 ± 4.9
	FMUY	48.2 ± 3.1
Standart	Galantamin	84.0 ± 2.3

5.2.5. α -Amilaz enzimi inhibe etme aktivite sonuçları

F. divaricata ekstrelerinin α -amilaz enzimini inhibe etme etkileri I/KI metodu kullanılarak araştırılmıştır. Bu metod kullanılarak numunelerin 10 mg/mL konsantrasyonlarda herhangi bir anti- α -amilaz özelliği bulunmadığı tespit edilmiştir. Test edilen tüm numuneler inaktif olarak görülmüştür.

5.2.6. Anti-mikrobiyal aktivite sonuçları

F. divaricata ekstrelerinin antimikrobiyal etkileri, *S. aureus*, *E. coli*, *S. enterica*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*, *K. aerogenes*, *A. baumannii*, *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* suşlarına karşı test edilmiştir (Çizelge 5.6.). Deney minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) tekniği kullanılarak uygulanmıştır.

Çizelge 5.6. *F. divaricata* ekstrelerinin antimikrobiyal aktivite test sonuçları

	Topraküstü ekstreleri				Kök ekstreleri				Std	
	FHH	FHKI	FHM	FHMS	FKH	FKKI	FKM	FKMS	Moksi floksasin	Flukonazol
<i>E. coli</i>	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	>2500	0.5	-
<i>S. enterica</i>	2500	2500	2500	>2500	>2500	2500	2500	2500	0.5	-
<i>S. aureus</i>	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	>2500	0.5	-
<i>B. subtilis</i>	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	0.5	-
<i>P. aeruginosa</i>	2500	2500	2500	>2500	2500	2500	2500	2500	0.5	-

Çizelge 5.6. (Devam) *F. divaricata* ekstralarının antimikrobiyal aktivite test sonuçları

	Topraküstü ekstraları				Kök ekstraları				Std	
	FHH	FHK1	FHM	FHMS	FKH	FKK1	FKM	FKMS	Moksi floksasin	Flukonazol
<i>K.aerogenes</i>	2500	>2500	>2500	>2500	2500	2500	2500	>2500	0.5	-
<i>A.baumannii</i>	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	2500	0.5	-
<i>C.albicans</i>	625	312.5	1250	625	>2500	>2500	>2500	>2500	-	0.25
<i>C.tropicalis</i>	2500	2500	2500	2500	>2500	>2500	>2500	>2500	-	0.25
<i>C.parapsilosis</i>	1250	625	625	1250	1250	>2500	>2500	>2500	-	0.25

5.3. Kromatografik Analiz Sonuçları

5.3.1. Uçucu yağ profili

F. divaricata bitkisinin meyve, topraküstü kısımlarından hidrodistilasyonla, kök kısımlarından mikrodistilasyonla elde edilen uçucu bileşiklerin kimyasal kompozisyonu gaz kromatografi tekniği ile incelenmiştir. Bileşenlerin kalitatif analizinde GC/MS, kantitatif analizinde ise GC-FID tekniği kullanılmıştır. Uçucu bileşikler HP-Innowax kapiler kolondan çıkış zamanına göre **Çizelge 5.7, 5.8. ve 5.9**'te listelenmiştir.

Çizelge 5.7. *F. divaricata* meyve uçucu yağ kimyasal kompozisyonu

No	RRI	Bileşik	%
1	800	Oktan	0,3
2	858	2-Metil oktan	1,4
3	900	Nonan	45,7
4	952	1-Nonen	e
5	965	3-Metil nonan	0,1
6	1000	Dekan	0,1
7	1014	Trisiklen	0,1
8	1032	α -Pinen	23,7
9	1035	α -Tuyen	e
10	1072	α -Fenken	e
11	1076	Kamfen	4,8
12	1100	Undekan	0,1
13	1118	β -Pinen	6,1

Çizelge 5.7. (Devam) *F. divaricata* meyve uçucu yağ kimyasal kompozisyonu

No	RRI	Bileşik	%
14	1132	Sabinen	0,9
15	1145	Thuja-2,4(10)-dien	e
16	1159	δ -3-Karen	0,1
17	1174	Mirsen	2,6
18	1176	α -Fellandren	0,2
19	1188	α -Terpinen	e
20	1195	Dehidro-1,8-sineol	e
21	1203	Limonen	2,6
22	1218	β -Fellandren	1,4
23	1224	<i>o</i> -Mentha-1(7),5,8-trien	e
24	1246	(<i>Z</i>)- β -Osimen	0,1
25	1255	γ -Terpinen	e
26	1266	(<i>E</i>)- β -Osimen	0,3
27	1280	<i>p</i> -Simen	0,2
28	1290	Terpinolen	0,6
29	1443	2,5- Dimetilstiren	e
30	1482	Fenkil asetat	0,6
31	1504	Dausen	0,1
32	1506	Dekanal	0,1
33	1548	(<i>E</i>)-2-Nonenal	e
34	1549	β -Kubeben	1,0
35	1590	Bornil asetat	1,8
36	1594	<i>trans</i> - β -Bergamoten	e
37	1612	β -Karyofillen	0,3
38	1650	γ -Elemen	e
39	1659	γ -Gurjunen	0,1
40	1668	(<i>Z</i>)- β -Farnesen	0,1
41	1670	<i>trans</i> -Pinokarveol	e
42	1687	α -Humulen	0,1
43	1704	γ -Muurolen	0,3
44	1719	Borneol	0,1
45	1726	Germakren D	0,2
46	1730	Kadina-3,5-dien	0,1
47	1733	γ -Amorfen	0,2
48	1754	Dauka-8,11-dien	e
49	1772	Sitronellol	e
50	1773	δ -Kadinen	0,1
51	1878	2,5-Dimetoksi- <i>p</i> -simen	e
52	2008	Karyofillen oksit	0,1

Çizelge 5.7. (Devam) *F. divaricata* meyve uçucu yağ kimyasal kompozisyonu

No	RRI	Bileşik	%
53	2179	6- <i>epi</i> -Kubenol	e
54	2261	<i>cis</i> -Isomiristisin	e
55	2465	<i>Bilinmeyen</i> *	0,1
56	2900	Nonakosan	0,1
Toplam			96,9

RTI^a: *n*-alkanların tutulmasına dayalı olarak deneysel hesaplanan Relatif Tutunma İndisi, ^b %; alev iyonlaşma dedektörü verilerinden hesaplanmıştır. **e**: Eser miktarlar <% 0.1.

Çizelge 5.8. *F. divaricata* toprak üstü (meyvesiz herba) uçucu yağ kimyasal kompozisyonu

No	RRI	Bileşik	%
1	900	Nonan	48,3
2	965	3-Metil nonan	0,1
3	1000	Dekan	e
4	1014	Trisiklen	e
5	1032	α -Pinen	24,0
6	1072	α -Fenken	e
7	1076	Kamfen	4,0
8	1093	Hekzanal	e
9	1100	Undekan	0,1
10	1118	β -Pinen	5,5
11	1132	Sabinen	0,4
12	1145	Thuja-2,4(10)-dien	0,1
13	1159	δ -3-Karen	e
14	1174	Mirsen	1,7
15	1176	α -Fellandren	0,1
16	1188	α -Terpinen	e
17	1195	Dehidro-1,8-sineol	e
18	1203	Limonen	2,0
19	1218	β -Fellandren	1,1
20	1224	<i>o</i> -Mentha-1(7),5,8-trien	e
21	1246	(<i>Z</i>)- β -Osimen	0,1
22	1255	γ -Terpinen	0,1
23	1266	(<i>E</i>)- β -Osimen	0,2
24	1280	<i>p</i> -Simen	0,3
25	1290	Terpinolen	0,3
26	1296	Oktanal	e
27	1304	1-Okten-3-on	e

Çizelge 5.9. *F. divaricata* toprak üstü (meyvesiz herba) uçucu yağ kimyasal kompozisyonu

No	RRI	Bileşik	%
28	1362	<i>cis</i> -Roz oksit	e
29	1367	3-Nonanon	e
30	1398	2-Nonanon	e
31	1408	<i>p</i> -Mentatrien izomer	e
32	1443	2,5- Dimetilstiren	0,1
33	1460	2,6-Dimetil-1,3(<i>E</i>),5(<i>E</i>),7- oktatetraen	e
34	1466	α -Kubeben	e
35	1474	<i>trans</i> -Sabinen hidrat	e
36	1482	Fenkil asetat	0,3
37	1483	4-Nonanol	e
38	1492	Siklosativen	e
39	1496	3-Nonanol	e
40	1497	α -Kopaen	0,1
41	1500	Pentadekan	e
42	1521	2-Nonanol	0,1
43	1532	Kafur	0,1
44	1535	β -Bourbonen	e
45	1548	(<i>E</i>)-2-Nonenal	0,4
46	1549	β -Kubeben	0,6
47	1571	<i>trans-p</i> -Ment-2-en-1-ol	e
48	1586	Pinokarvon	0,2
49	1590	Bornil asetat	0,3
50	1604	Timol metil eter	e
51	1612	β -Karyofillen	0,7
52	1614	Terpinen-4-ol	e
53	1615	Karvacrol metil eter	e
54	1648	Mirtenal	0,1
55	1650	γ -Elemen	0,1
56	1659	γ -Gurjunen	0,2
57	1668	(<i>Z</i>)- β -Farnesen	0,1
58	1674	<i>p</i> -Menta-1,5-dien-8-ol	e
59	1687	α -Humulen	0,3
60	1719	Borneol	0,5
61	1726	Germakren D	0,1
62	1754	Dauka-8,11-dien	e
63	1766	Dekanol	e
64	1772	Sitronellol	E

Çizelge 5.8. (Devam) *F. divaricata* toprak üstü (meyvesiz herba) uçucu yağ kimyasal kompozisyonu

No	RRI	Bileşik	%
65	1773	δ-Kadinen	e
66	1802	Kuminaldehid	e
67	1804	Mirtenol	0,1
68	1827	(<i>E,E</i>)-2,4-Dekadienal	0,1
69	1838	(<i>E</i>)-β-Damassenon	e
70	1845	<i>trans</i> -Karveol	0,1
71	1854	Germakren B	e
72	1864	<i>p</i> -simen-8-ol	e
73	1878	2,5-dimetoksi- <i>p</i> -simen	0,1
74	1941	α-kalakoren	e
75	1958	(<i>E</i>)-β-iyonun	e
76	2001	İso-karyofilenoksit	0,1
77	2008	Karyofilenoksit	0,7
78	2050	<i>trans</i> -nerolidol	e
79	2071	Humulen epoksit(II)	0,1
80	2131	Hekzahidro-farnesil aseton	e
81	2262	Etilheksadekanoat (=etil palmitat)	0,1
82	2296	Miristisin	0,1
83	2316	Karyofilladienol-(I)	0,1
84	2465	Bilinmeyen*	2,8
Toplam			97,1

RTP: *n*-alkanların tutulmasına dayalı olarak deneysel hesaplanan Relatif Tutunma İndisi, ^b %; alev iyonlaşma dedektörü verilerinden hesaplanmıştır. e: Eser miktarlar <% 0.1.

Çizelge 5.10. *F. divaricata* kök uçucu bileşen kimyasal kompozisyonu

No	RRI	Bileşik	%
1	1000	Dekan	1,4
2	1032	α -Pinen	2,0
3	1035	α -Tuyen	e
4	1076	Kamfen	e
5	1093	Hekzanal	5,7
6	1100	Undekan	3,4
7	1118	β-Pinen	e
8	1132	Sabinen	e
9	1174	Mirsen	0,7
10	1203	Limonen	2,1

Çizelge 5.9. (Devam) *F. divaricata* kök uçucu bileşen kimyasal kompozisyonu

No	RRI	Bileşik	%
11	1244	Amil furan (=2-Pentil furan)	1,8
12	1255	γ -Terpinen	0,9
13	1280	<i>p</i> -Simen	1,3
14	1504	Dausen	11,3
15	1549	β -Kubeben	20,3
16	1594	<i>trans</i> - β -Bergamoten	3,7
17	1617	6,9-Guaiadien	0,7
18	1623	<i>trans</i> - α -Bergamoten	2,6
19	1658	(<i>Z</i>)- β -Santalen	1,4
20	1659	γ -Gurjunen	2,4
21	1668	(<i>Z</i>)- β -Farnesen	2,0
22	1676	γ -Amorfen	8,1
23	1704	γ -Muurolen	e
24	1719	Borneol	e
25	1726	Germakren D	6,9
26	1726	α -Zingiberen	1,3
27	1741	β -Bisabolen	1,4
28	1754	Dauka-8,11-dien	4,1
29	1783	β -Sesquifellandren	1,5
30	1786	<i>ar</i> -Kurkumen	0,6
31	1827	(<i>E,E</i>)-2,4-Dekadienal	1,4
32	1853	<i>cis</i> -Kalamenen	0,7
33	1878	2,5-Dimetoksi- <i>p</i> -simen	1,4
34	2245	Elemisin	e
Toplam			91,1

RTI^a: *n*-alkanların tutulmasına dayalı olarak deneysel hesaplanan Relatif Tutunma İndisi, ^b %, alev iyonlaşma dedektörü verilerinden hesaplanmıştır. e: Eser miktarlar <% 0.1.

5.3.2 Serbest yağ asitleri profili

F. divaricata meyve ve yaprak mikroekstraksiyonu sonucu elde edilen lipit fraksiyonları transesterifikasyonu sonrası gaz kromatografik tekniği ile incelenmiştir. Yağ asitlerinin kalitatif analizinde GC/MS, kantitatif analizinde ise GC-FID tekniği kullanılmıştır. Sabit yağ asitleri metil esterleri HP-Innowax kapiler kolondan çıkış zamanına göre **Çizelge 5.10.**'da listelenmiştir.

Çizelge 5.11. *F. divaricata* sabit yağ asitleri kimyasal kompozisyonu

No	RRI ^a	Bileşik	% ^b	
			Meyve	Yaprak
1	1107	Metil tiglat (=E)-Metil 2-metilen butanoik asit)	1,4	e
2	1180	(Z)-Metil 2-metilen butanoik asit	0,6	-
3	2223	16:0 Metil hegzadekanoat (=Metil palmitat)	11,4	24,1
4	2436	18:0 Metil oktadekanoat (=Metil stearat)	2,5	-
5	2456	18:1ω12 (Z)-6-Metil oktadekanoat (=Metil petroselinat)	32,1	-
6	2458	18:1ω9 (E)-9-Metil oktadekanoat (= Metil elaidat)	e	-
7	2468	18:1ω9 (Z)-9-Metil oktadekanoat (=Metil oleat)	8,0	-
8	2509	18:2ω6 (Z,Z)-9,12-Metil oktadekadienoat (=Metil linoleat)	29,0	15,1
9	2512	19:0 Metil nonadekanoat	3,6	-
10	2529	Etil nonadekanoat	-	39,3
11	2546	Etil 9-metil oktadekanoat	-	e
12	2583	18:3ω3 Metil α-linolenat	-	21,5
Toplam			88,6	100,0
Doymuş yağ asitleri			19,5	63,4
Monodoymamış yağ asitleri			40,1	-
Polidoymamış yağ asitleri			29,0	36,6

RTI^a: *n*-alkanların tutulmasına dayalı olarak deneysel hesaplanan Relatif Tutunma İndisi, %^b: alev iyonlaşma dedektörü verilerinden hesaplanmıştır. e: Eser miktar < % 0.1.

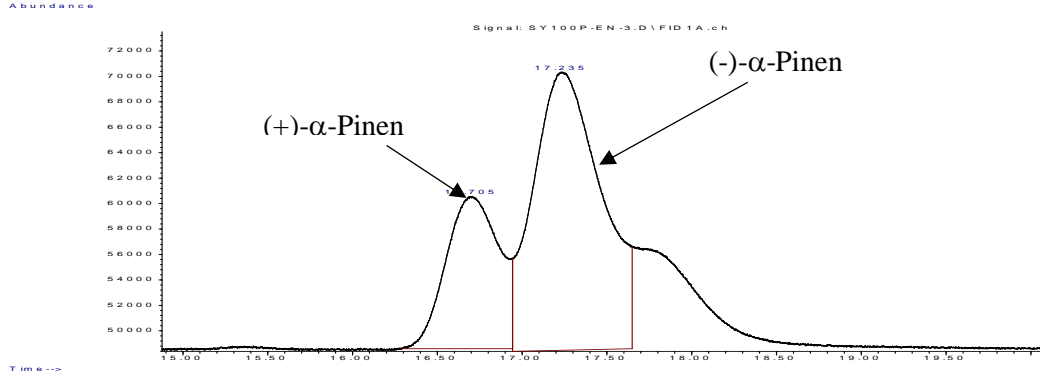
5.3.3. Enantiomer bileşiklerin oranları

F. divaricata uçucu yağında bulunan majör uçucu bileşiklerin enantiomerik durumu şiral Lipodex G kolonu kullanılarak tespit edilmiştir. **Çizelge 5.11.**'de enantiomer bileşiklerin yüzde dağılımı verilmiştir.

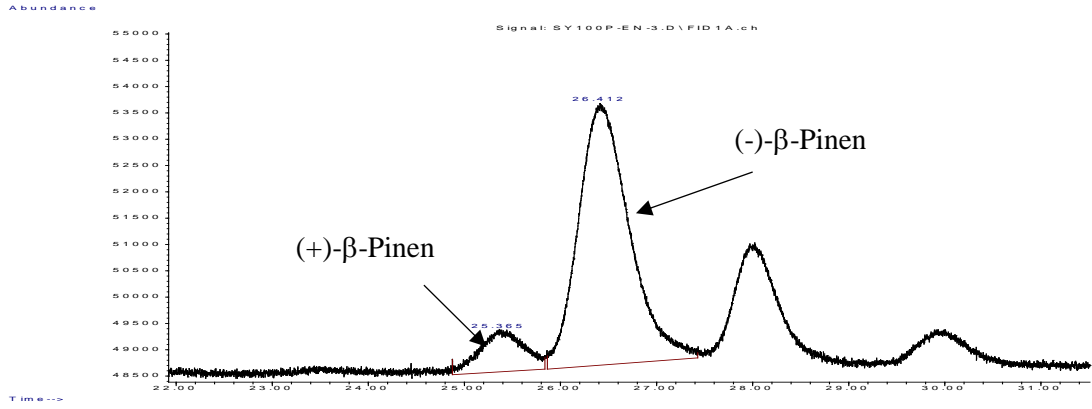
Çizelge 5.12. *F. divaricata* uçucu yağlarındaki enantiomer dağılımı

	(+)-α- Pinen	(-)-α- Pinen	(+)-β- Pinen	(-)-β- Pinen	(+)- Limonen	(-)- Limonen	(+)- Sabinen	(-)- Sabinen
% oran	30	70	12.1	87.9	75	25	100	0

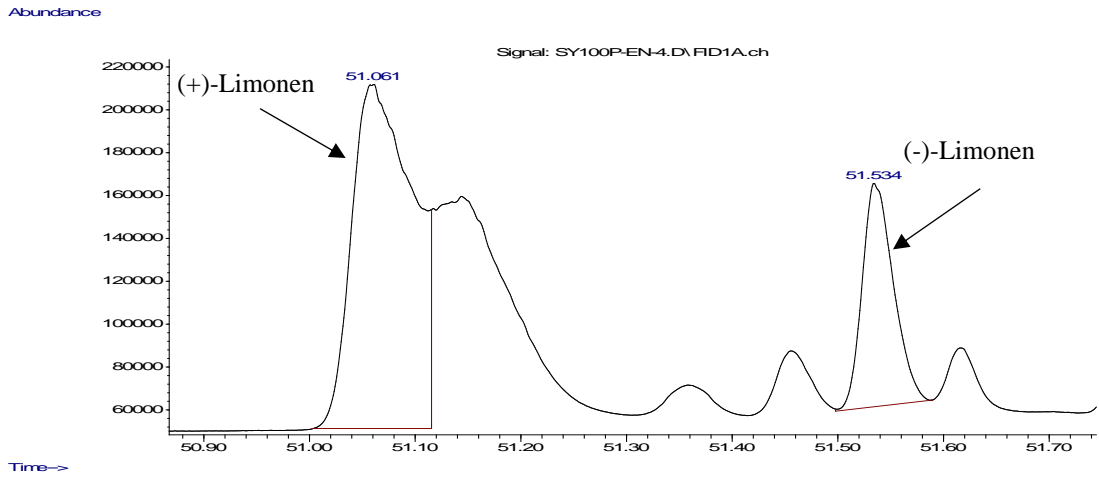
F. divaricata uçucu yağındaki enantiomerler bileşiklerin kromatografik ayırımı **Şekil 5.4.-5.7.**'de gösterilmiştir.



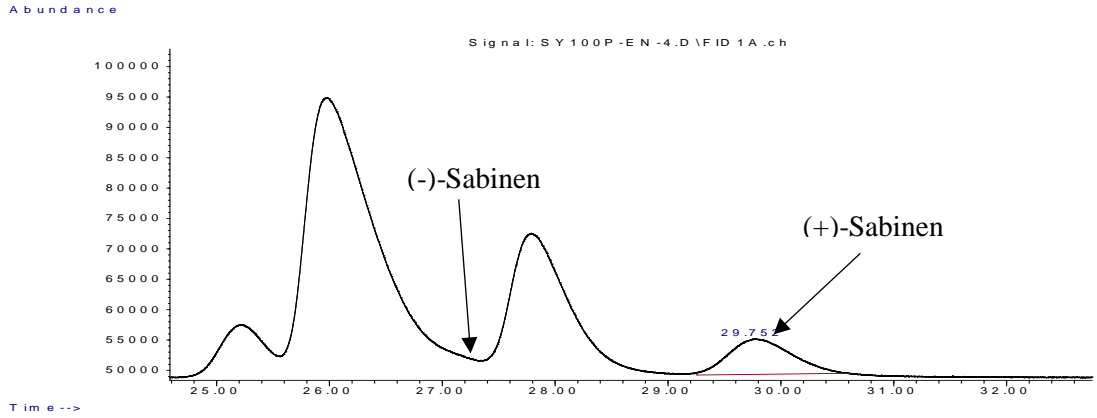
Şekil 5.4. *F. divaricata* uçucu yağındaki α -pinen enantiomerlerinin şiral kolondaki ayrımı



Şekil 5.5. *F. divaricata* uçucu yağındaki β -pinen enantiomerlerinin şiral kolondaki ayrımı



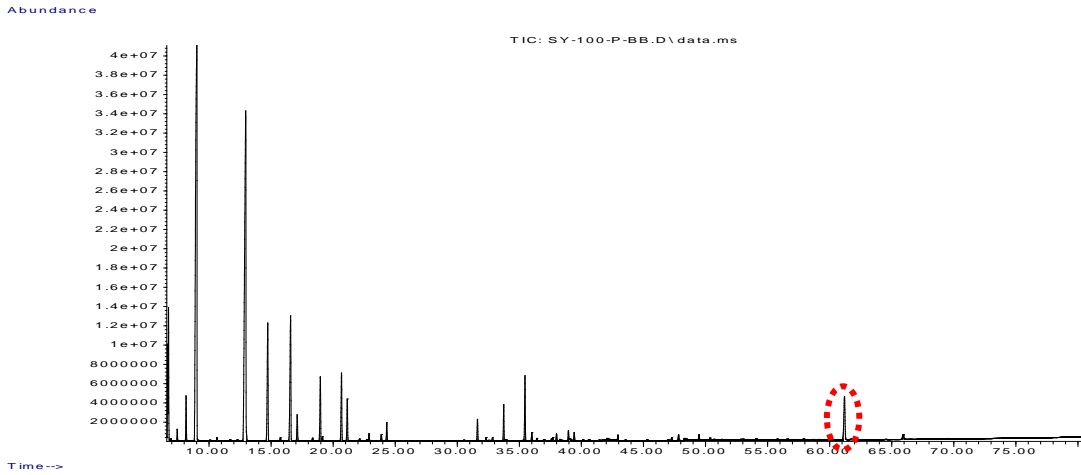
Şekil 5.6. *F. divaricata* uçucu yağındaki limonen enantiomerlerinin şiral kolondaki ayrımı



Şekil 5.7. *F. divaricata* uçucu yağındaki sabinen enantiomerlerinin şıral kolondaki ayrımı

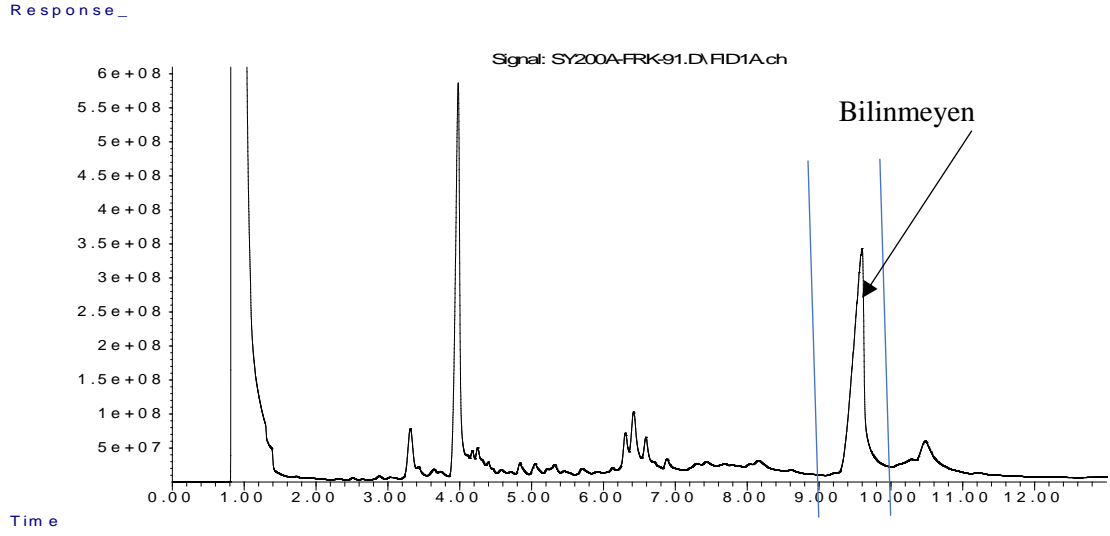
5.3.4. Uçucu yağ üzerinde izolasyon çalışmaları

F. divaricata uçucu yağı gaz kromatografisi analizi sonucunda bir bilinmeyen madde tespit edilmiştir. Çalışmanın ileriki aşamalarında “Madde No.1” olarak kodlanmıştır. Uçucu yağdan elde edilen GC/MS kromatogramı Şekil 5.8.’de gösterilmiştir. Kromatogramda 61.1 alıkonma zamanında tespit edilen bilinmeyen bileşik işaretlenmiştir.



Şekil 5. 8. *F. divaricata* meyve uçucu yağı GC/MS kromatogramı

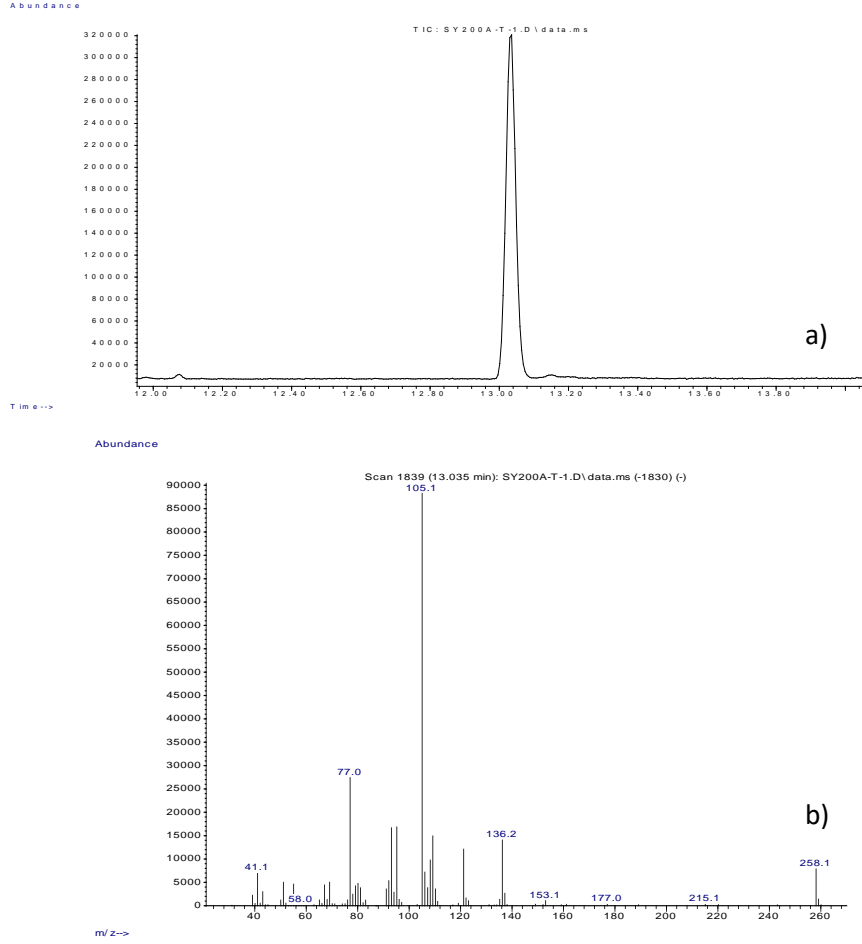
Maddenin izolasyonu için önce kolon kromatografisi tekniği ile uçucu yağ oksijenli ve oksijensiz olmak üzere iki fraksiyona ayrımı gerçekleştirilmiştir. Oksijenli bileşikler içeren alt fraksiyon gaz kromatografisi ile kontrol edilmiştir. Bu bilinmeyen bileşiğin oksijenli kısımda bulunduğu ve rölatif yüzdesi tespit edilmiştir. Elde edilen kromatogram Şekil 5.9.’da gösterilmiştir.



Şekil 5.9. *F. divaricata* uçucu yağ oksijenli alt fraksiyonundaki bilinmeyen maddenin tespiti

Çalışmanın bir sonraki aşamasında yoğunlaştırılmış oksijenli alt fraksiyon, bir kısım etil asetat içerisinde çözündürülerek preparatif gaz kromatografisi sisteminde 4.6.5'te belirtilen şartlarda izolasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Fraksiyon toplama ünitesinden alınan bileşiklerin saflık kontrolü GC-MS sistemi ile yapılmıştır. Şekil 5.10'da izole edilen bileşiğin analizinden elde edilen kromatogram ve kütle spektrumu gösterilmektedir.

Çalışmanın bir sonraki aşamasında, preparatif gaz kromatografisi sonucunda elde edilen bileşiğin yapı aydınlatılması açısından NMR spektroskopisi ile incelenmiştir. Madde No.1 500 µL kloroform *d*-1 içerisinde çözülerek çeşitli NMR ölçümleri alınmıştır.



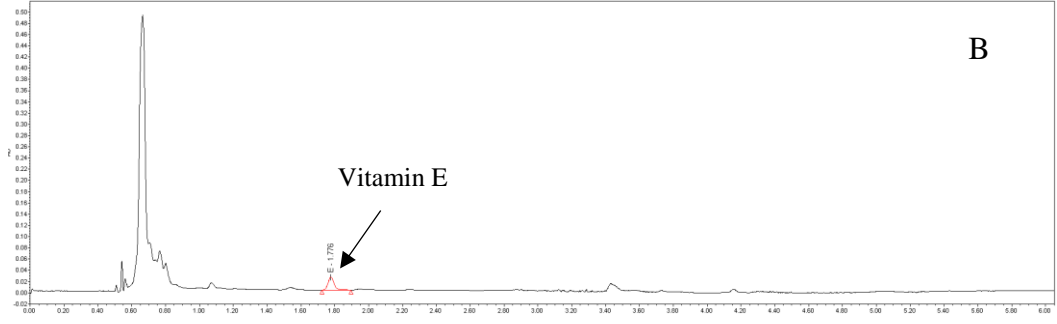
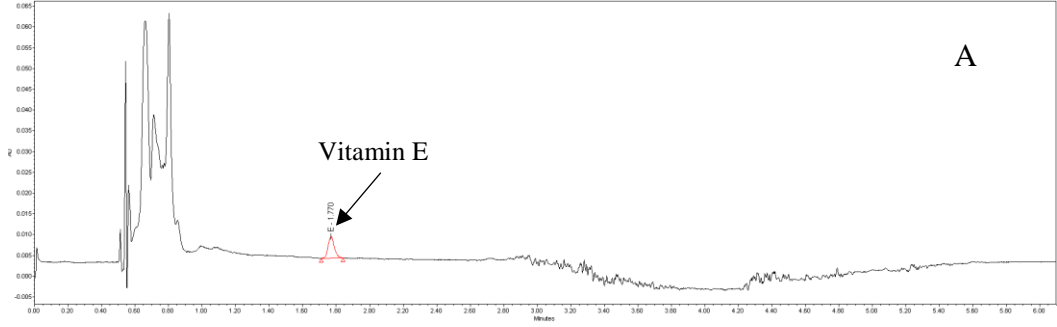
Şekil 5.10. *F. divaricata* uçucu yağından izole edilen bileşiğin saflık kontrolü (a) ve kütle spektrumu (b)

5.3.5. Vitamin analizi sonuçları

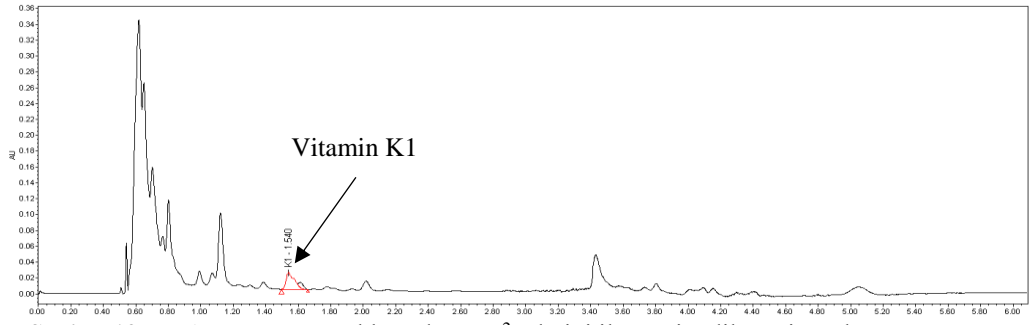
F. divaricata meyve, yaprak ve kök kısımlarının vitamin bileşimi analizi ultra performans birleşim kromatografisi tekniği ile araştırılmıştır (Şekil 5.11-5.13). Bitkisel materyalin vitamin analizleri için hazırlanan ekstreleri, Vit K1, K2, E, E asetat, A palmitat ve β -karoten açısından araştırılması sonuçları $\mu\text{g}_{\text{vit}}/\text{g}_{\text{bitki}}$ olarak hesaplanmıştır (Çizelge 5.12.).

Çizelge 5.13. *F. divaricata* meyve, yaprak ve kök kısımlarındaki yağda çözünen vitamin analiz sonuçları

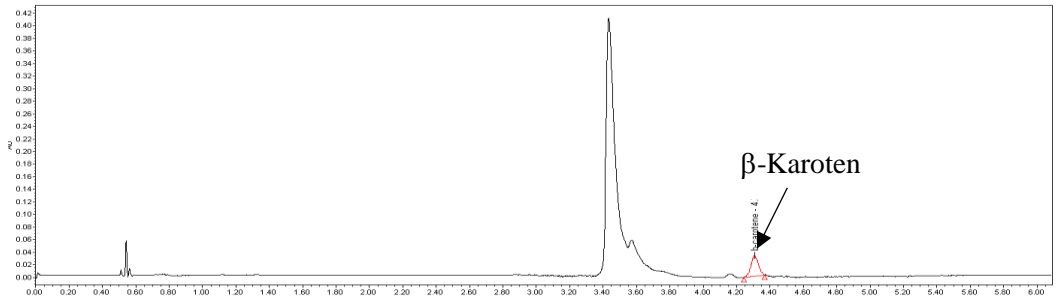
$\mu\text{g}_{\text{vit}}/\text{g}_{\text{bitki}}$	K ₁	K ₂	E	E-asetat	A-palmitat	B-karoten
Yaprak	3.8	-	45.9	-	-	31.9
Meyve	-	-	34.5	-	-	eser
Kök	-	-	-	-	-	eser



Şekil 5.11. *F. divaricata* meyvesinde (A) ve yaprağında (B) UPC² tekniği ile tespit edilen Vit E kromatogramı



Şekil 5.12. *F. divaricata* yapraklarında UPC² tekniği ile tespit edilen Vit K₁ kromatogramı



Şekil 5.13. *F. divaricata* yapraklarında UPC² tekniği ile tespit edilen beta-karoten kromatogramı

5.3.6. Ekstreler üzerinde izolasyon çalışmaları

Biyolojik aktivite çalışmalarında anlamlı en yüksek aktivite antioksidan testlerden DPPH serbest radikal süpürücü etki testinde görülmüştür. Aktivitenin en yüksek görüldüğü FKMS kodlu ekstre ile izolasyon çalışmalarına devam edilmesine karar verilmiştir.

F. divaricata kök sulu metanol ekstresinin kolon kromatografisi ile fraksiyonlamasına geçilmeden önce sırasıyla hekzan, kloroform, etil asetat ve 1-butanol ile partisionlama işlemine tabii tutulmuştur. İlk olarak 4 gr kuru ekstre ılık su ile karıştırılarak süspanse elde edilmiştir. Daha sonra bu karışım sırasıyla organik çözücüler, hekzan, kloroform, etil asetat ve butanol ile sıvı-sıvı ekstraksiyonu işlemine tabii tutulmuştur. İşlem sonucunda hekzanlı, kloroformlu, etilasetatlı ve butanollü alt fraksiyonlar elde edilmiştir. Organik çözücülerden hekzan, kloroform ve etil asetat 40° C’de vakum altında uzaklaştırılmıştır. Butanollü fraksiyon içerisine küçük porsiyonlar halinde su eklenerek 55° C sıcaklıkta düşük basınç altında rotavaporda çözücüsünden uzaklaştırılmıştır. Sıvı-sıvı ekstraksiyonundan kalan sulu bakiye dondurularak liyofilizatör yardımı ile kurutulmuştur. Sıvı-sıvı ekstraksiyon ile elde edilen fraksiyon miktarları **Çizelge 5.13**’de gösterilmiştir.

Çizelge 5.14. *F. divaricata* kök sulu metanol ekstresinin sıvı-sıvı ekstraksiyon verimleri

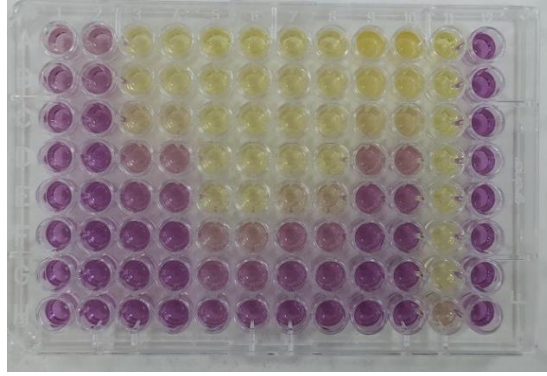
Numune	Verim
FKMS-H	487 mg
FKMS-K	803 mg
FKMS-E	186 mg
FKMS-B	988 mg
FKMS-S	1078 mg

FKMS-H:hekzan fraksiyonu, FKMS-K:kloroform fraksiyonu, FKMS-E:etil asetat fraksiyonu, FKMS-B:1-butanol fraksiyonu, FKMS-S:sulu bakiye

Elde edilen fraksiyonların anti-AChE ve DPPH antioksidan aktivite özellikleri tekrardan test edilmiştir. Fraksiyonların enzim aktivitelerinde total ekstreye göre düşüş gözlenirken antioksidan aktivitelerinde artış olduğu gözlenmiştir (**Şekil 5.14**). Alt fraksiyonların DPPH antioksidan aktivite sonuçları **Çizelge 5.14**’te gösterilmiştir. Yapılan testlerde fraksiyonların asetilkolin esteraz enzimine karşı herhangi bir etki görülmediği için sonuçlar sunulmamıştır.

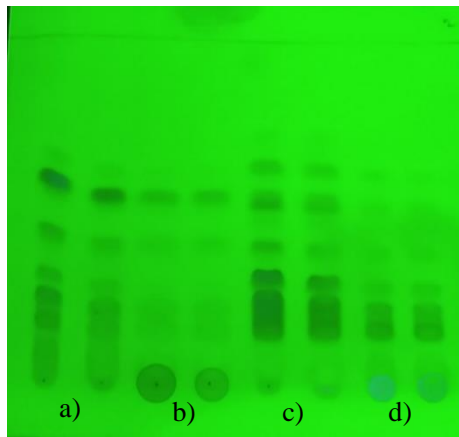
Çizelge 5.15. Fraksiyonların DPPH antioksidan aktivite sonuçları

Numune	IC50, mg/mL
FKMS-H	%40 İnh @ 10mg/mL
FKMS-K	1.06
FKMS-E	0.26
FKMS-B	0.39
FKMS-S	AD



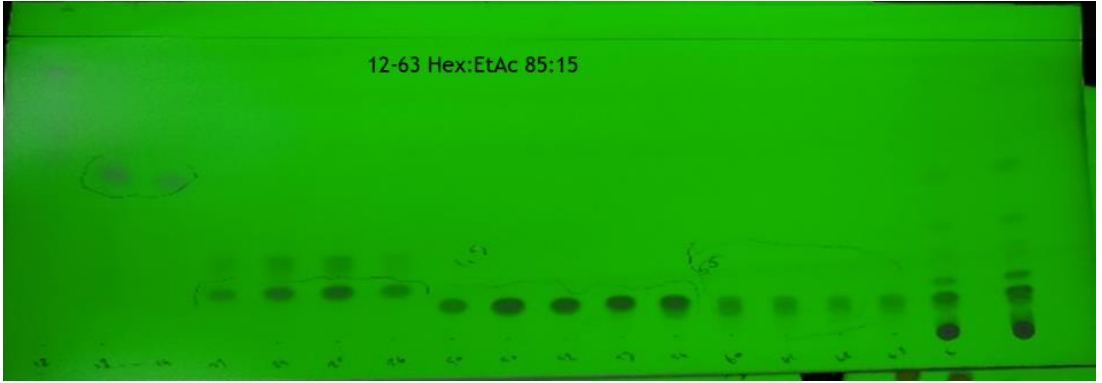
Şekil 5.14. Fraksiyonların DPPH serbest radikali süpürücü etkileri

Fraksiyonlara uygulanan biyolojik aktivite testlerinin ardından ince tabaka kromatografisi tekniği kullanılarak genel profillerindeki çeşitlilik araştırılmıştır (**Şekil 5.15.**). FKMS-E ve FKMS-B kodlu fraksiyonların antioksidan etkilerinin yüksek olması, ayrıca itk profillerinin benzerlik göstermesinden dolayı bu iki fraksiyonun birleştirilip kolon kromatografisine elde edilen kombine fraksiyon ile devam edilmesine karar verilmiştir.



Şekil 5.15. Kök sulu metanol ekstresinden elde edilen fraksiyonların ITK profillerinin kontrolü a) FKMS-H, b) FKMS-K, c) FKMS-E, d) FKMS-B; mobil faz toluen:etil asetat:formik asit:su (5:100:10:10)

Çalışmanın bir sonraki aşamasında birleştirilen FKMS-E ve FKMS-B kodlu fraksiyonların kolon kromatografisi ile saflaştırılmasına geçilmiştir. Bu amaçla kombine edilen FKMS-E ve FKMS-B fraksiyonları 3 mL metanol içerisinde çözülerek kolona yüklenmiştir. Kolonun şartlanması: 45 gr 230 meş silika jel kolona kuru dolum olacak şekilde doldurulup 5 kolon hacmi kadar başlangıç mobil faz karışımı olan 93:7 hekzan-etil asetat çözücü sistemiyle şartlandırılmıştır. Ardından numune çözeltisi kolona tatbik edilerek 10'ar mL'lik fraksiyonlar toplanmıştır. Toplanan 1-200 arası fraksiyonların İTK ile kontrolleri gerçekleştirilmiştir (**Şekil 5.16.**). Benzer profile sahip olan fraksiyonlar (1-12, 13-14, 15-22, 23-26, 27-48, 49-54, 55-63, 64-200) kombine edilerek NMR spektrumları kaydedilmiştir.



Şekil 5. 16. Fraksiyonların 254 nm UV ışık altında İTK ile kontrolü

¹H ve ¹³C NMR spektrumların incelenmesinin ardından fraksiyonlarda tespit edilen bileşiklerin jaeschkeanadiol türevleri **1-6** (daukan tipi seskiterpen) olduğu saptanmıştır. Yukarı alanda görülen karakteristik metil doubletleri (δ_H 0.86 ve 0.77) ve oksijen gruplarının bağlı olduğu anlaşılabilir karbon sinyalleri (δ_C 81.0 and 71.3/69.3, δ_H 5.20/5.16) 1-6 bileşiklerinin 6 nolu karbona bağlı esterlerden farklılık gösteren jaeschkeanadiol türevleri olduğunu açığa çıkarmıştır. NMR spektrumları incelendiğinde (δ_C 166.2-166.8) bileşiklerden 5 tanesinde benzoil parçası bulunduğu anlaşılmaktadır, ancak C-3' ve C-4' nolu karbonlardaki bağlı sübstitüye grupların (H, OH, OCH₃) farklı olduğu saptanmıştır. Diğer molekülden ise karakteristik anjelat parçasının NMR sinyalleri (δ_H 6.03 qq, 1.92 dq and 1.83 dq) tespit edilmiştir. Elde edilen bu bilgiler literatür verileriyle kıyaslandığında maddelerin yapıları tespit edilmiştir. **Çizelge 5.15.**'da elde edilen bileşikler ve birleştirilen fraksiyonlardaki bağlı oranları gösterilmektedir. Bileşiklerin ana iskeletine ait NMR verileri **Çizelge 5.16**'da, ester zincirlerinin verileri

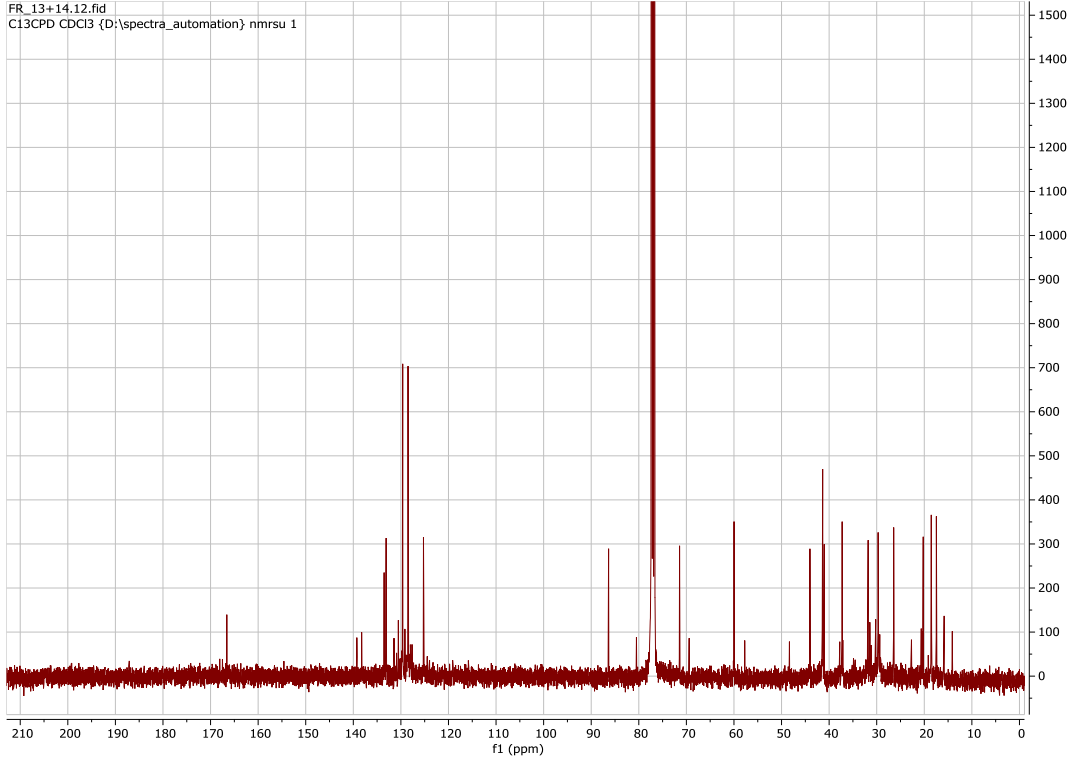
ise **Çizelge 5.17.**'de verilmiştir. Fraksiyonlardan elde edilen bileşiklerin NMR spektrumları **Şekil 5.17-5.40**'da gösterilmiştir.

Çizelge 5.16. Yapısı aydınlatılan daukan türevleri

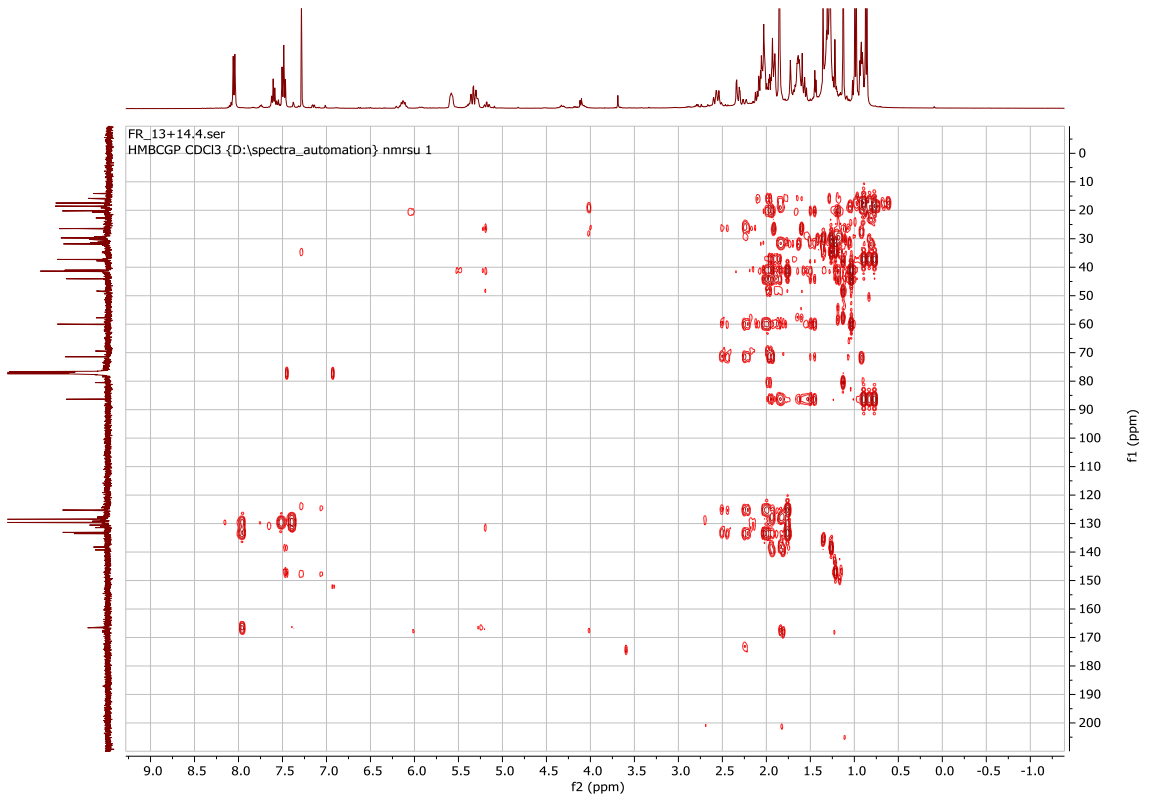
Fraksiyon	Fraksiyon bileşimi
Fr.13-14 (5.2 mg)	Teferidin / jaeschkeanadiol anjelat = 1:0.4
Fr.15-22 (4.0 mg)	Teferidin / jaeschkeanadiol anjelat/ ferutidin
Fr. 49-54 (7.6 mg)	Ferutin/teferin /ferutin = 0.5:0.4:0.1
Fr. 55-63 (9.9 mg)	Ferutin/ferutin/teferin = 0.35:0.45:0.2

Çizelge 5.17. Ana daukan iskeletine ait NMR verileri

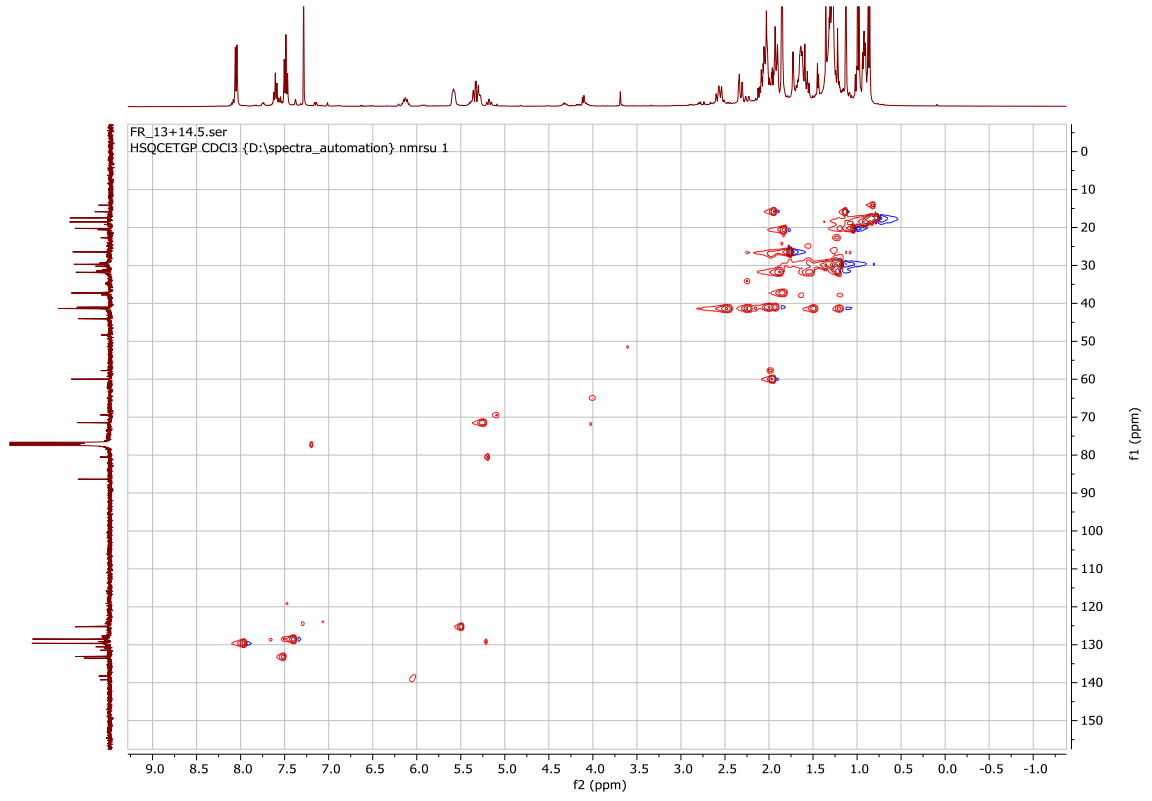
N	Daucane skeleton		Angelate	
	δ_H (J)	δ_C	δ_H (J)	δ_C
1	-	44.0		
2	1.87/ 1.55	31.7		
3	1.48/ 1.19	41.3		
4	-	81.0, C		
5	1.93	60.1		
6	5.20 ddd (10.8, 10.8, 2.4)	71.3	5.16 ddd	69.3
7	2.48/2.21	41.2		
8	-	133.5		
9	5.48 brs	125.5	5.25 brs	129.3
10	1.99/1.92	41.1		
11	1.85	37.2		
12	0.86, d (7.0)	18.3		
13	0.77, d (7.0)	17.6		
14	0.92, s	13.7, CH ₃		
15	1.75, s	26.5		



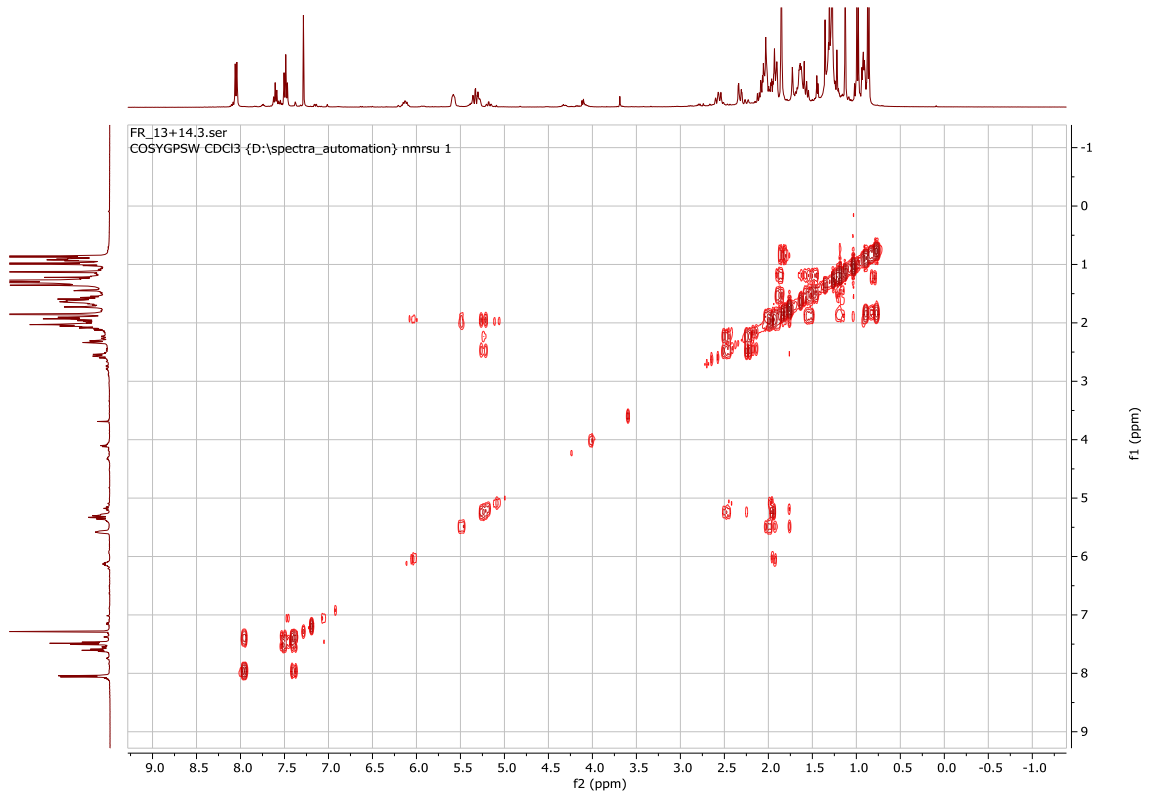
Şekil 5.18. 13-14 nolu fraksiyonun ^{13}C NMR spektrumu



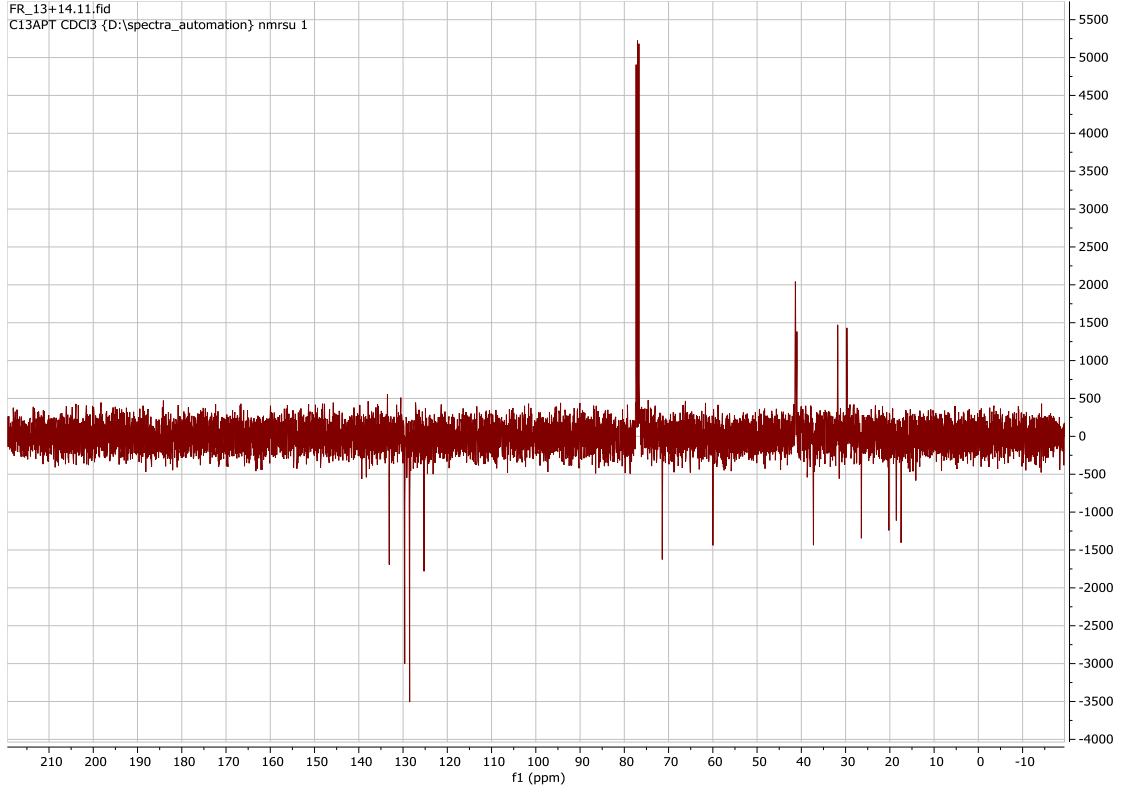
Şekil 5.19. 13-14 nolu fraksiyonun HMBC NMR spektrumu



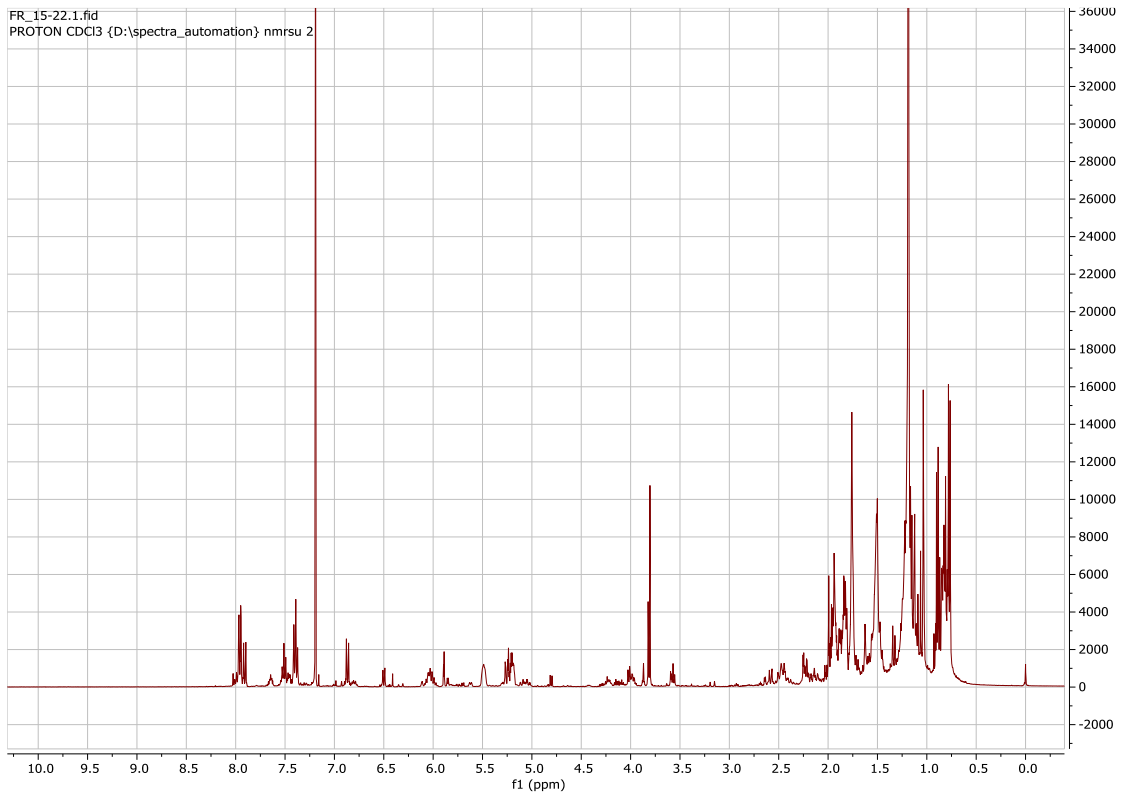
Şekil 5.20. 13-14 nolu fraksiyonun HSQC NMR spektrumu



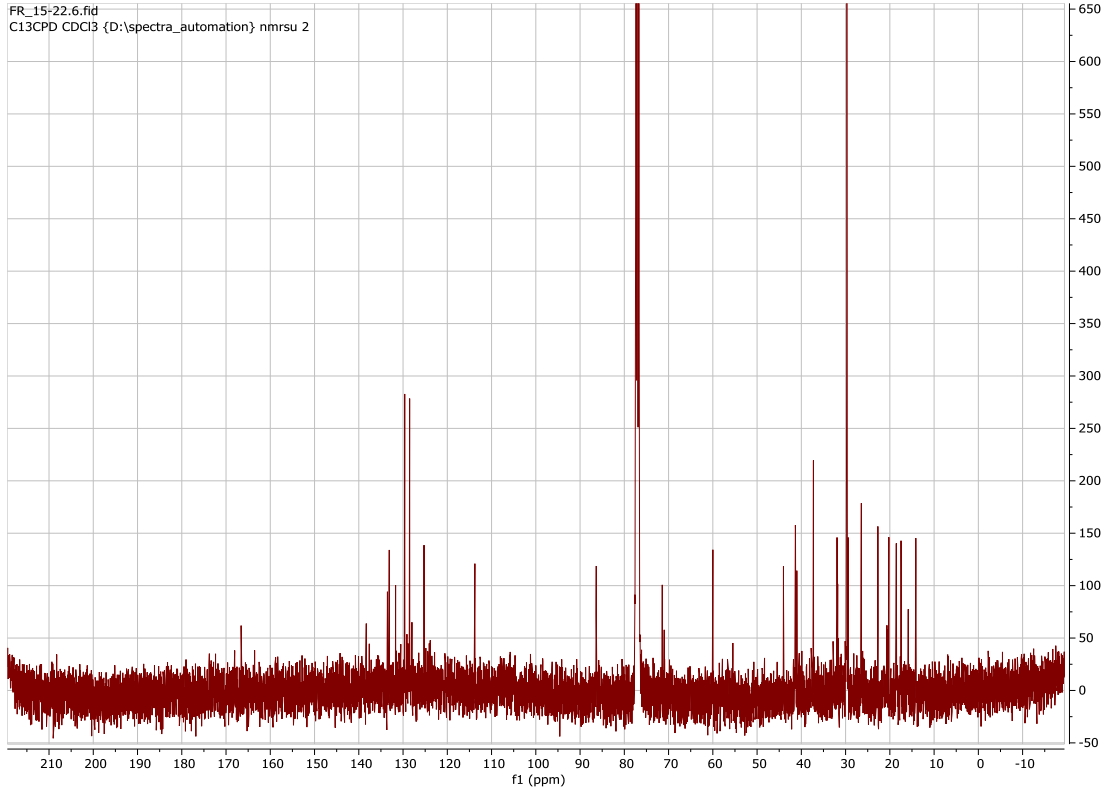
Şekil 5.21. 13-14 nolu fraksiyonun COSY NMR spektrumu



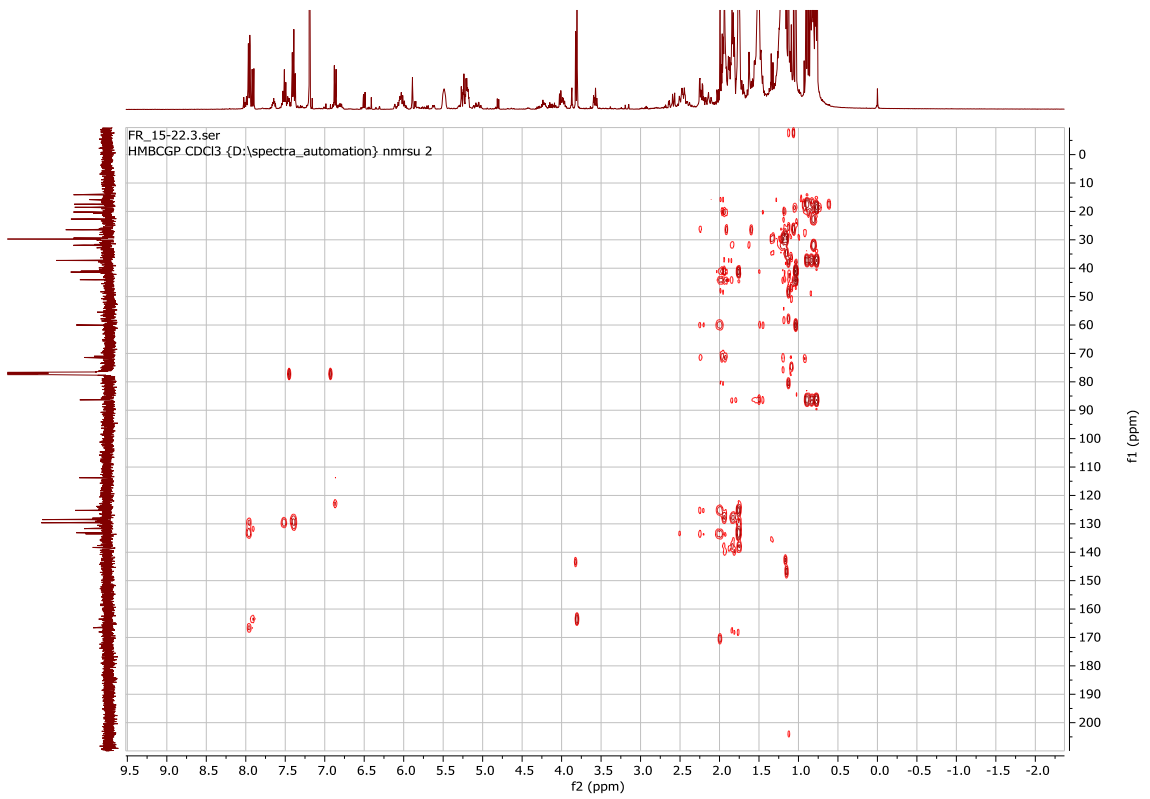
Şekil 5.22. 13-14 nolu fraksiyonun ^{13}C APT NMR spektrumu



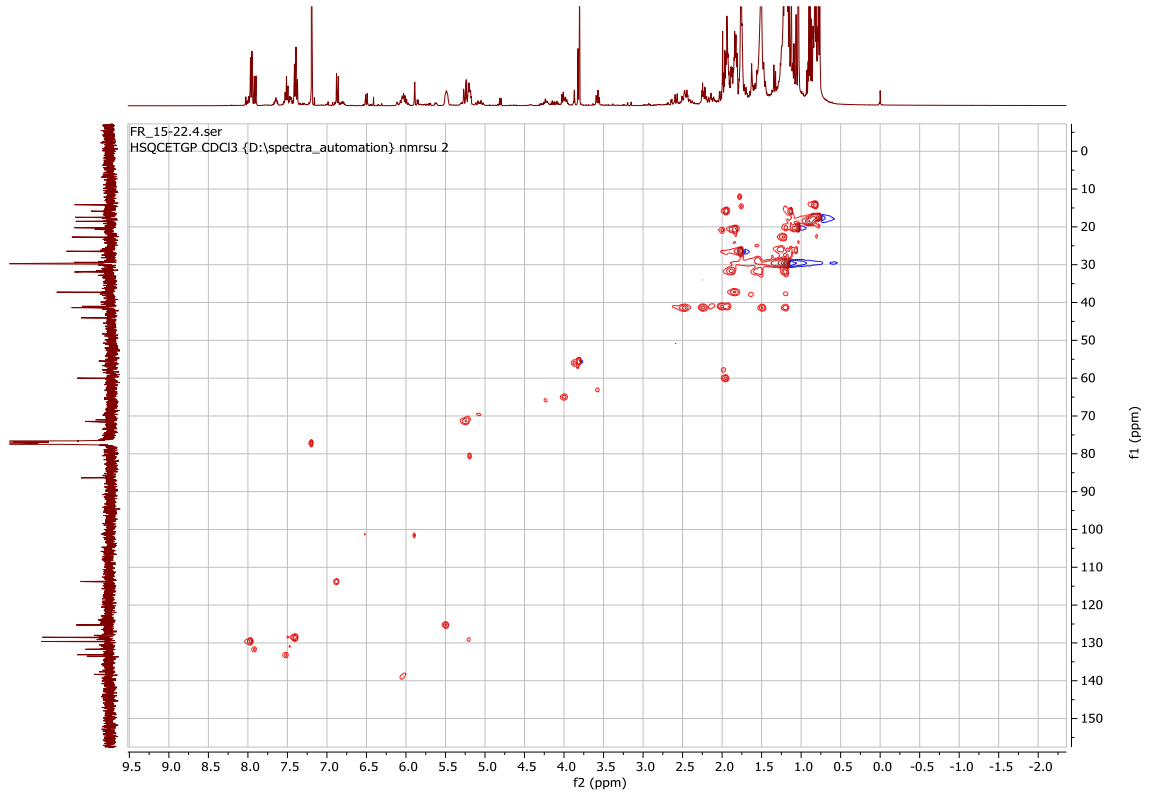
Şekil 5.23. 15-22 nolu fraksiyonun ^1H NMR spektrumu



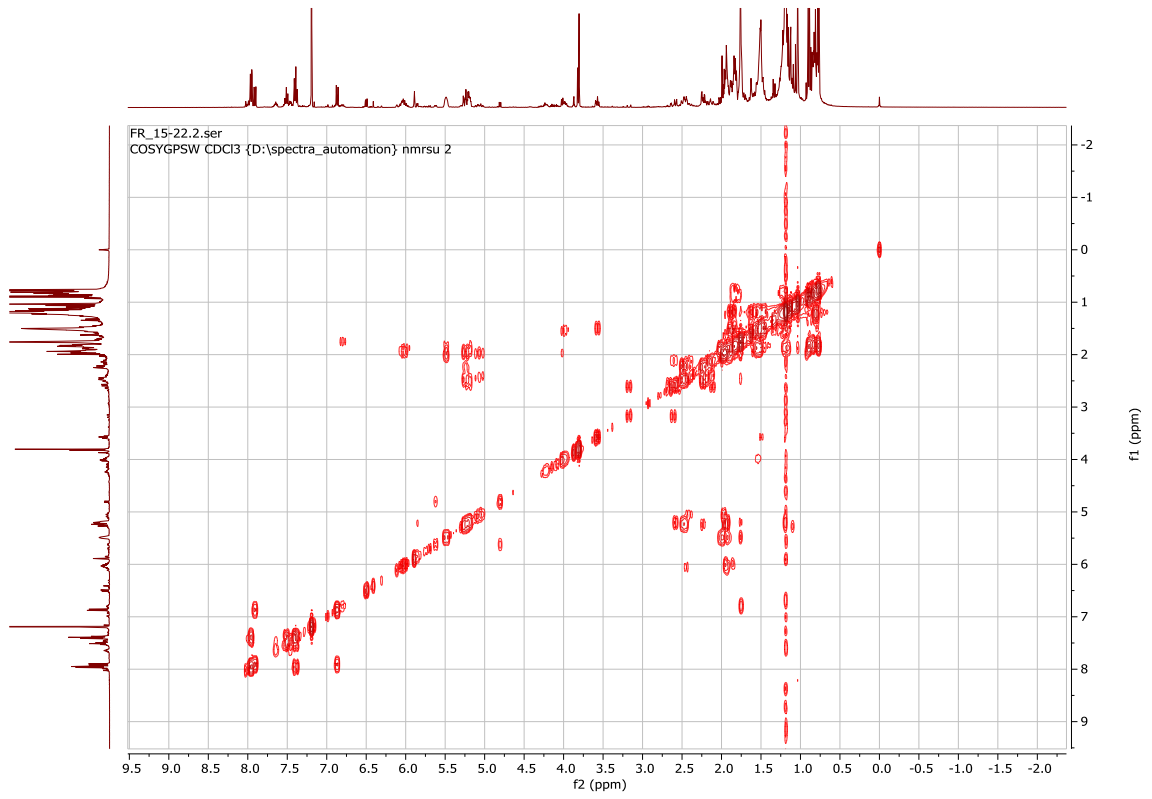
Şekil 5.24. 15-22 nolu fraksiyonun ^{13}C NMR spektrumu



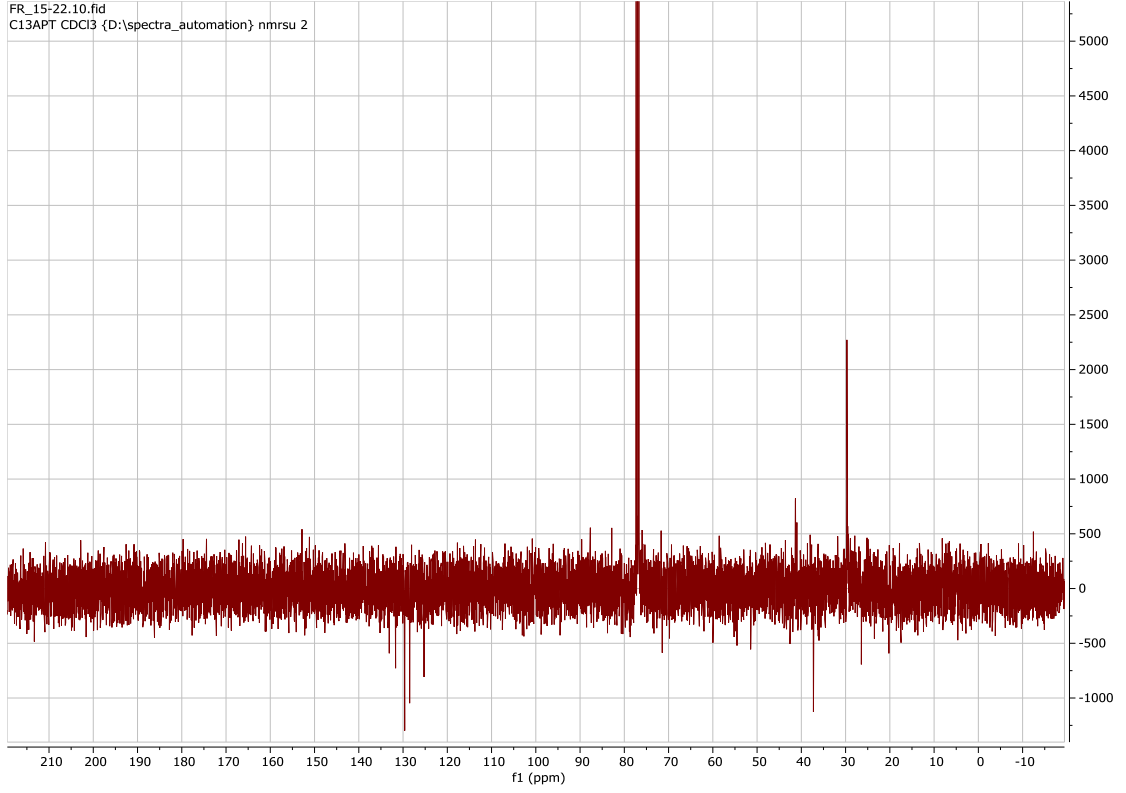
Şekil 5.25. 15-22 nolu fraksiyonun HMBC NMR spektrumu



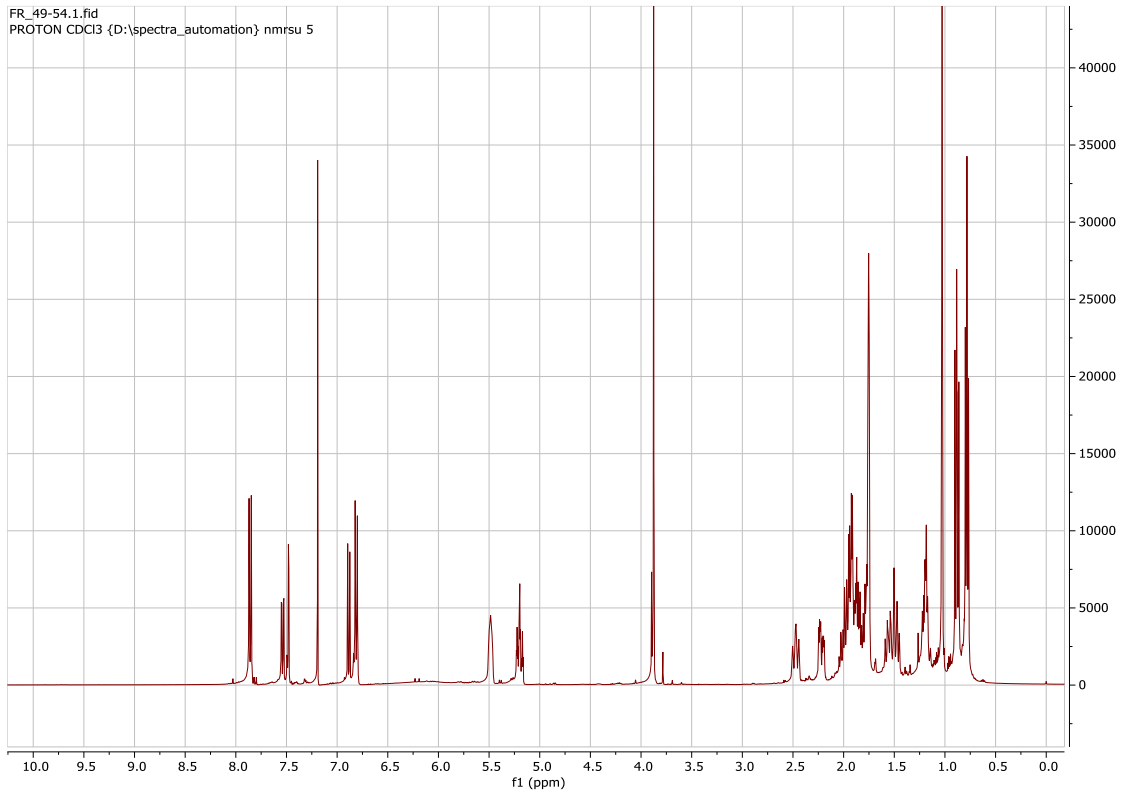
Şekil 5.26. 15-22 nolu fraksiyonun HSQC NMR spektrumu



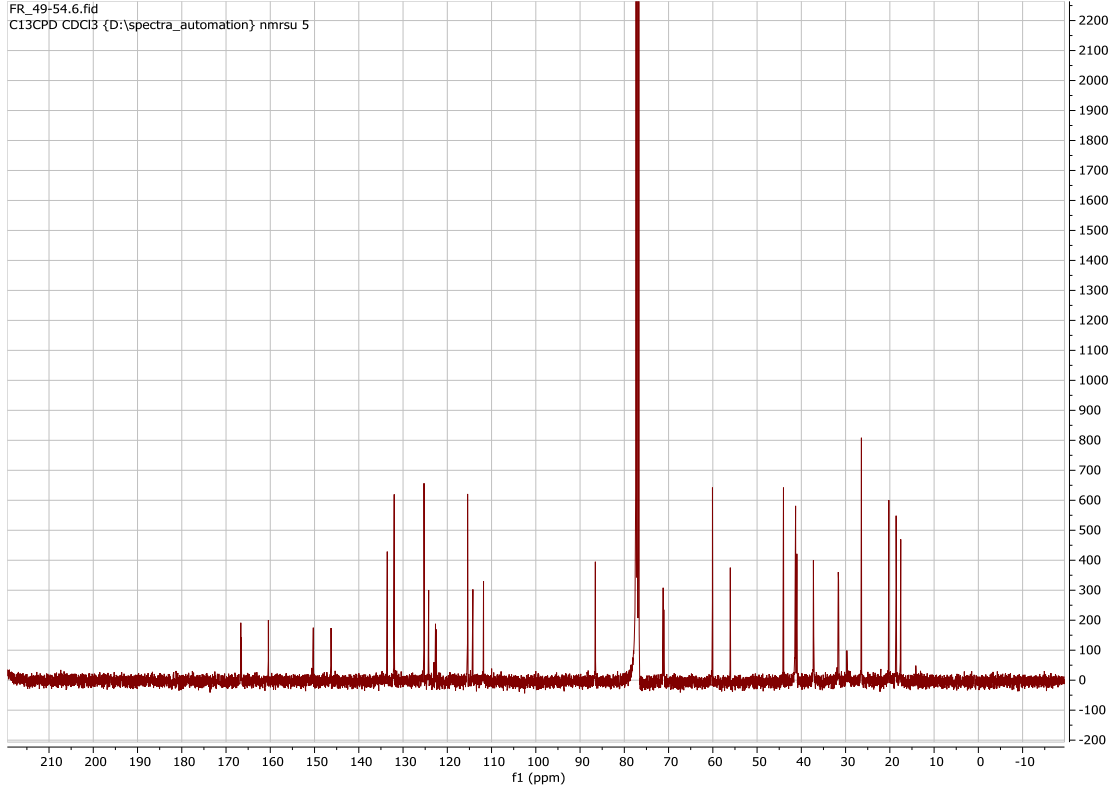
Şekil 5.27. 15-22 nolu fraksiyonun COSY NMR spektrumu



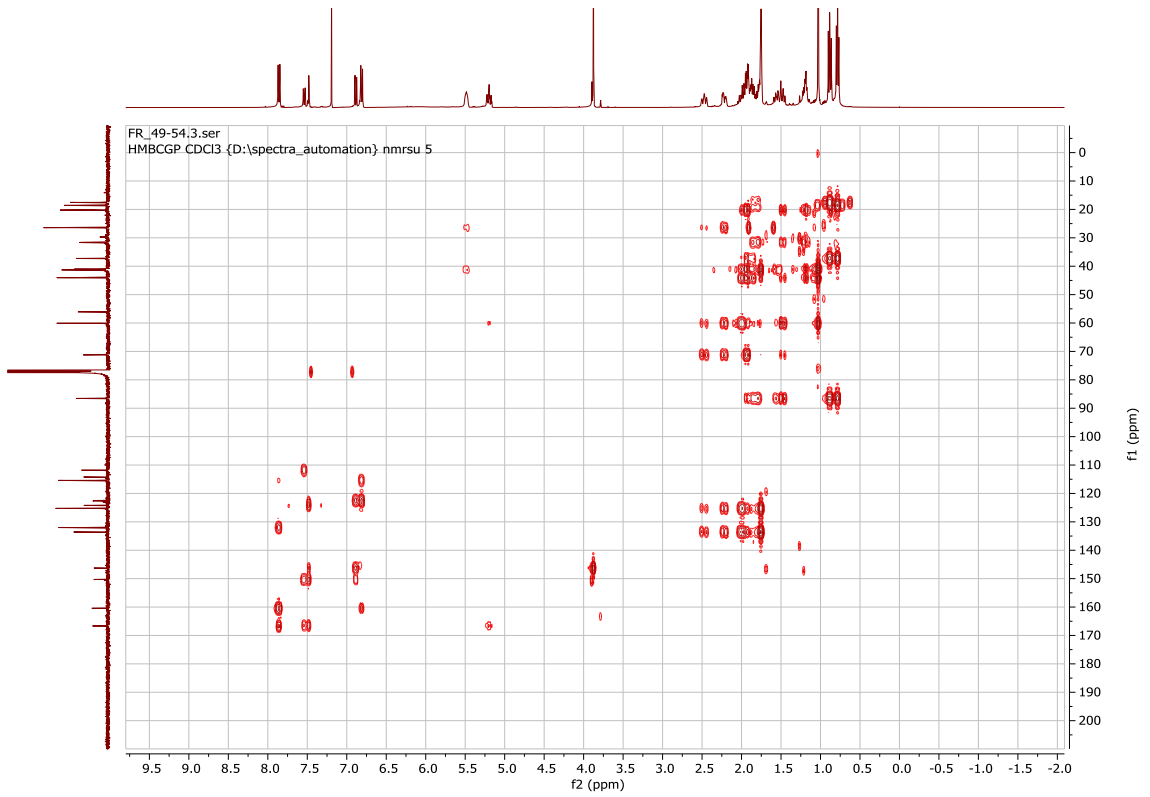
Şekil 5.28. 15-22 nolu fraksiyonun ¹³C APT NMR spektrumu



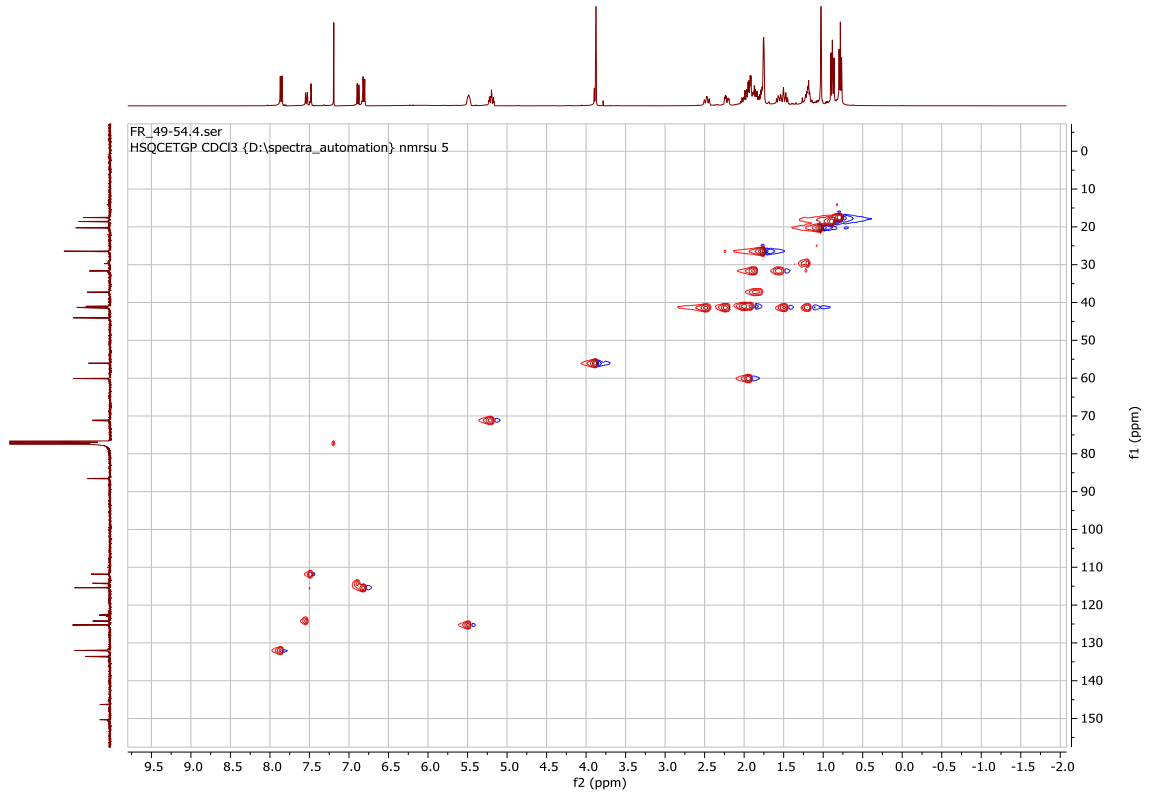
Şekil 5.29. 49-54 nolu fraksiyonun ¹H NMR spektrumu



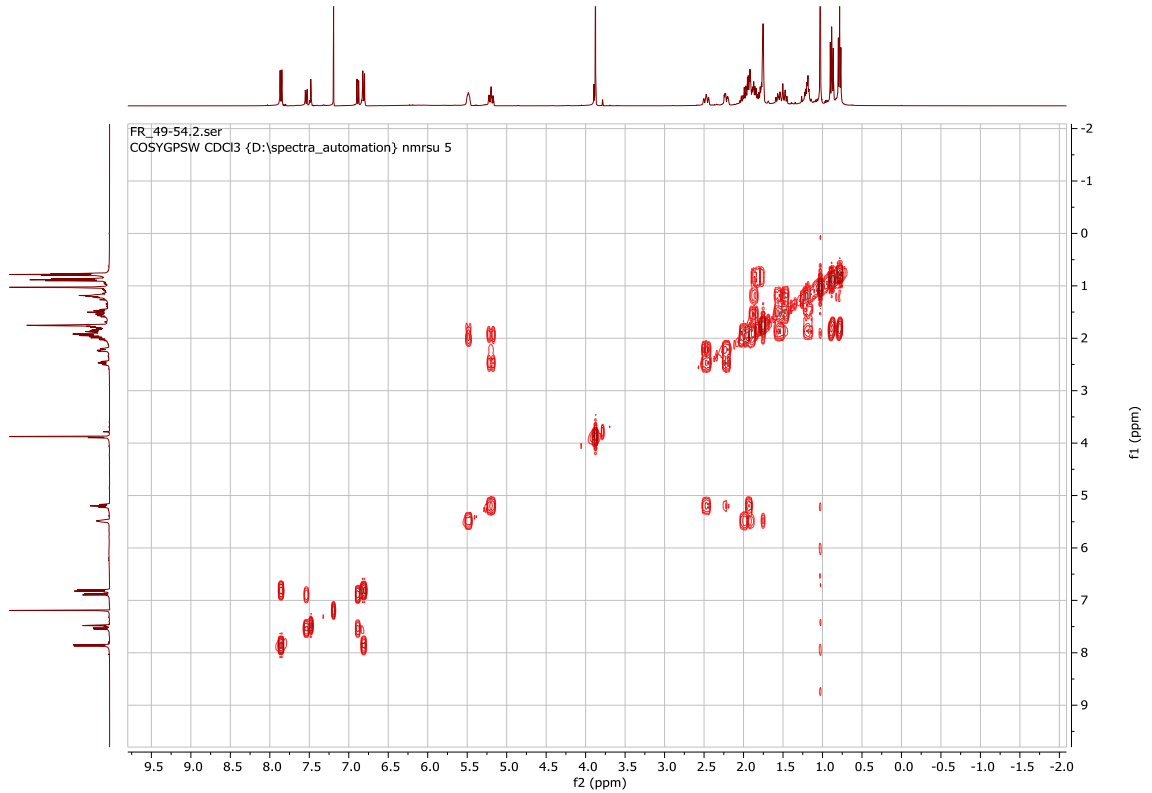
Şekil 5.30. 49-54 nolu fraksiyonun ^{13}C NMR spektrumu



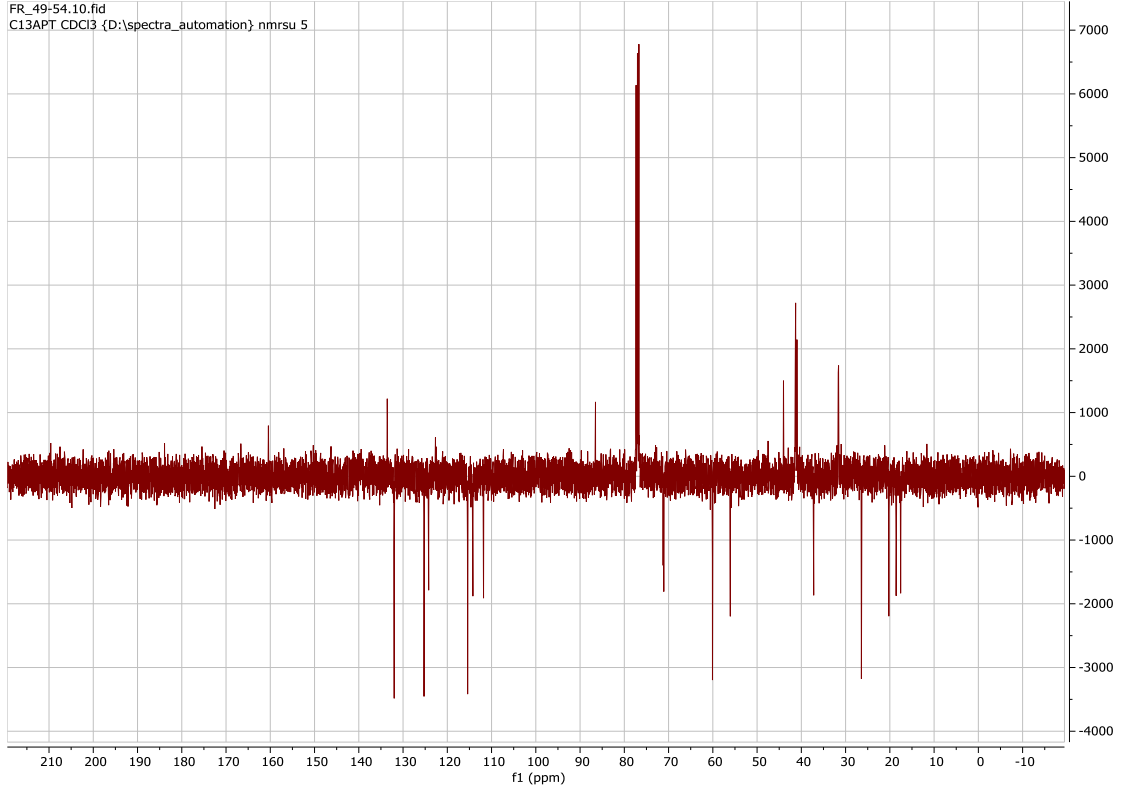
Şekil 5.31. 49-54 nolu fraksiyonun HMBC NMR spektrumu



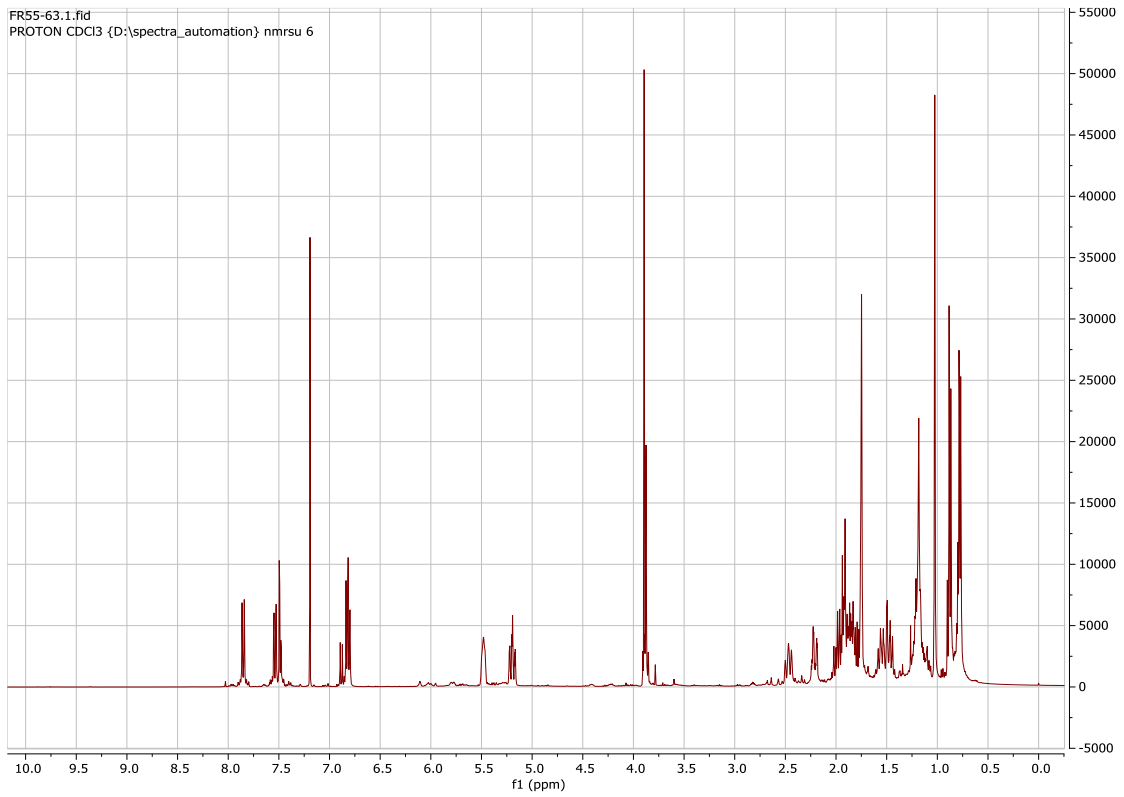
Şekil 5.32. 49-54 nolu fraksiyonun HSQC NMR spektrumu



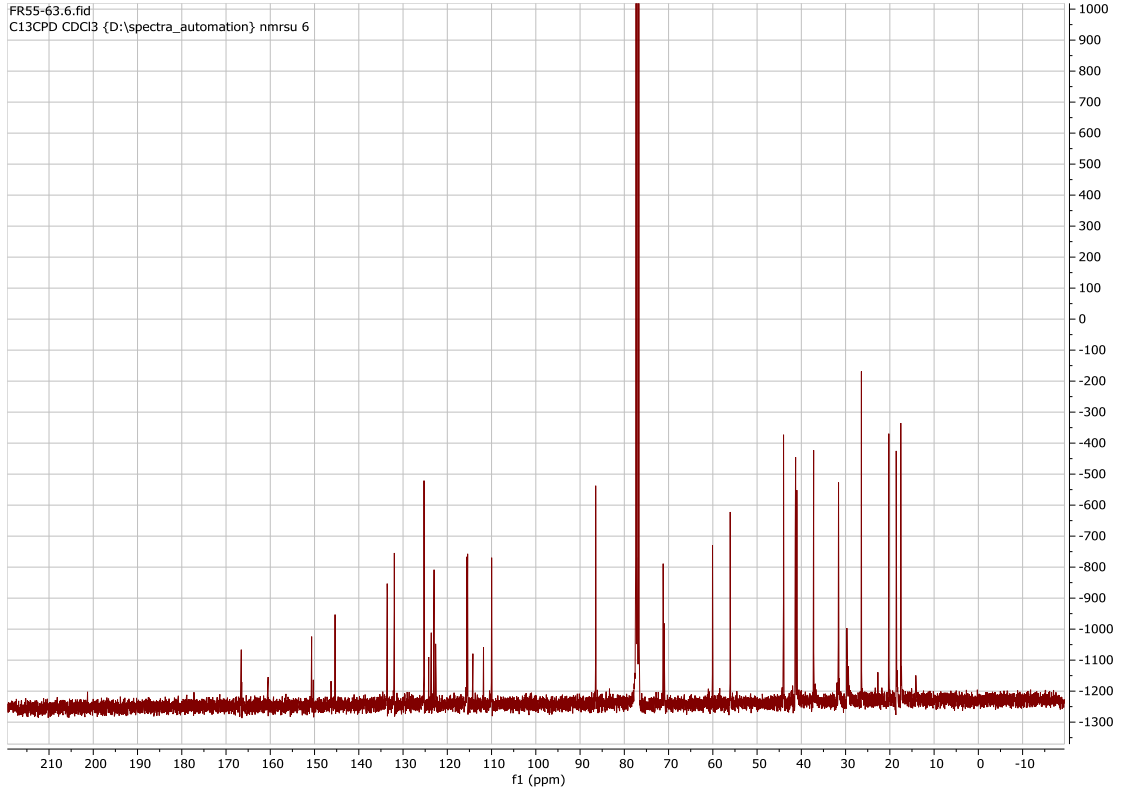
Şekil 5.33. 49-54 nolu fraksiyonun COSY NMR spektrumu



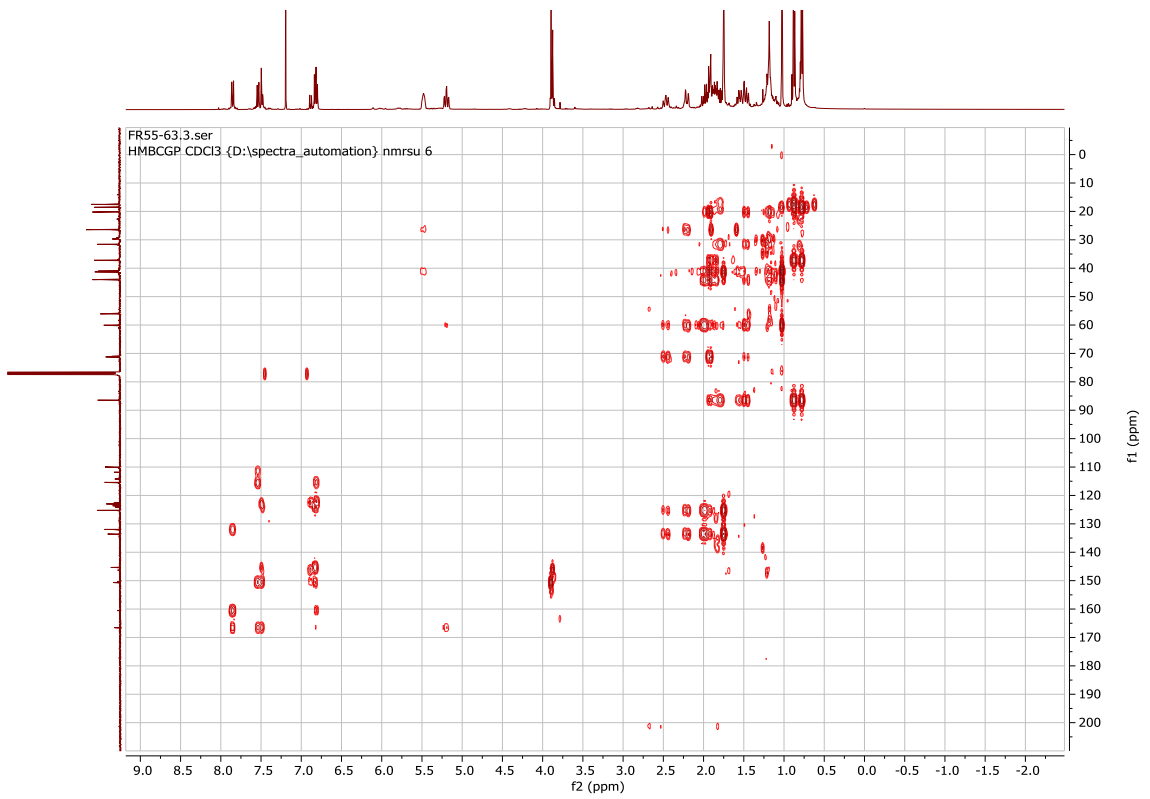
Şekil 5.34. 49-54 nolu fraksiyonun ¹³C APT NMR spektrumu



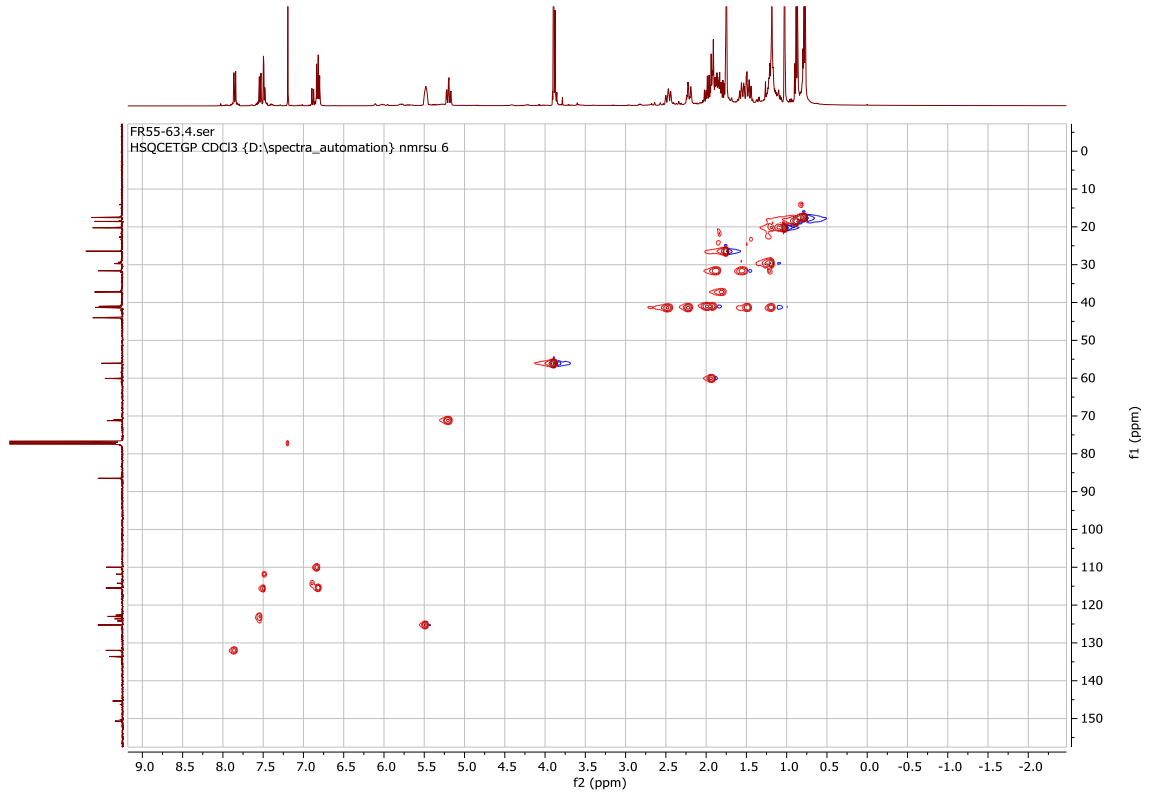
Şekil 5.35. 55-63 nolu fraksiyonun ¹H NMR spektrumu



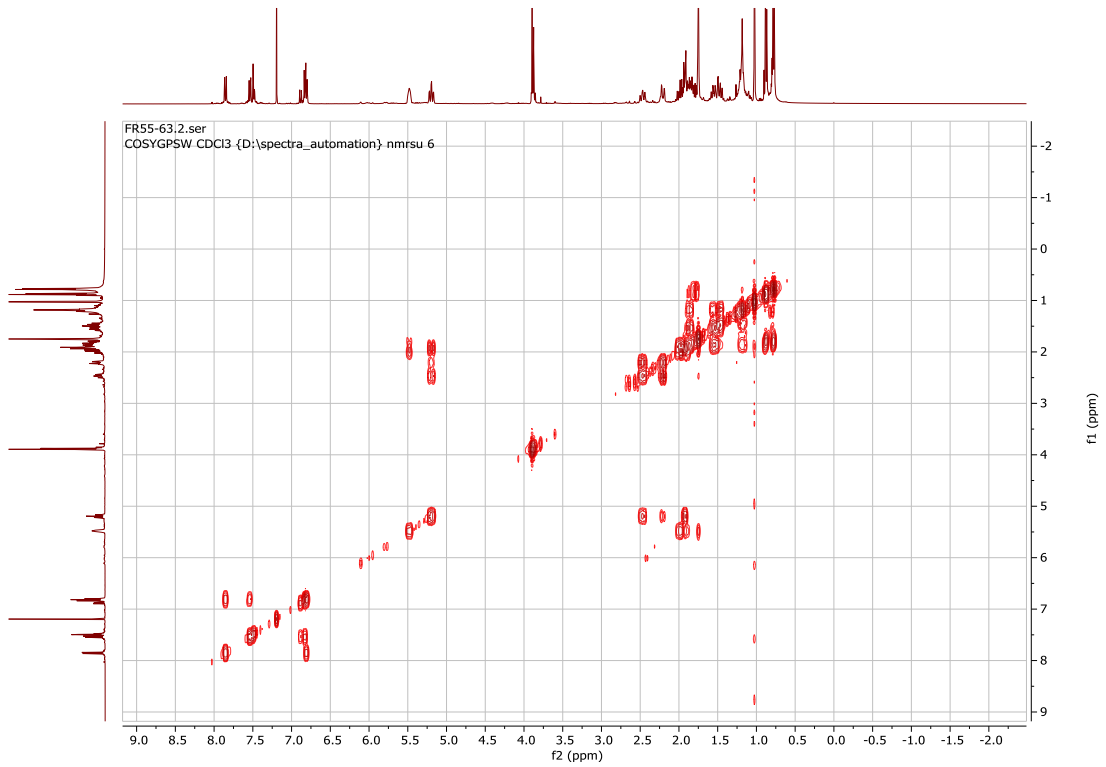
Şekil 5.36. 55-63 nolu fraksiyonun ^{13}C NMR spektrumu



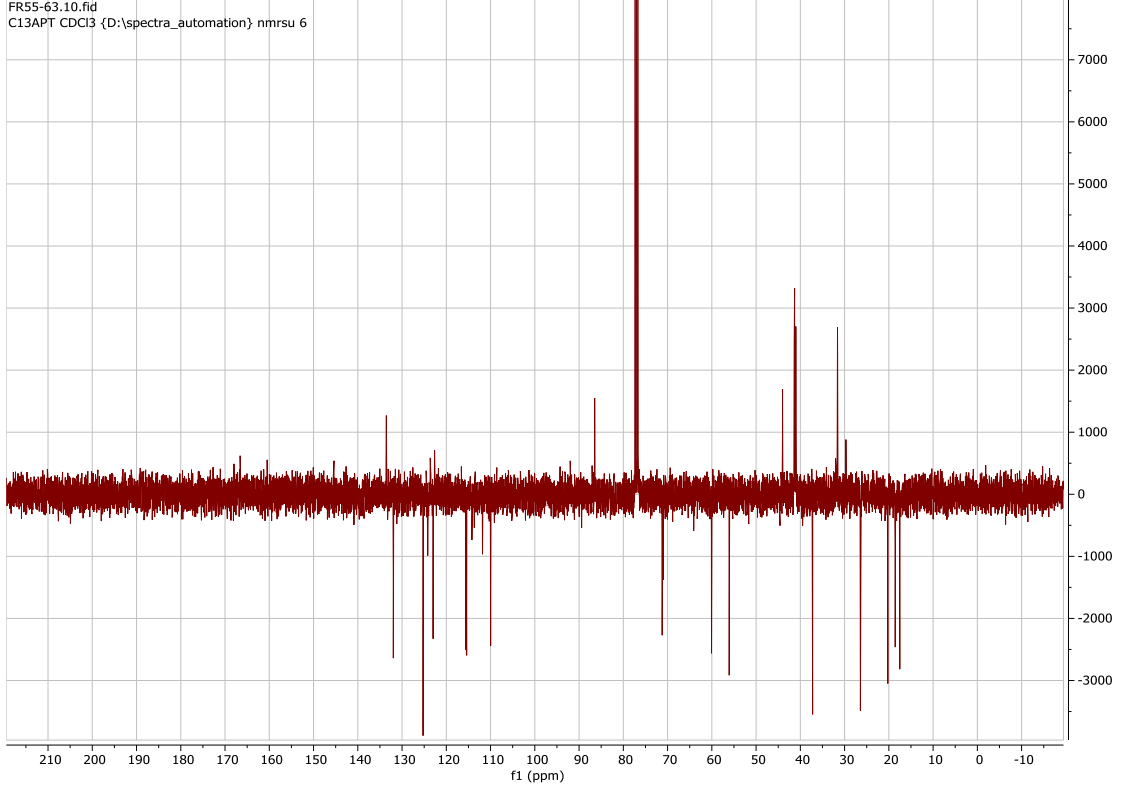
Şekil 5.37. 55-63 nolu fraksiyonun HMBC NMR spektrumu



Şekil 5.38. 55-63 nolu fraksiyonun HSQC NMR spektrumu

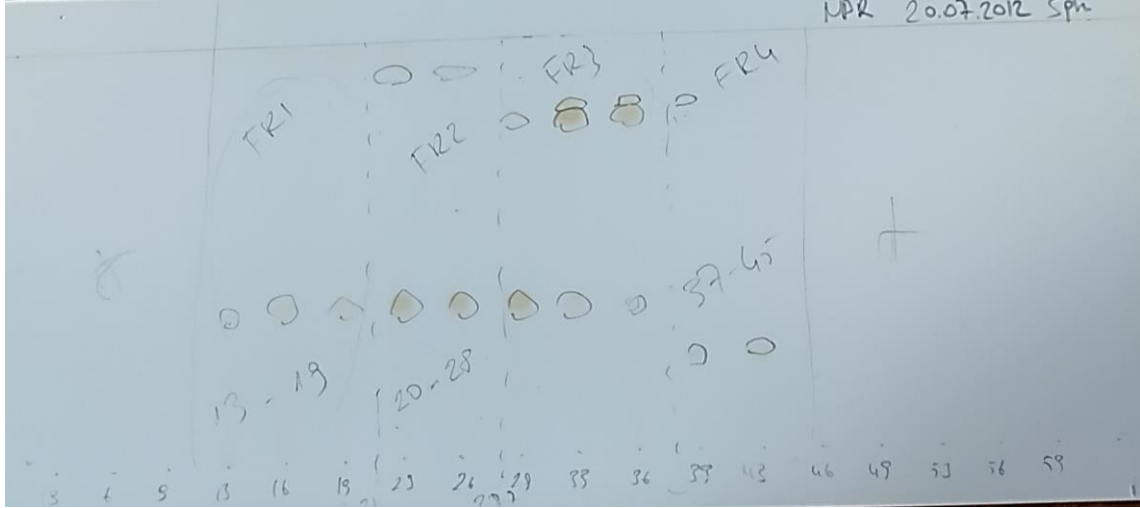


Şekil 5.39. 55-63 nolu fraksiyonun COSY NMR spektrumu



Şekil 5.40. 55-63 nolu fraksiyonun ¹³C APT NMR spektrumu

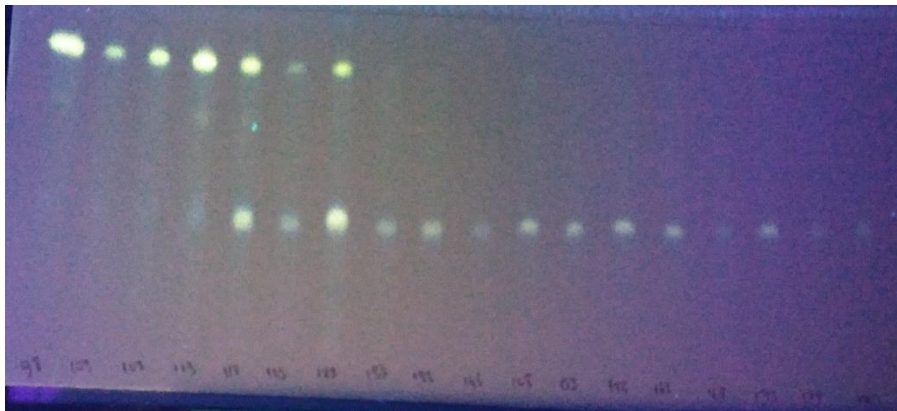
Çalışmanın bir sonraki aşamasında izolasyon çalışmalarına FKMS-E ve FKMS-B kombine alt fraksiyonundaki polar bileşiklerin elde edilmesi amaçlanarak jel filtrasyon yönteminin kullanıldığı Sefadeks LH-20 dolgulu sütun kromatografisi tekniği uygulanmıştır. Bu amaçla 24 saat önceden metanol içerisinde şişirilen 25 gr sefadeks kolona doldurulmuştur. Numunenin (1.25 g) az miktarda metanol içerisindeki çözeltisi kolona tatbik edilerek izokratik olarak elüe edilmiştir. Elüsyon sonunda 60 adet 4 mL’lik hacimlerde fraksiyonlar toplanmıştır. Toplanan fraksiyonların kontrolleri İTK tekniği ile UV altında ve NPR reaktifi ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.41.).



Şekil 5.41. Jel filtrasyonu tekniği ile elde edilen fraksiyonların kontrolü

İTK kontrolleri sonucu benzer profilli fraksiyonlar SpFr1 (Fr.13-19), SpFr2 (Fr.20-28), SpFr3 (29-36), SpFr4 (37-45) olarak birleştirilmiştir. İTK sonuçları değerlendirildiğinde SpFr3 kodlu fraksiyonun madde yoğunluğu göz önünde bulundurularak saflaştırma çalışmalarına bu fraksiyon ile devam edilmesine karar verilmiştir.

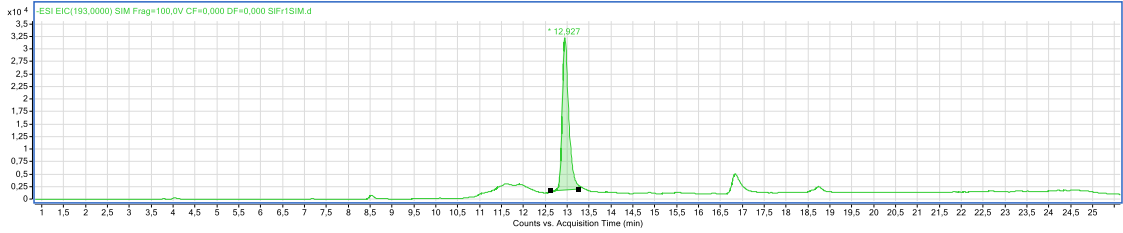
SpFr3 kodlu alt fraksiyon 9:1 diklorometan:metanol ile şartlandırılmış 30 gr Silika jel (230 meş) ile doldurulmuş kolona tatbik edilmiştir. Toplamda 10'ar mL'lik hacimlerde 400 fraksiyon toplanmıştır. Toplanan fraksiyonların kontrolleri İTK tekniği ile UV ışık altında ve NPR reaktifi kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.42.).



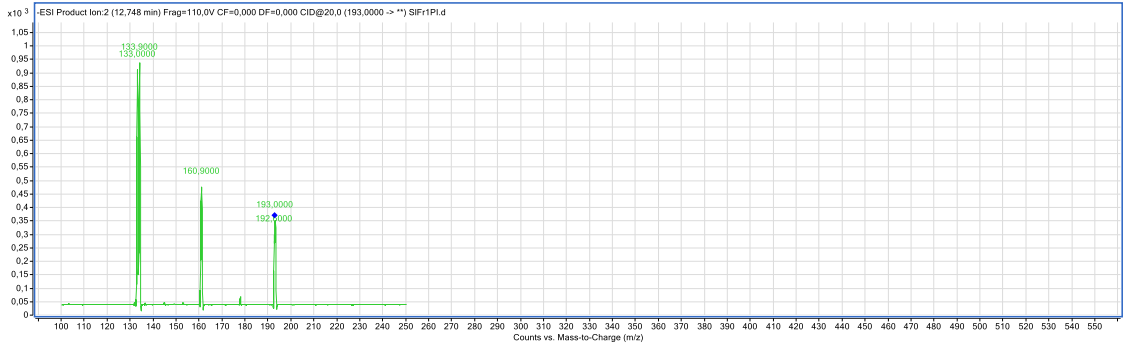
Şekil 5.42. Silika jel kolondan elde edilen fraksiyonların NPR reaktifi ile kontrolü

İTK kontrollerinden elde edilen veriler ışığında gerekli görülen birleştirmeler SIFr1 (Fr. 98-113, 2.3 mg), SIFr2 (Fr. 114-132, 1.7 mg) ve SIFr3 (Fr. 133-189, 1.8 mg) olarak yapılmıştır. Elde edilen fraksiyonların içeriği LC-MS/MS sistemi kullanılarak, literatür ve standart madde kıyaslamaları ile birlikte aydınlatılmıştır.

Elde edilen fraksiyonlarda ferulik asit, 3-*O*-kafeoilkinik asit, 4-*O*-kafeoilkinik asit, 5-*O*-kafeoilkinik asit, 1,5-dikafeoilkinik asit, 3,5-dikafeoilkinik asit ve sübstitiye grupların hangi pozilyondan bağlı olduğu MS spektrumundan tam olarak tespit edilemeyen ancak 1,3-dikafeoilkinik asit olduğu tahmin edilen bir bileşik tespit edilmiştir. Elde edilen kromatogramlar Şekil 5.43, 5.45, 5.47, 5.49, 5.51, 5.53, 5.55'te gösterilmiştir.



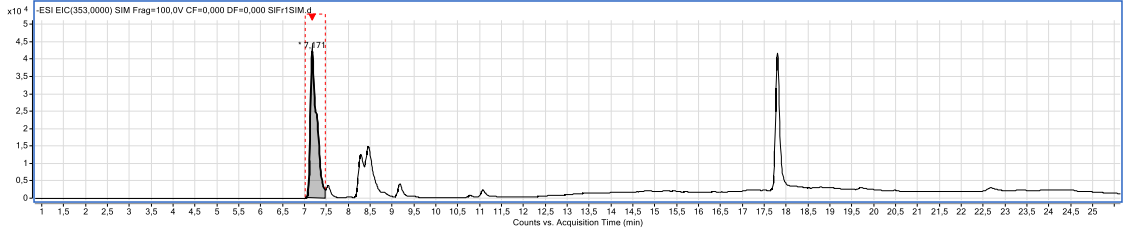
Şekil 5.43. SIFr1 kodlu fraksiyonda Ferulik asit SIM kromatogramı



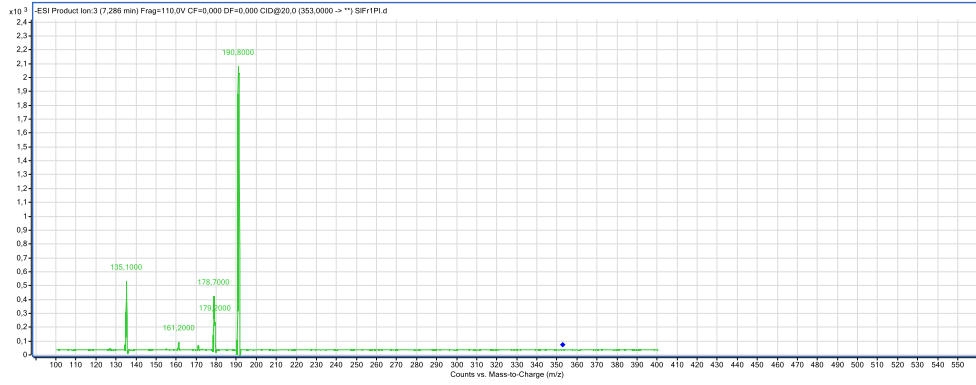
Şekil 5.44. Ferulik asit parçalanma spektrumu

Ferulik asit parçalanma spektrumu (Şekil 5.44) incelendiğinde ferulik asit negatif iyonlaşma modunda bir hidrojen kaybederek m/z 193 $[M-H]^-$ molekül iyon pikini oluşturmuştur. Moleküler iyon pikinden kopan metil grubu (-15 amu) spektrumda m/z 179 iyonu ile görülmektedir $[M-H-CH_3]$. m/z 161 fragmentin oluşması ise ana yapıdan metil kopması sonrası oluşan su çıkışı ile meydana gelmiştir $[M-H-CO_2-H_2O]$. Karbondioksit çıkışı (-44 amu) ile spektrumda $[M-H-CH_3-CO_2]$ m/z 135 fragmenti oluşmuştur. Spektrum incelendiğinde molekülün ferulik asitle uyumlu olduğu

görülmektedir. Bileşiğin tanımlanmasında standart madde analizinden elde edilen veriler ve literatür bilgilerinden faydalanılmıştır [317, 318].

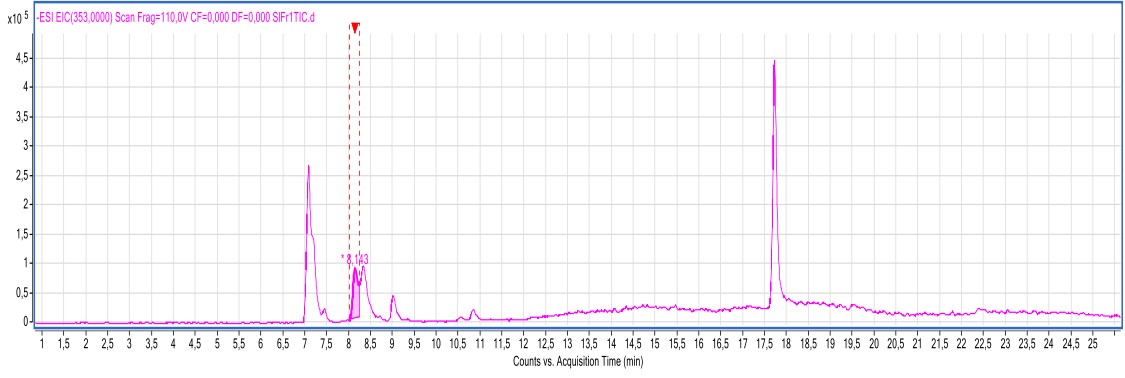


Şekil 5.45. SIFr1 kodlu fraksiyonda 5-O-Kafeoilkinik asit SIM kromatogramı

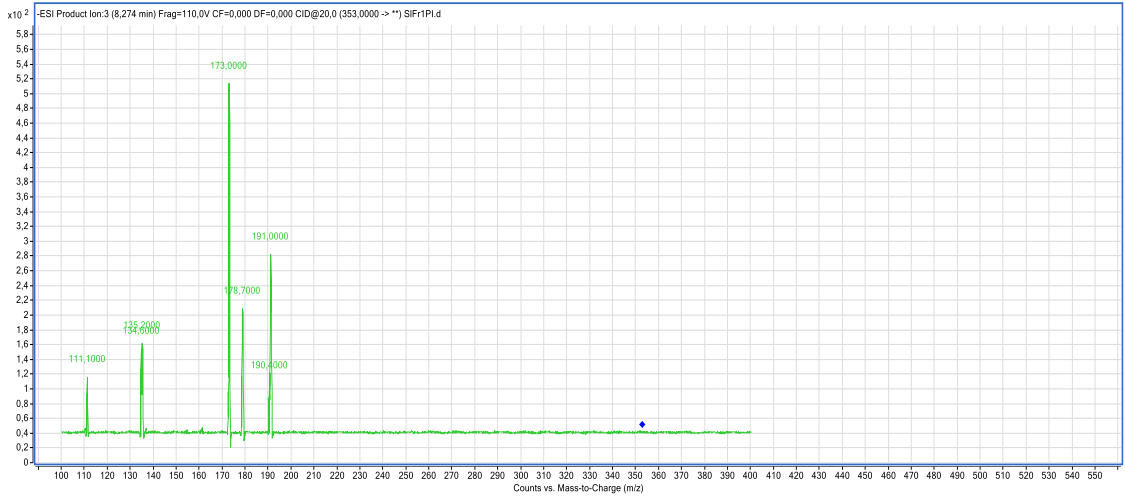


Şekil 5.46. 5-O-Kafeoilkinik asit parçalanma spektrumu

Literatürde Clifford tarafından klorojenik asit isomerlerinin tayini için uygulanabilecek bir tayin anahtarı yayınlanmıştır. Bu tayin anahtarına göre 353 m/z molekül iyon piki kafeoilkinik asit türevlerini işaret eder. Bir sonraki aşamada MS^2 iyonları yoğunlukları incelenir. Anahtar, temel pikin 191 m/z yada 173 m/z olduğu durumlarda farklı izomere yönlendirir. Temel pikin 191 m/z olması durumunda 3- yada 5- izomeri, temel pikin 173 m/z olması durumunda ise 4- izomeri olduğu tespit edilir. 3- ve 5- izomerlerin ayırımı ise 179 m/z iyonunun yoğunluğuna göre karar verilir. Yoğun 179 m/z piki 3-, zayıf yada hiç görülmemesi durumunda 5- izomer olduğu anlaşılır. Bu bilgiler doğrultusunda Şekil 5.46'daki spektrum incelendiğinde molekül iyon pikinin m/z 353 $[M-H]^-$ olduğu görülmektedir. Parçalanma spektrumunda temel pikin 191 m/z olması ve 179 m/z pikinin az yoğunlukta görülmesi 5-O-kafeoilkinik asit'e karakteristik olduğu olduğundan maddenin 5-O-kafeoilkinik asit olduğuna karar verilmiştir. Alıkonma zamanı, standart madde ile elde edilen spektrumlar ve literatür bilgisi ile desteklenmiştir [319].

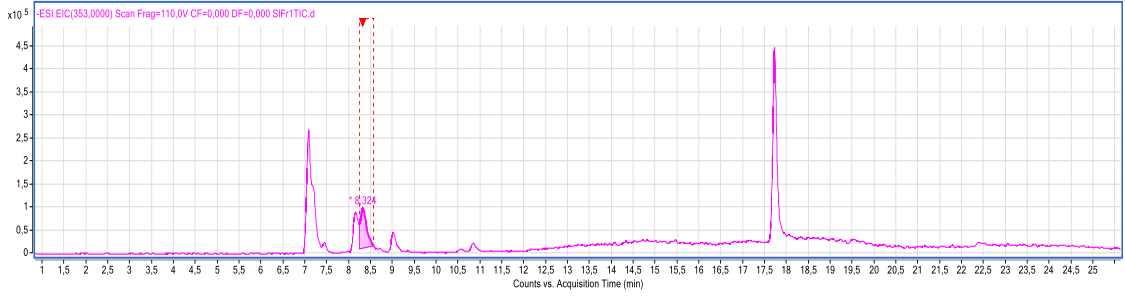


Şekil 5.47. SIFr1 kodlu fraksiyonda 4-O-Kafeoilkinik asit EIC kromatogramı

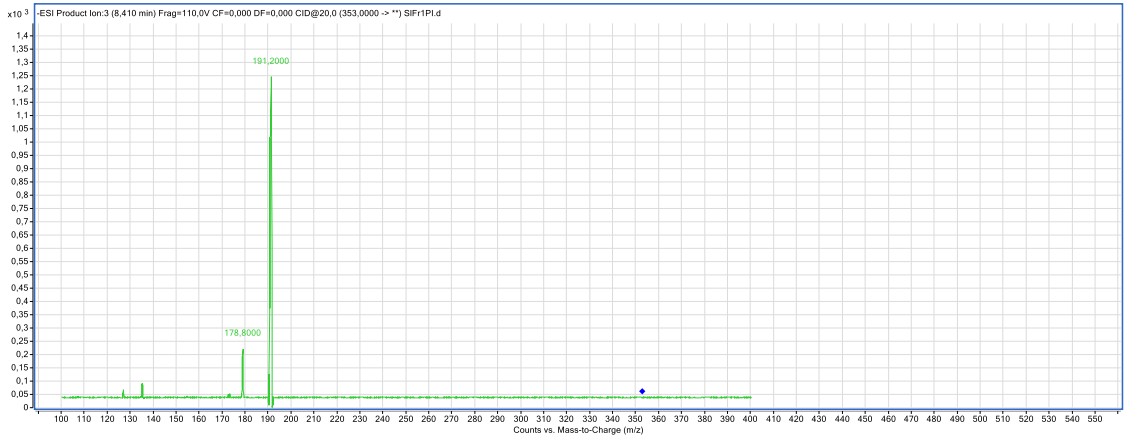


Şekil 5.48. 4-O-Kafeoilkinik asit parçalanma spektrumu

Yukarıda açıklanan tayin anahtarı doğrultusunda Şekil 5.48'deki spektrum incelenmiştir. Molekül iyon piki m/z 353 $[M-H]^-$ 'ün parçalanma ürünü temel pik olarak m/z 173 olduğu görülmektedir. Bu durum parçalanmanın 4'no.lu karbon atomuna bağlı hidroksil grupları üzerinden gerçekleştiğini göstermektedir. Klorojenik asitlerin parçalanmasında bu fragmentasyon 4-O-kafeoilkinik asit'e karakteristiktir. Alıkonma zamanı, standart maddeden elde edilen spektrumlar ve literatür verileri ışığında maddenin 4-O-kafeoilkinik asit olduğu tespit edilmiştir [319].

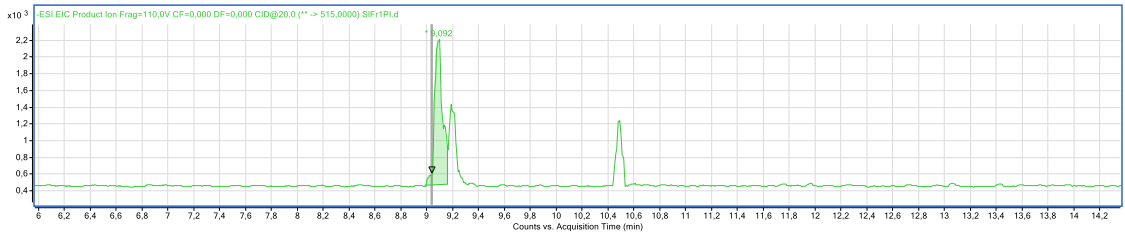


Şekil 5.49. SIFr1 kodlu fraksiyonda 3-*O*-kafeoilkinik asit EIC kromatogramı

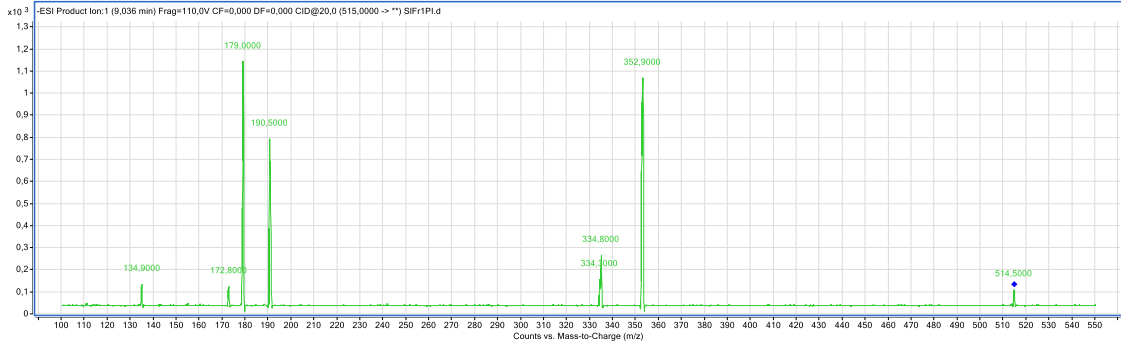


Şekil 5.50. 3-*O*-kafeoilkinik asit parçalanma spektrumu

Şekil 5.50.'deki spektrum yukarıda açıklanan tayin anahtarına bağlı kalarak incelendiğinde molekül iyon piki m/z 353 $[M-H]^-$ 'ün temel pik olarak m/z 191'e parçalandığı gözükmetedir. Diğer oluşan iyonların bağıl yoğunlukları kafeoilkinik asitin 3 ve 5 formlarının ayırt edici faktörü olduğu bilinmektedir. 5 formunda m/z 173 az yoğunlukta veya hiç gözükmez iken 3 formunda belirgindir. İncelenen spektrumda m/z 173'ün belirgin olması ve standart maddeden elde edilen spektrumdan elde edilen veriler göz önünde bulundurulduğunda bu maddenin 3-*O*-kafeoilkinik asit olduğu tespit edilmiştir [319].



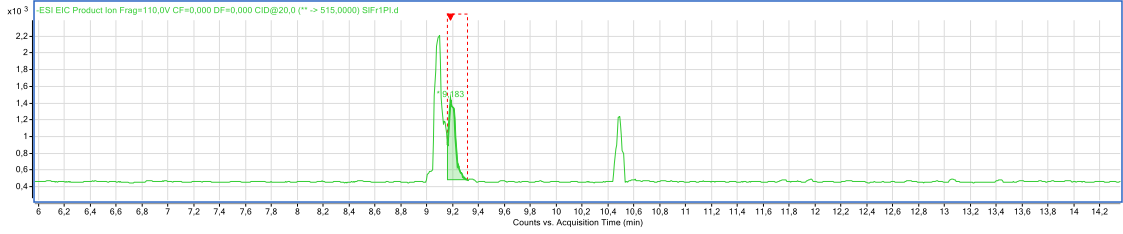
Şekil 5.51. SIFr1 kodlu fraksiyonda 1,5-dikafeoilkinik asit EIC kromatogramı



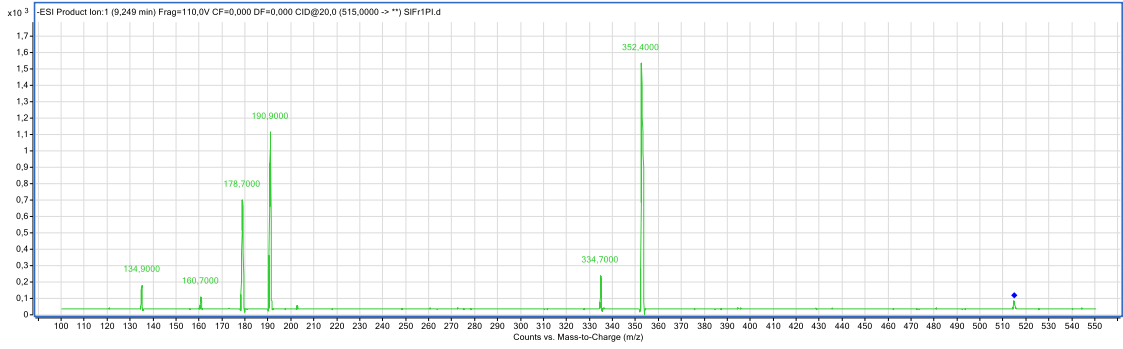
Şekil 5.52. 1,5-dikafeoilkinik asit parçalanma spektrumu

Literatürde Clifford tarafından dikafeoilkinik asit isomerlerinin tayini için uygulanabilecek bir tayin anahtarı yayınlanmıştır. Bu tayin anahtarına göre m/z 515 $[M-H]^-$ molekül iyon piki dikafeoilkinik asit türevlerini işaret eder. Bir sonraki aşamada MS^2 iyon yoğunlukları incelenir. Anahtar, temel pikin m/z 191 yada m/z 173 olduğu durumlarda farklı izomere yönlendirir. Temel pikin m/z 191 olması durumunda sübstitüye grubun 4- pozisyonunda olmayan bir izomeri işaret eder ve parçalanma iyonlarının (m/z 335, m/z 179) yoğunlukları incelenir. m/z 335'in temel pikin üçte biri ve m/z 179 iyonunun temel pikin en az yarısı kadar olduğu durum 1,3-DCQA izomerini gösterir. m/z 335 ve m/z 179'un zayıf olduğu (<10%) durumda 1,5-DCQA izomeri saptanır. m/z 335'in görülmediği ancak m/z 179'un yoğun görüldüğü durumda ise 3,5-DCQA tespit edilir. Temel pikin m/z 173 olduğu durumu inceleyecek olursak 299 m/z ve m/z 203'un yoğun olduğu durumlarda 1,4-DCQA bulunur. m/z 335'in zayıf ve m/z 179'un güçlü olduğu spektrumlardan 3,4-DCQA, m/z 335'in görülmediği ve yoğun m/z 179'un görüldüğü spektrum durumunda 4,5-DCQA saptanır. Bu bilgiler ışığında Şekil 5.52.'de görülen spektrum değerlendirilmiştir. Molekül iyon piki m/z 515 $[M-H]^-$ olarak görülmektedir. Parçalanma ürünleri incelendiğinde maddenin bir kafeoilkinik asite benzer parçalanmalar gösterdiği fakat molekülün ağırlığının 162 amu fazla olduğu görülmektedir. Bu durum yapıya bir kafeik asit daha bağlandığını göstermektedir. (kafeik asit molekül ağırlığı 180 amu olmasına rağmen kinik asitler ile bağlanırken açığa çıkan su toplam kütlede kendini 162 amu olarak göstermektedir. Bu durum maddenin bir dikafeoilkinik asit türevi olduğunu işaret etmektedir. Dikafeoilkinik asitlerin karakteristik parçalanmaları temel pikin m/z 173 ve m/z 191 olması göre yol almaktadır. Mevcut spektrumda 191 m/z 'nin 173 m/z 'ye oranla daha baskın olduğu görülmektedir. m/z 335 ve m/z 179'un zayıf olduğu parçalanmalar 1,5-dikafeoilkinik asit'i işaret

etmektedir. Bu tespit alıkonma zamanı ve standart madde spektrumları ile desteklenmektedir [320].

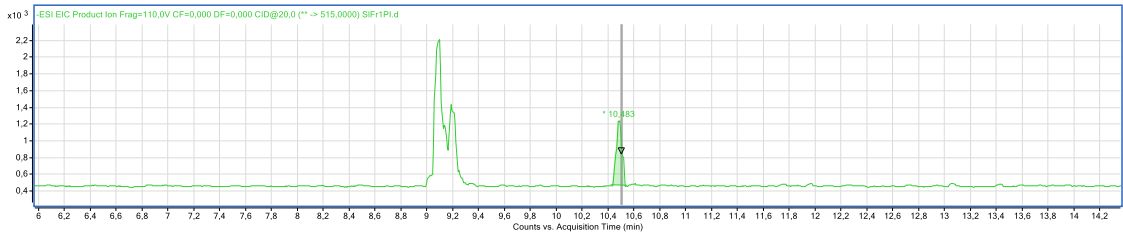


Şekil 5.53. SIFr1 kodlu fraksiyonda 3,5-dikafeoilkinik asit EIC kromatogramı

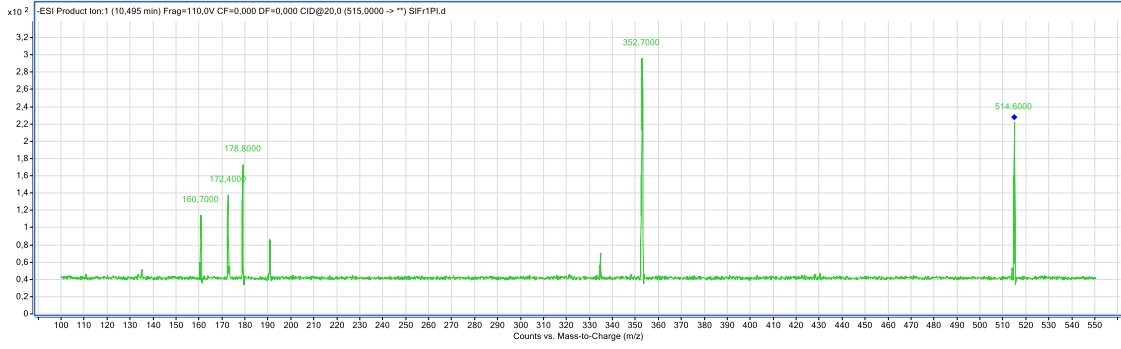


Şekil 5.54. 3,5-dikafeoilkinik asit parçalanma spektrumu

Yukarıda açıklanan tayinin anahtarı doğrultusunda Şekil 5.54'deki spektrum incelenmiştir. Temel pikin m/z 191 olduğu görülmektedir. m/z 335 pikinin zayıf olması ve m/z 179 pikinin 1,5-dikafeoilkinik asitte görülen aksine daha baskın olması 3,5-dikafeoilkinik asiti işaret etmektedir. Mevcut spektrum literatür verileri ışığında değerlendirildiğinde maddenin 3,5-dikafeoilkinik asit olduğu tespit edilmiştir [320].



Şekil 5.55. SIFr1 kodlu fraksiyonda dikafeoilkinik asit türevi bileşiğin EIC kromatogramı



Şekil 5.56. Dikafeoilkinik asit türevi bileşiğinin parçalanma spektrumu

Şekil 5.56'daki spektrumda m/z 515 $[M-H]^-$ molekül iyon pikinin parçalanarak temel pik olarak m/z 179 oluşturduğu görülmektedir. Bahsedildiği üzere dikafeoilkinik asit türevlerinde temel pikin m/z 173 ya da m/z 191 olması beklenir. Ancak burada temel pik olarak m/z 179'un oluşması maddenin tespitini güçleştirmektedir. Tayin anahtarındaki diğer iyon pikleri açısından incelendiğinde bağıl olarak temel pikin 3'te 1'i oranının m/z 335 pikinin ve güçlü bir m/z 179 pikinin görülmesi maddenin 1,3-dikafeoilkinik asit olduğunu düşündürmektedir.

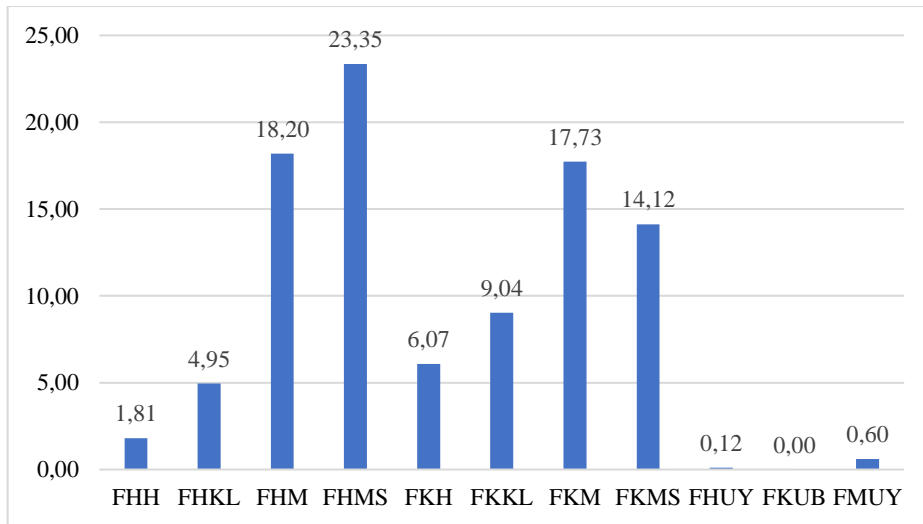
Çizelge 5.19. Saflaştırılan fraksiyonlarda tespit edilen bileşiklerin fragmentasyon bilgileri

Bileşik	MW	M-H	Fragmentler	RT	Fr.
Ferulik asit	194.18	193.0	134 (100), 161 (80)	12.9	SIFr1, SIFr2, SIFr3
5-CQA	354.31	353.0	191 (100), 135 (35), 179 (17), 161 (5)	7.3	SIFr1, SIFr2
4-CQA	354.31	353.0	173 (100), 191 (55), 179 (41), 135 (31), 111 (23), 191 (21)	8.3	SIFr1, SIFr2
3-CQA	354.31	353.0	191 (100), 179 (17)	8.4	SIFr1, SIFr2
1,5-DCQA	516.4	515.0	179 (100), 353 (93), 191 (69), 335 (23), 135 (12), 173 (11)	9.1	SIFr1, SIFr2
3,5-DCQA	516.4	515.0	191 (100), 353 (99), 179 (78), 335 (22), 135 (15), 161 (9)	9.3	SIFr1
1,3-DCQA*	516.4	514.5	353 (100), 173 (79), 203 (52), 179 (37), 255 (27), 191 (20)	10.5	SIFr1

6. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu tez çalışması kapsamında endemik *F. divaricata* bitkisi üzerinde kapsamlı fitokimyasal tarama ve biyolojik aktivite değerlendirme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bitkinin, farklı kısımlarından elde edilen ekstratlar (uçucu yağ, sabit yağ, maseratlar) kromatografik-spektroskopik teknikler kullanılarak araştırılmıştır. Çalışmalar kapsamında numunelerin uçucu yağ, enantiomer uçucu bileşen oranları, sabit yağ, yağda çözünen vitaminler kompozisyonları aydınlatılmıştır. Bununla birlikte ekstratlere biyolojik aktivite güdümlü saflaştırma işlemleri gerçekleştirilmiştir ve yapı tayini çalışmaları yürütülmüştür.

Çalışmalarda bitkinin farklı kısımları kullanılarak farklı polariteli çözücülerle ekstratları elde edilmiştir. Elde edilen ekstratların ekstraksiyon verimlerinin kıyaslanması **Şekil 6.1.**'de gösterilmiştir. En yüksek ekstraksiyon verimi topraküstü kısımlardan hazırlanan sırasıyla sulu metanol ve metanollü ekstratlar olarak tespit edilmiştir. Kök ekstratlarında da en yüksek verimler benzer şekilde sırasıyla metanollü ve %60 metanol-su karışımı ile hazırlanan ekstratlardır. En yüksek uçucu yağ oranı meyve kısımlarında saptanmıştır. Anlaşıldığı üzere polar çözümler kullanılarak uygulanan ekstraksiyon işlemi daha yüksek verimle sonuçlanmaktadır. Ayrıca, bitkinin meyvelerinin, diğer kısımlarından daha fazla uçucu yağ taşıdığı görülmektedir.



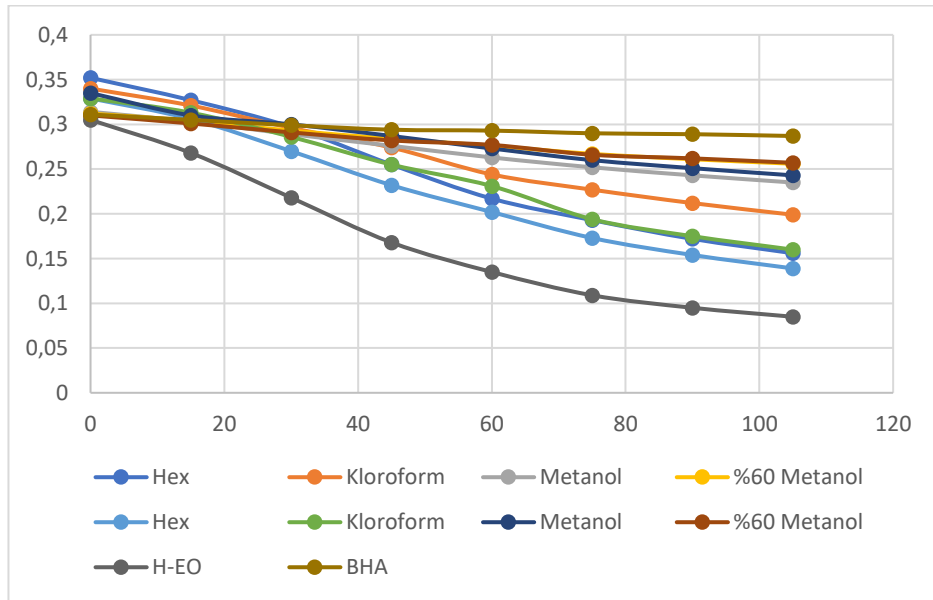
Şekil 6.1. *F. divaricata* ekstraksiyon verimlerinin karşılaştırılması

Numunelerin antioksidan potansiyelleri iki farklı mekanizma üzerinden çalışan test yöntemleri kullanılarak araştırılmıştır. Bunlardan ilki elektron transferi mekanizması ile çalışan DPPH serbest radikal süpürücü etki testidir. Kök kısımdan elde edilen polar ekstrelerin diğer ekstrelelere kıyasla daha etkin olduğu görülmektedir (FKMS: IC50:0.66±0.01 mg/mL). Diğer polar ekstreler değerlendirildiğinde antioksidan potansiyelleri FHMS>FKM>FHM şeklinde sıralanmaktadır. Hekzan ve klorofom çözücüleri ile elde edilen ekstrelerin inhibisyon değerleri ise %38-54 arasında kalmıştır. Test edilen uçucu yağlar ise bu deney şartlarında antioksidan etkili görülmemiştir. Literatürde *F. sinkiangensis* petrol eteri ekstresi hiç aktivite göstermemiş iken etil asetat, butanol ve metanol ile elde edilen ekstreleri doza bağlı olarak serbest radikal süpürücü etki göstermiştir [305]. *F. orientalis* topraküstü sulu metanol ekstresinin DPPH radikali etkin bir şekilde süpürdüğü (IC₅₀:0.01 mg/mL) rapor edilmiştir [80]. *F. assafoetida* yapraklarından elde edilen polar ekstre ve uçucu yağın ayrı ayrı etkisinin değerlendirildiği çalışmada ekstrenin etkin radikal süpürücü özellikler taşıdığı ancak uçucu yağın daha düşük etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [321].

Numunelerin antioksidan etkisi bir diğer elektron transferi mekanizması ile çalıştığı bilinen bakır iyonu indirgeme testi ile araştırılmıştır. Çalışmalar sonucu DPPH serbest radikali süpürücü etki testine benzer şekilde kök polar ekstreleri en yüksek indirgeme potansiyeli sahip olduğu görülmektedir (FKM:147.9±5.5, FKMS:140.9±8.4). Diğer numunelerin Troloksa eşdeğer indirgeme kapasiteleri sıralandığında FKH>FHKL>FHH şeklinde olduğu saptanmıştır. Uçucu yağların bu deneyde çok düşük indirgeme gücüne sahip olduğunu tespit edilmiştir. *F. elaeochytris* toprak üstü kısımlarından hazırlanan polar ekstreler etkin indirgeme gücüne sahip olduğu (121.6-123.2 µg/mL) bildirilmiştir, bunun yanı sıra test edilen apolar ekstrenin daha düşük etkili olduğu rapor edilmiştir [322]. *F. caspica* topraküstü polar ekstreleri de CUPRAC deneyinde aktif olduğu, ancak kloroform ekstresinin daha düşük etkili olduğu bildirilmiştir [221]. *F. communis* sulu-etanol, etanol, kloroform, hekzan ekstrelerinin araştırıldığı çalışmada en etkili ekstre sulu etanol ve kloroformlu ekstreler olduğu tespit edilmiş, ancak hekzanlı ekstrenin en zayıf olduğu görülmüştür [323].

Antioksidan etkinin araştırılmasında farklı bir mekanizmanın çalıştığı lipit peroksidasyonu/β-karotene soldurma testidir. Bu mekanizma proton transferi üzerinden çalışmaktadır. Test edilen numunelerde FKMS ve FHMS kodlu numunelerin en güçlü

lipit peroksidasyonunu inhibe edici özelliklerde olduğu saptanmıştır (IC₅₀:0.43,0.35 mg/mL). Diğer polar ekstrelerin orta dereceli etkili olduğu görülmüştür, ancak apolar ekstreler ve uçucu yağlar oksidasyonu düşük seviyede inhibe edebildiği tespit edilmiştir. Deney süresince lipit peroksidasyonu kaynaklı β-karotenin renginin solması spektrofotometrik olarak 15 dakikalık periyotlarla kinetik takip edilmiştir (Şekil 6.2). Şekil 6.2.'de görüldüğü üzere β-karoten en uzun süre rengini polar ekstrelerin varlığında koruyabilmiştir. Ancak β-karoten, uçucu yağ ve apolar ekstreler ile test edildiğinde oksidasyona uzun süre direnememiştir.



Şekil 6.2. β-Karoten/linoleik asit peroksidasyonun kinetik takibi

F. orientalis'ten elde edilen deodorize asetonlu ekstrenin lipit peroksidasyonunu inhibe edici özelliklerde olduğu ancak hekzan ekstresi, uçucu yağ ve deodorize sulu ekstrenin zayıf etkili olduğu bildirilmiştir [80]. Bir diğer çalışmada *F. elaeochytris* hekzan, aseton, metanol ve sulu ekstreleri test edilmiştir. En yüksek etki metanollü ekstrede görülürken, asetonlu ve sulu ekstreler orta seviyede ancak hekzanlı ekstre düşük etkili olduğu rapor edilmiştir [322].

Numunelerin asetilkolinesteraz enzimini inhibe etme özellikleri Ellman metodu kullanılarak *in-vitro* şartlarda araştırılmıştır. Deneyler sonucunda numunelerin çok yüksek aktiviteye sahip olmadığı görülmektedir (Maks. %55). Yine de numuneler kendi içinde değerlendirildiğinde uçucu yağ en yüksek inhibisyon değerine sahip olduğu tespit

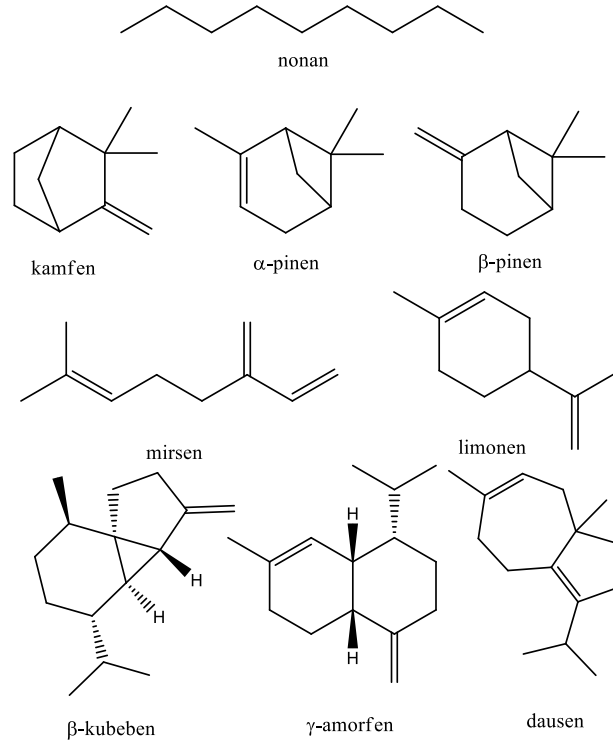
edilmiştir. Maseratlar arasında ise kök sulu metanol ekstresi en etkili enzim inhibisyon değerlerine sahip olduğu saptanmıştır. *F. caspica* ve *F. halophilla* topraküstü metanollü ekstreleri oldukça etkili asetilkolinesteraz inhibisyonu gösterdiği rapor edilmiştir (IC₅₀:0.04, 0.28 µg/mL). Ancak apolar ekstreler düşük etki göstermiştir [324]. *F. gummosa* diklorometan ekstresi etkin bir şekilde AChE enzim inhibisyonu göstermiştir, bu aktivitenin kumarin türevlerinden aurapten ve farnesilferol A bileşiklerinden kaynaklandığı ortaya çıkarılmıştır [67]. *F. lutea* bitkisinin kök kısımlarından izole edilen dihidrofuranokumarin tipi bileşiklerin enzimi inhibe edici özellikler taşıdığı bildirilmiştir (ksantotoksin IC₅₀:0.76 uM) [232].

Numunelerin α-amilaz enzimini inhibe etme özellikleri I/KI metodu kullanılarak araştırılmıştır. Herhangi bir numunenin enzimi inhibe edici özellikte olmadığı tespit edilmiştir. Ancak literatürde bu enzimi inhibe eden türlerin olduğu bilinmektedir. *F. pseudoreoselinum* uçucu yağının 2.6 mM akarboza eşdeğer şekilde α-amilaz enzim inhibisyonu gösterdiği rapor edilmiştir [325]. Moleküler doking yöntemi ile yapılan araştırmada *F. assafoetida* bitkisinde bulunan α-amilaz inhibisyonundan sorumlu olan bileşiklerin kumarin ve diterpen yapıda olduğu (kamolonol, gummosin, pisealakton B, farnesilferol A) bildirilmiştir. Bunun yanısıra farklı enzimler kullanılarak (α-glukozidaz) çeşitli *Ferula* türlerinin antidiyabetik potansiyeli de bildirilmiştir. *F. halophilla* bitkisinin aseton, kloroform ve metanol ekstrelerinin anti-α-glukozidaz etkili olduğu rapor edilmiştir [326]. *F. orientalis* polar ekstreleri α-amilaz üzerinde inhibe edici özelliklerinin olduğu ortaya çıkarılmıştır (IC₅₀:0.67 µg/mL).

F. divaricata ekstrelerinin antimikrobiyal etkileri çeşitli patojen bakteri ve maya suşları üzerine MİK tekniği kullanılarak araştırılmıştır. Çalışmalar sonucunda topraküstü kısımlardan hazırlanan ekstreler, kök kısımlarından hazırlananlar ile kıyaslandığında daha etkili gözükseler de genel olarak tüm numuneler zayıf etkili olarak değerlendirilmiştir (Maks: MIC, 0.312,5-2500 µg/mL). Numunelerin anti-mikrobiyal özellikleri sıralanacak olursa FHK1>FHH=FHMS>FHM (*C. albicans*), FHK1>FHM>FHH=FHMS (*C. parapsilosis*) şeklindedir. Test edilen numuneler her ne kadar zayıf etki göstermiş olsalar da literatürde anti-mikrobiyal özellikler taşıyan birçok *Ferula* türü bildirilmiştir. *F. gummosa* meyvelerinden elde edilen uçucu yağın çeşitli gram pozitif, gram negatif patojenler ve fungus suşları üzerine antimikrobiyal etkilerinin araştırıldığı çalışmada, uçucu yağın test edilen tüm suşlarda etkili olduğu ve yağın

potansiyel bir aromatik anti-mikrobiyal ajan olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir [327]. Bir diğer çalışmada ise *F. hermonis* türünden izole edilen daukan tipi seskiterpenlerin altı patojen mikroorganizma ve bir fungus suşunun üzerine anti-mikrobiyal etkileri araştırılmış ve bileşikler anti-fungal özellikler göstermese de teferidin, ferutin ve teferin bileşikler antimikrobiyal etkili görülmüştür [72].

Çalışmalar kapsamında *F. divaricata* uçucu bileşenleri topraküstü, meyve ve kök kısımları ayrı ayrı olacak şekilde kimyasal kompozisyonları araştırılmıştır. Topraküstü ve meyve uçucu yağları hidrodistilasyonla, kök uçucu bileşenleri ise mikrodistilasyon ile elde edilip içerikleri GC-MS/FID teknikleri ile aydınlatılmıştır. Topraküstü ve meyve uçucu yağ profilleri benzer içeriklerde olduğu kök uçucu bileşenlerinin ise genel profil açısından farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Meyve ve topraküstü uçucu yağında ana maddeler nonan (45.7-48.3), α -pinen (23.7-24.0), β -pinen (6.1-5.5), kamfen (4.8-4.0), mirsen (2.6-1.7) ve limonen (2.6-2.0) olarak tespit edilmiştir. Kök uçucu bileşenlerinde ana maddeler β -kubeben (20.3), dausen (11.3), γ -amorfen (8.1), germakren D (6.9), hekzanal (5.7), dauka-8,11-dien (4.1), trans- β -bergamoten (3.7) olduğu tespit edilmiştir. Uçucu yağlarda tespit edilen major bileşiklerin formülleri Şekil 6.3.'de gösterilmektedir.



Şekil 6.3. *F. divaricata* uçucu yağı ana bileşikler

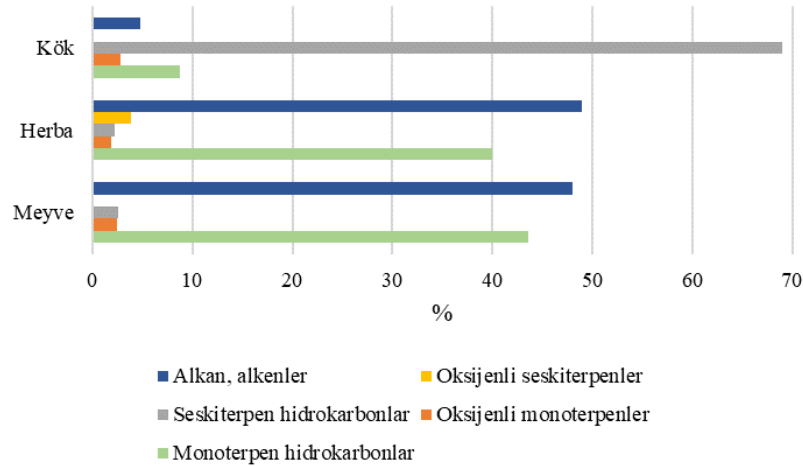
Meyve uçucu yağı içerisinde toplam numunenin %96.9'unu temsilen 56 adet bileşik tanımlanmıştır. Topraküstü uçucu yağı ise daha kompleks bir içeriğe sahip olup %97.1'i temsilen 84 adet bileşik tespit edilmiştir. Kök uçucu bileşenleri profili ise diğer iki uçucu yağdan farklı bir profile sahip olduğu ve %91.1'i temsilen 34 uçucu bileşik saptanmıştır.

Meyve ve topraküstü uçucu yağı içerisinde %45.7 ve 48.3'lük oranla en fazla bulunan alkan grubundan nonan bileşiğinin literatürde daha önce çeşitli *Ferula* türlerinde bildirilmiştir. *F. orientalis* topraküstü uçucu yağında (%16.0) [220], *F. elaeochytris* meyve uçucu yağında (%27.1) [223], *F. microlea* topraküstü uçucu yağında (%13.2) [230], nonan bileşiği bulunduğu rapor edilmiştir. Monoterpen grubundan α -pinen bileşiği *Ferula* türleri uçucu yağlarında yaygın olarak yüksek miktarlarda görülmektedir. *F. orientalis* topraküstü uçucu yağının %75.9 [217], *F. lycia* meyve uçucu yağının %59.9 [224], *F. mervynii* topraküstü uçucu yağının %48.1 [227], *F. ovina* topraküstü uçucu yağının %20.1 [231], α -pinen içerdiği bildirilmiştir. β -Pinen bileşiği de *Ferula* uçucu yağlarında birçok kez tespit edilmiştir. *F. orientalis* topraküstü uçucu yağında (%13.8) [220], *F. lycia* meyve uçucu yağında (%19.0) [224], *F. gummosa* meyve uçucu yağında (%64.9) [228] β -pinen bileşiği bulunduğu rapor edilmiştir. *F. persica* topraküstü uçucu yağının %20.5 [220], *F. ovina* topraküstü uçucu yağının %5.6 [220] kamfen içerdiği, *F. gummosa* reçine uçucu yağının %10.0 [11], *F. communis* yaprak uçucu yağının %53.5 [328], *F. glauca* çiçek uçucu yağının %13.6 [329], mirsen içerdiği ve *F. szovitsiana* sap-yaprak uçucu yağının %4.6 [330], *F. lycia* kök uçucu yağının %3.2 [224], limonen içerdiği literatürde yer almaktadır. *F. divaricata* meyve, topraküstü uçucu yağında tanımlanan alkan serisi bileşikler ve oksijensiz monoterpenler genel *Ferula* türlerin sıkça görülen bir profildir. Her iki uçucu yağın bileşiminde 61.1 alıkonma zamanında (RRI:2465) kütle spektrumu kütüphanelerinde tanımlanamayan bir bileşik tespit edilmiştir. Kullanılan NIST kütle spektrumu veritabanından bileşiğin yapısında bir benzoik asit iskeleti olduğu bilgisi edinilmiştir. Madde kolon kromatografisi tekniği ile oksijenli ve oksijensiz alt fraksiyonlara ayrılmıştır. Bir sonraki aşamada oksijenli bileşiklerin oluşturduğu alt fraksiyon preparatif gaz kromatografisi tekniği ile saflaştırılmıştır. Maddenin yapı tayini NMR spektroskopisi ölçümleri alınmıştır. NMR verileri değerlendirilmesi sonucunda bileşiğin kesin yapısı aydınlatılamamakla birlikte bileşiğin yapısında daukan tipi seskiterpenin ester bağı ile 3-4-dihidroksi benzoik asit veya 4-hidroksi benzoik asit'e bağlı olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu bileşiğin 6-(3*R*,4*R*-dihidroksibenzoil)-ferutinol (akiferidin) olduğu düşünülmektedir [331, 332].

Literatür taramalarında bu bileşiğin daha önce *Ferula* türlerinden *F. akitschkensis* [144] ve *F. soongarica* [331] 'dan izole edildiği görülmektedir. Ayrıca bileşiğin daukan fitoöstrojen etkiye sahip olduğu kaynaklarda bildirilmiştir [333].

F. divaricata kök uçucu bileşenlerinin meyve ve topraküstü uçucu yağ profillerinden oldukça farklı olduğu tespit edilmiştir. Yağ içerisinde alkanlar ve monoterpenler minör düzeyde bulunmuştur. Kök uçucu yağının ana bileşeni β -kubeben birçok türlerinde rapor edilmiştir. *F. communis* kök uçucu yağında %8.2 [329], *F. communis* yaprak uçucu yağında %6.4 [342], *F. elaeochytris* topraküstü uçucu yağında %21.3 [334] β -kubeben tespit edilmiştir. Kök uçucu yağının seskiterpenlerce zengin olduğu ve bu seskiterpenler literatürde farklı *Ferula* türleri için rapor edilmiştir.

F. divaricata'nın farklı organlarından elde edilen uçucu bileşenleri profillerini kıyaslayacak olursak meyve ve topraküstü kısımların yoğunlukla alkan ve oksijensiz monoterpenlerden oluştuğu, kök kısımlarının ise yarısından fazlasının oksijensiz seskiterpenlerden oluştuğu görülmektedir. Genel olarak tespit edilen major grupların dağılımı Şekil 6.4'te kıyaslanmıştır. Meyve ve topraküstü kısımlarda tespit edilen RRI:2465 sahip bilinmeyen maddeye kök uçucu kısımlarında rastlanmamıştır.



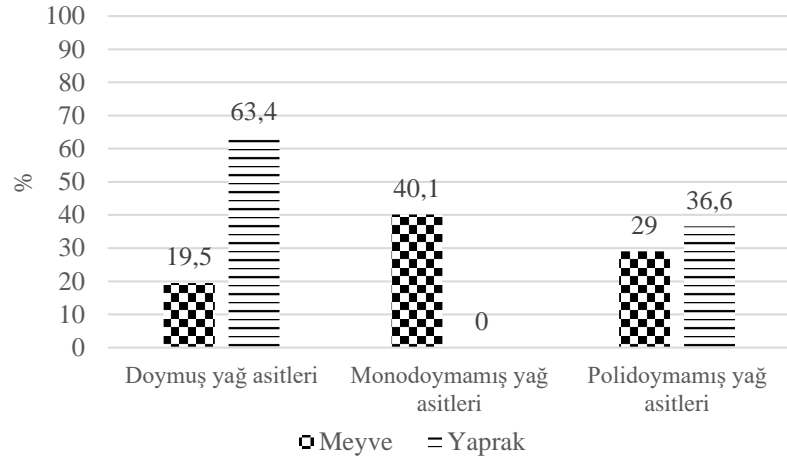
Şekil 6.4. *F. divaricata* uçucu bileşenler major grupların dağılımı

Çalışma kapsamında bitkinin uçucu bileşenleri açısından araştırmalarında enantiomerik bileşiklerin durumu da incelemeye tabi tutulmuştur. Uçucu yağların içerisinde bulunan enantiomer maddelerin analizleri GC-MS/FID tekniği ile şiral kolon

kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Enantiomerik bileşiklerin farklı formları aynı fiziksel özelliklere (kaynama noktası, erime noktası, spektroskopik özellikler) sahiptir. Ancak koku, tat, toksisite ve biyolojik aktivite özellikleri farklı olabilir. Örneğin (-) efedrinin güçlü biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilirken (+) efedrinin etkileri düşüktür. Benzer şekilde linalool'ün farklı enantiomerik formları, değişen antifungal özellikler taşıdığı bildirilmiştir [335, 336]. Bu amaçla araştırma kapsamında, major uçucu bileşiklerin enantiomer durumu incelenmiştir. Araştırmalar sonucu α -pinen ve β -pinen bileşiklerinin (*1S*)-(-) formları (%70-%87.9) (*1R*)-(+) formlarına daha baskın olduğu, limonen bileşiğinin (*4R*)-(+) formunun (*4S*)-(-) formuna göre daha fazla bulunduğu ve sabinen bileşiğinin ise uçucu yağ içerisinde (*1S,5S*)-(-) formunun bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Literatürde, *F. kuhistanica* enantiomerleri üzerine yapılan bir çalışmada (-)- α -pinen, (-)- β -pinen, (-)-sabinen ve (+)-limonen'nin bileşiklerin diğer formlarına daha baskın olduğu rapor edilmiştir [241]. *F. akitschkensis* uçucu yağı üzerine yapılan çalışmalar kapsamında yağın içerisinde (-)- α -pinen, (-)- β -pinen ve (+)-sabinen bileşiklerinin karşıt formlarına daha baskın olduğu bildirilmiştir [337]. Bir diğer çalışmada *F. ovina* uçucu yağı içerisinde bulunan α -pinen bileşiğinin neredeyse rasemat halde bulunduğu, β -pinen bileşiğinin ise (+) formunun baskın olduğu açığa çıkarılmıştır [338].

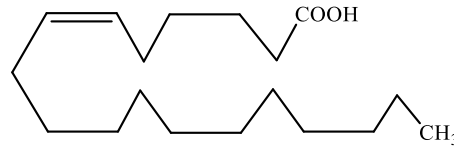
F. divaricata meyve ve yaprak lipit fraksiyonunun kimyasal bileşimleri mikroekstraksiyon işleminden sonra türevlendirilerek gaz kromatografik teknikle analiz edilmiştir. **Çizelge 5.7.-5.8.**'de görüldüğü üzere meyve ve yaprakların yağ asitleri profili oldukça farklıdır. *F. divaricata* meyve yağının yarısından fazlası doymamış yağ asitlerinden (%40.1 ve %29.0) oluşup başlıca C18:1 petroselinik (%32.1) ve oleik (%8.0), C18:2 linoleik (%29.0) asitleri tespit edilmiştir. Doymuş yağ asitleri grubundan (%19.5) başlıca C16:0 palmitik (%11.4) asit tespit edilmiştir. *F. divaricata* yaprak sabit yağının yarısından fazlası doymuş yağ asitlerinden (%63.4) oluşmuş olup nonadekanoik (%39.3) ve palmitik (%24.1) asitleri ile temsil edilmiştir. Çoklu doymamış yağ asitleri %36.6 grubundan 18:3 α -linolenik (%21.5) ve 18:2 linoleik (%15.1) asitleri saptanmıştır. Meyve ve yaprak sabit yağ asitleri gruplarının dağılımına bakıldığında meyvenin doymamış asitlerle zengin olduğu, yaprağın ise doymamış asitlerce zengin olduğu **Şekil 6.5.**'te görülmektedir. Dikkati çeken durum ise, meyvede yüksek miktarda 18:1 petroselinik asitin (%32.1) bulunmasıdır. Daha önce *F. lapidosa* Eug. Korov., *F. ceratophylla* Regel

& Schmalh., *F. gummosa* Boiss ve *F. tschimganica* Lipsky ex Korovin meyve yağlarında da bu bileşik yüksek oranda rapor edilmiştir [235, 339, 340].



Şekil 6.5. *F. divaricata* sabit yağ asitleri gruplarının dağılımı

Bilindiği üzere, petroselinik asit ((*Z*)-18:1 ω 12 asidi) esas olarak Apiaceae meyvelerinde sıkça görülmektedir. Ancak diğer familyalarda nadiren görülmektedir. Petroselinik asit 9. pozisyon yerine 6. konumunda bulunan çifte bağı ile oleik asidin konumsal bir izomerini temsil eder (Şekil 6.6.), bu da onu kimya endüstrisi için ilginç bir yapı malzemesi yapar. Petroselinik asidin oksidatif bölünmesi [341], endüstriyel olarak ilginç bileşiklere yol açar, çünkü bu hem ticari bir yüzey aktif madde olan laurik asidi oluşturur; ve naylon 66 için bir öncü olan adipik asit kaynağıdır. Çifte bağı bu pozisyonu oktadekenoik asitler arasında oldukça nadir bir özellik olduğundan, türevlendirilmesi bazı benzersiz ve potansiyel olarak ilginç oleo-kimyasalların sentezine neden olabilir.



Şekil 6.6. Petroselinik asit

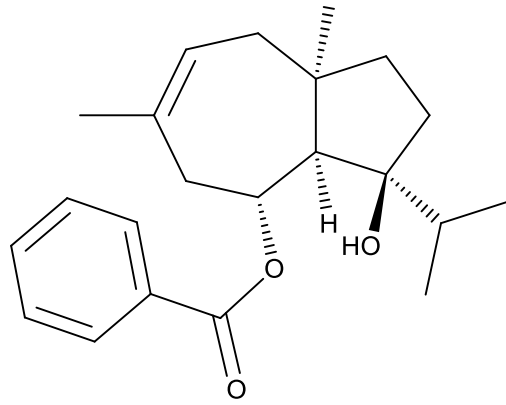
F. tschimganica meyvelerinde nötr ve polar lipitlerini çoğunlukla 18:1 ve 18:2 doymamış yağ asitleri oluşturmaktadır. Yüksek oranda (>%60) tespit edilen 18:1 ω 12 asit bu türün lipit bileşiminin bir özelliğidir [340]. *F. kuhistanica* Korovin (syn. *F.*

jaeschkeana auct. Non Vatke) lipitlerinin yüksek oranda hegzadeka-7Z,10Z,13Z-trienoik asit içermesi bu türün 16:3 bitki grubuna ait olduğunu doğrulamıştır. *F. communis* meyve yağının yarısından fazlası monodoymamış yağ asitlerden oluşmaktadır, başlıca C18:1 oleik (%59.1) asit taşımaktadır. Doymuş yağ asitler sekmesi (%36,9) başlıca C17:0 heptadekanoik (%22.4) ve C16:0 palmitik (%7.2) asitlerden oluşmuştur [342]. Ancak, yaprak lipid bileşimi oldukça farklı olup polidoymamış yağ asitlerince zengindir (%36.1), başlıca C18:3n3 α -linolenik (%13.1), C18:4 α -parinarik (%11.8), C18:2 linoleik (%10.1) asitleri taşımaktadır. Monodoymamış asitlerden C18:1 oleik (%26.8), C17:1 heptadekanoik (%8.2) ve erusik (%2.1) asit bulunmuştur. Doymuş yağ asitleri yaprakta C16:0 palmitik (%12.6) ve C15:0 pentadekanoik (%6.7) ve stearik (%2.0) asitlerle temsil edilmektedir. *F. gummosa* sabit yağının %13.0'ü doymuş, %55.6'sı monodoymamış ve %31.3'i polidoymamış yağ asitlerinden oluştuğu tespit edilmiştir. Sabit yağdaki ana bileşenlerin petroselinik (%34.9), linoleik (%30.8) ve oleik (%12.5) asitleri olduğu saptanmıştır [339]. *Ferula* meyvelerinin sabit yağların yüksek doymamışlık oranı ve petroselinik asit içeriğinden dolayı hem yenilenebilir hem de farmasötik ve oleo kimya endüstrisi için önemli potansiyeli mevcuttur.

F. divaricata üzerine yapılan fitokimyasal aydınlatma çalışmaları kapsamında gerçekleştirilen bir araştırma bitkinin yağda çözünen vitaminler profili olmuştur. Bu amaçla bitkinin farklı kısımlarından elde edilen ekstratlar UPC² tekniği kullanılarak incelenmiştir. Bitkinin yapraklarının K₁, E ve A vitamini pre-kursörü olan β -karoten (3.8, 45.9, 31.9 μ g/g) içerdiği, meyvelerin E vitamini (34.5 μ g/g) ve eser miktarda β -karoten içerdiği saptanmış olup kök kısımlarında ise sadece eser miktarda β -karoten tespit edilmiştir. Yapılan literatür taraması sonucu *Ferula* türlerinde yağda çözünün vitamin profili üzerine yapılan çok fazla bildiriye rastlanmamıştır. *F. hermonis* bitkisi ile gerçekleştirilen bir çalışmada bitkinin vitamin E açısından zengin olduğu (5.1 mg/g) rapor edilmiştir. *F. divaricata* yağda çözünen vitamin profili ilk defa aydınlatılmıştır.

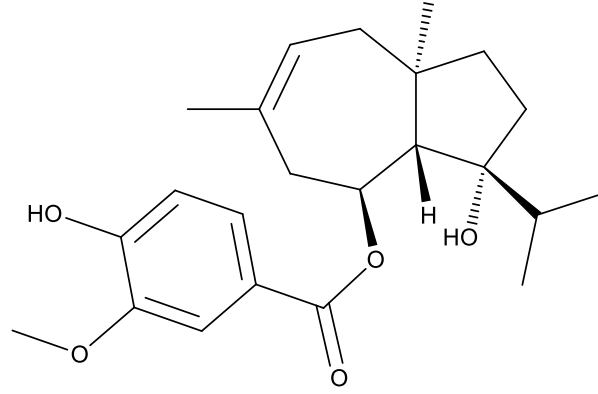
Araştırmalar kapsamında biyolojik aktivite yönlendirmeli olarak gerçekleştirilen izolasyon çalışmaları sonucunda *F. divaricata* kök kısımlarından elde edilen sulu metanol ekstresi (FKMS) içerisinden izole edilen 6 adet daukan tipi seskiterpen esteri ve 7 adet hidroksisinnamik asit türevi maddenin tanımlamaları gerçekleştirilmiştir. FKMS kodlu ekstreten elde edilen teferidin, teferin, ferutin, ferutin, ferutidin ve jaeschkeanol anjelat bileşikleri *Ferula* türlerinde yaygın olarak görülen seskiterpen esterlerindedir.

Teferidin bileşiği (**Şekil 6.7.**) ilk defa *F. tenuisecta* meyvelerinden izole edilmiştir [343], daha sonra *F. sinaica* [104], *F. harmonis* [344], *F. elaeochrytris* [34] bitkilerinde de rapor edilmiştir. Ayrıca bileşik biyolojik aktivite çalışmalarına da konu olmuştur. Teferidin'in farklı funguslar üzerine etkilerinin değerlendirildiği çalışmada birçok fungus suşuna karşı anti-fungal etki gösterdiği kanıtlanmıştır [344]. Bir başka çalışmada ise, bileşiğin K562R hücre hattına karşı sitotoksik etki gösterdiği Alkhatip vd. tarafından bildirilmiştir [345].



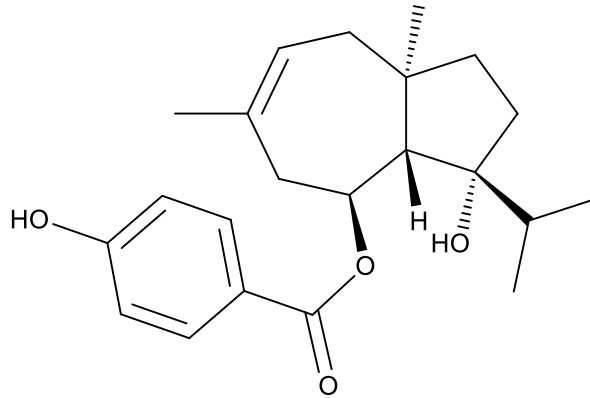
Şekil 6.7. Teferidin

Teferin bileşiği (**Şekil 6.8.**) ilk defa *F. tenuisecta* köklerinde rapor edilmiştir [346]. *F. kuhistanca* [98], *F. jaeschkeana* [116], *F. orientalis* [126], *F. communis* [128] bitkilerinde de teferin bileşiğinin tespit edildiği literatür kayıtlarında bulunmaktadır. Bileşiğin biyolojik aktivite özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada anti-inflamatuvar etkili olduğu rapor edilmiştir [258]. Bir diğer çalışmada bileşiğin yapısındaki 4'-hidroksi grubunun bulunması kalsiyum iyonlarının mobilizasyonu ve anti-apoptotik etki için kilit rol oynadığı bildirilmiştir [347]. Nazrullaev vd. Teferin bileşiğinin österojen aktivitesi üzerinde etkili olduğunu rapor etmişlerdir [348].



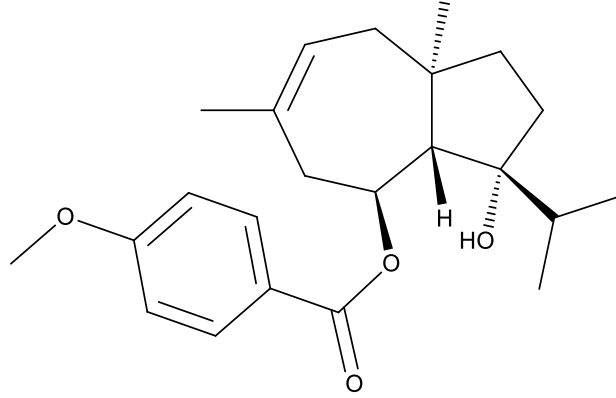
Şekil 6.8. Teferin

Literatürde ferutin (Şekil 6.9.) bileşiğinin çeşitli *Ferula* türlerinde tespit edildiği bildirilmiştir. *F. kuhistanica* [95], *F. lancerottensis* [101], *F. sinaica* [104], *F. hermonis* [109], *F. rigidula* [38], *F. jaeschkeana* [116], *F. orientalis* [126], *F. communis* [128], *F. soongarica* [135], *F. pallida* [112], *F. tenuisecta* [143], *F. akitschkensis* [144] türlerinin çeşitli kısımlarından ferutin bileşiğinin elde edildiği rapor edilmiştir. Ayrıca, bileşik bilimsel araştırmalarda farklı biyolojik aktiviteler göstermiştir. Çeşitli terpenoidlerin araştırıldığı bir çalışmada ferutin bileşiğinin fitoösterojen etkisinin bulunduğu bildirilmiştir [349]. Sıçanların kullanıldığı *in-vivo* çalışmada bileşiğin nitrikoksit sentezini ve fosfoinositit yıkımını arttırdığı, dolayısıyla afrodisyak etki gösterdiği rapor edilmiştir [350]. Ayrıca bileşiğin anti-proliferatif etkili olduğu da bildirilmiştir [268]. Ek olarak, piyasada ferutin ve ferutin bileşiklerinin kombinasyonunda hazırlanan bir preparat (Tefestrol) österojenik etki göstermiştir [348].



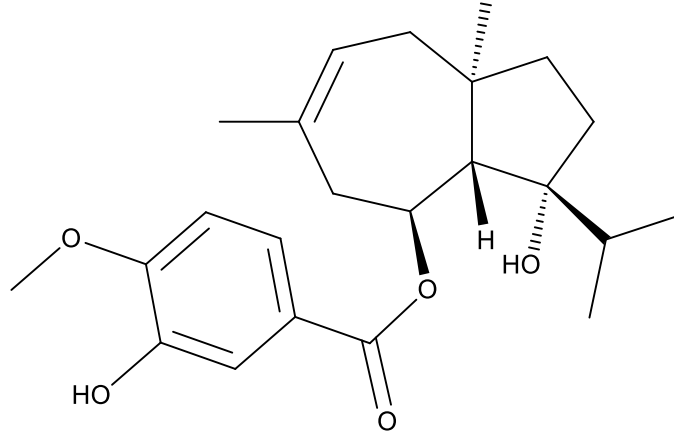
Şekil 6.9. Ferutin

Ferutidin (Şekil 6.10.) bileşiği ilk defa *F. kuhistanica* köklerinden izole edilerek tanımlanmıştır [351]. Daha sonra *F. sinaica* [352], *F. arrigonii* ve *F. elaeochytris* [34] köklerinde de tespit edilmiştir [353]. Literatürde ferutidin bileşiği üzerine yapılan biyolojik aktivite çalışmaları da bulunmaktadır. Bileşiğin anti-proliferatif etkisinin araştırıldığı bir çalışmada insan kolon kanseri hücre hattının çoğalmasını belirli ölçülerde engellediği bildirilmiştir [268]. Bir diğer çalışmada çeşitli fungus türlerine karşı anti-fungal özellikleri olduğu rapor edilmiştir [354]. Bileşiğin metil türevlerinin iyonoforetik etkili olduğu bildirilmiştir [355].



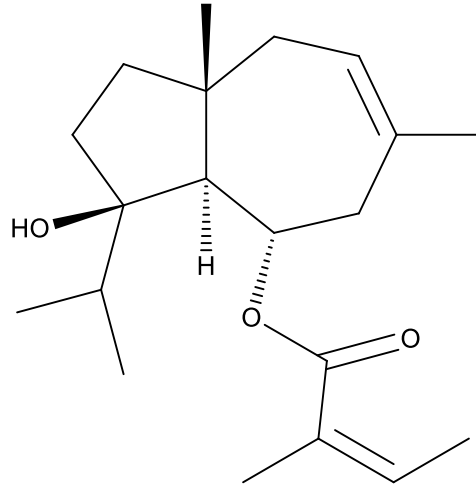
Şekil 6.10. Ferutidin

Literatür kayıtlarında ferutin (Şekil 6.11.) bileşiğinin birçok *Ferula* türlerinde tespit edildiği görülmektedir. Bileşik *F. kuhistanica* [98], *F. jaeschkeana* [117], *F. soongarica* [137], *F. tatarica* [138], *F. pallida* [112], *F. tenuisecta* [143], *F. akitschkensis* [144] türlerinde rapor edilmiştir. Ferutin bileşiğinin österojenik aktivite özellikleri olduğu rapor edilmiştir [356]. Ayrıca bileşiğin MCF7 hücre hattına sitotoksik etki gösterdiği ve insan osteoblastik hücreleri üzerine proliferasyonu arttırdığı ve farklılaştırdığı bildirilmiştir [357].



Şekil 6.11. Ferutin

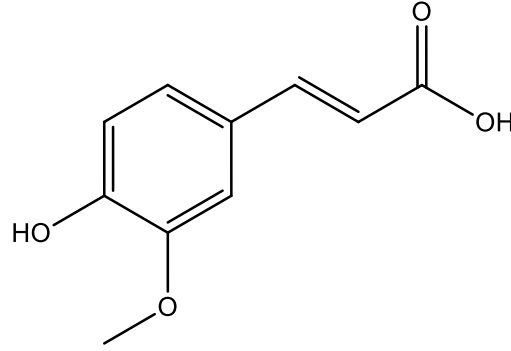
Jaeschkeanadiol anjelat (Şekil 6.12.) bileşiği ilk kez *F. elaeochytris* türünden izole edilip tanımlanmıştır [34]. Daha sonra bileşik diğer *Ferula* türlerinde de rapor edilmiştir. *F. hermonis* köklerinde [358], *F. linkii* topraküstü kısımlarında [359] bulunduğu tespit edilmiştir. Bileşiğin test edilen 2 fungusa karşı orta seviyede anti-fungal etki gösterdiği literatürde bildirilmiştir [358].



Şekil 6.12. Jaeschkeanadiol anjelat

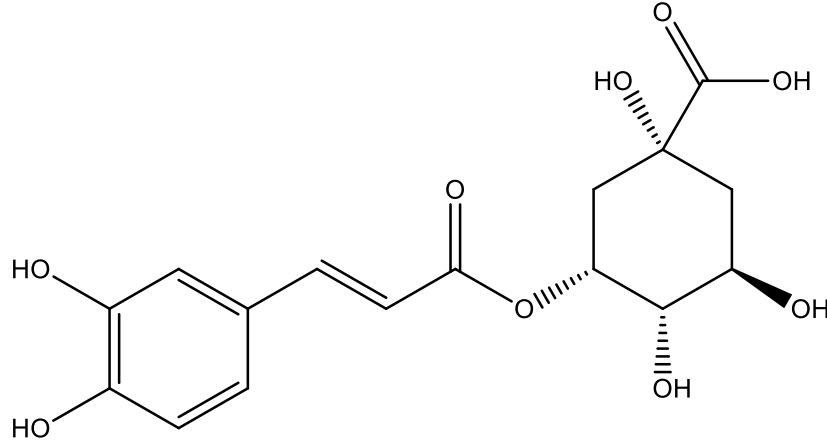
Literatürde birçok bitki türünde tanımlanan ferulik asit (Şekil 6.13.) bileşiği ilk kez *F. assafoetida* reçinesinden elde edildiği bildirilmiştir [360]. *F. sinkiangensis* ve *F. fukanensis* türleri üzerine yapılan çalışmalarda, bitkiler kültüre alındığında, doğadan toplanan bireylere kıyasla daha yüksek miktarlarda ferulik asit içerdiği rapor edilmiştir [361]. Bir diğer çalışmada *F. sinkiangensis* türünün çeşitli kısımlarının ferulik asit bileşiği

içerdiği bildirilmiştir [362]. *F. halophila*'nın topraküstü kısımlarından hazırlanan kloroformlu ekstresinde de ferulik asit tespit edilmiştir [326]. Ferulik asitin bilinen en güçlü aktivitesi antioksidan özellikleridir. Yapısında bulunan fenolik çekirdek ve yan zinciri kolayca serbest radikalleri stabil haline getirebilmektedir. Aynı zamanda bu özelliği reaktif oksijen türlerinin oluşmasını engelleyerek DNA ve lipitleri oksidasyona karşı korumaktadır [363]. Bu özellikleri ile ferulik asit oksidatif stres ve metabolik bozukluklardan kaynaklanan birçok rahatsızlığın giderilmesinde rol oynayabilir, Alzheimer hastalığı [364, 365], diyabet [366, 367], kanser [368, 369], hipertansiyon [370] ve ateroskleroz [371].



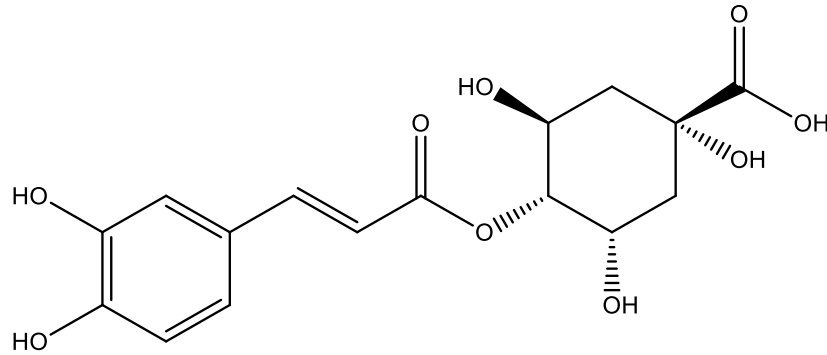
Şekil 6.13. Ferulik asit

Literatürde 5-*O*-kafeoilkinik (Şekil 6.14.)diğer adıyla neoklorojenik asit *F. lutea* çiçeklerinden izole edildiği bildirilmektedir [79]. *F. elaeochytris* köklerinden hazırlanan kloroformlu ekstreden de neoklorojenik asit izole edilip tanımlandığı bildirilmiştir [345]. Bir başka çalışmada ise *Ferula sinkiangensis* meyvelerinde bu bileşiğe rastlanmış ve izole edilerek tanımlanmıştır [372]. Neoklorojenik asit üzerine yapılan biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda bileşiğin inflamasyon engelleyici özelliklerinin bulunduğu [373] lipid metabolizmasını düzenlediği [374], cilt bozukluklarının (renklenme) giderilmesi açısından etkili olduğu rapor edilmiştir [375].



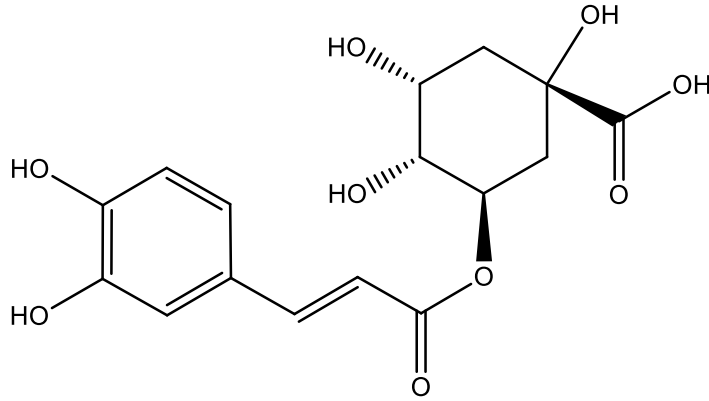
Şekil 6.14. 5-O-Kafeoilkinik asit

Literatürde 4-O-klorojenik asit (kriptoklorojenik asit)'in (Şekil 6.15.) *Ferula* türlerinde tespit edildiği herhangi bir bildiriye rastlanmamıştır. Ancak Apiaceae familya üyelerinde bu bileşik rapor edilmiştir. *Foeniculum vulgare* [376], *Bupleurum chinense* [377] ve *Pimpinella thellungiana* [378] türlerinin topraküstü kısımlarında, *Peucedanum japonicum* yapraklarında [379] kriptoklorojenik asit tespit edildiği literatür kaynaklarında yer almaktadır. Bileşiğin biyolojik aktivitesi yönünden değerlendirilen çalışmalar sonucu, neoklorojenik asitin inflamasyon önleyici ve oksidatif stresi azaltıcı etkileri bildirilmiştir [380]. Bir başka çalışmada ise bileşiğin anti-kanser özellikler taşıdığı ve orta seviyede anti-fungus etki gösterdiği rapor edilmiştir [381]. Ayrıca kriptoklorojenik asitin pankreas β -hücrelerinin fonksiyonlarını koruyarak anti-diyabetik etkiden sorumlu bileşik olduğu bildirilmiştir [382].



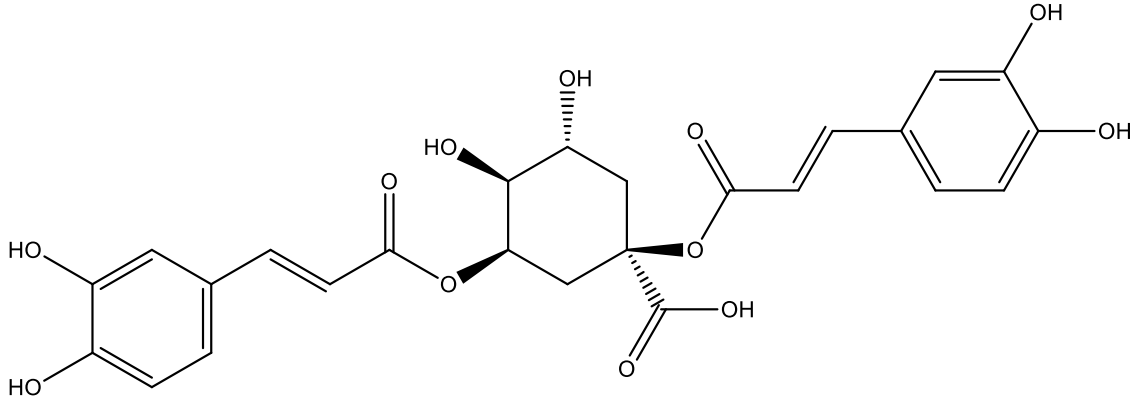
Şekil 6.15. 4-O-Kafeoilkinik asit

F. divaricata türünde tanımlanan bir diğer bileşik 3-*O*-kafeoilkinik asit (klorojenik asit) (Şekil 6.16.) daha önce *Ferula* türlerinde rapor edilmiştir. *F. persica* topraküstü kısımlarından elde edilen ekstre içerisinde klorojenik asit tespit edilmiştir [383]. *F. ammoniacum* topraküstü kısımlarından hidroalkolik ekstrenin klorojenik asit içerdiği rapor edilmiştir [384]. *Ferula heuffelii* türünün metanollü ekstresinin sıvı kromatografisi ile aydınlatıldığı çalışma kapsamında ana bileşik olarak klorojenik asit saptanmıştır [385]. Bir diğer çalışmada ise bu bileşik *F. sinkiangensis* meyvelerinden izole edilip tanımlanmıştır [372]. Klorojenik asitin biyolojik aktivite özellikleri açısından araştırmalar sonucu, bileşiğin anti-diyabetik [386, 387], antioksidan ve inflamasyon önleyici [388], anti-hipertansif [389] ve anti-mikrobiyal özelliklere [390] sahip olduğu bildirilmiştir.



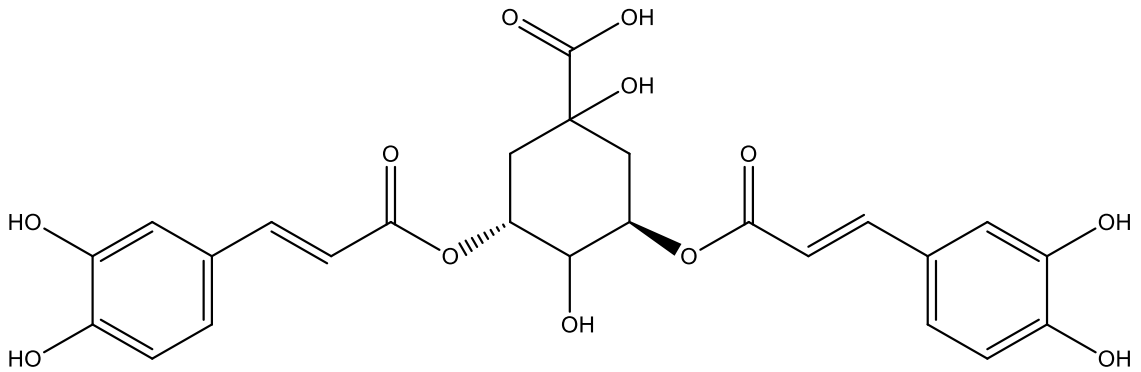
Şekil 6.16. 3-*O*-Kafeoilkinik asit

Literatürde 1,5-dikafeoilkinik asit bileşiğinin (Şekil 6.17.) daha önce *F. elaeochytris* köklerinde tespit edildiği bildirilmiştir [345]. Her ne kadar bu bileşiğin diğer *Ferula* türlerinde tespit edildiğine dair literatürde başka kayıt olmasa da Apiaceae familyasında birçok türde 1,5-kafeoilkinik asit bildirilmiştir. *Melanoselinum decipiens* ve *Monizia edulis* yapraklarında ana madde olarak bu bileşik rapor edilmiştir [391]. Bir diğer çalışmada *Dorema ammoniacum* köklerinden 1,5-dikafeoilkinik asit izole edilip tanımlanmıştır [392]. *Foeniculum vulgare* saplarından hazırlanan su ve metanol ekstrelerinin de 1,5-dikafeoilkinik asit içerdiği tespit edilmiştir [393]. Literatürde bileşiğin antioksidan [394], nöroprotektif [395], anti-diyabetik [392] etkileri yapılan bilimsel çalışmalar ile kanıtlanmıştır.



Şekil 6.17. 1,5-Dikafeoilkinik asit

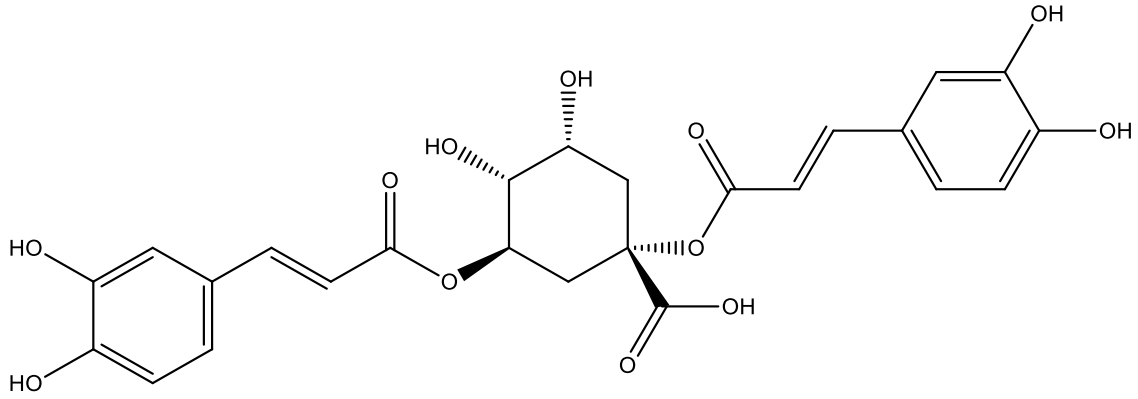
Literatürde *F. longipes* topraküstü kısımlarının metanollü ekstresi içerisinde 3,5-dikafeoilkinik asit bileşiği (Şekil 6.18.) tanımlanmıştır [78]. *Ferula heuffelii* kök kısımlarında [385] ayrıca *F. lutea* çiçeklerinde [79] bu bileşik rapor edilmiştir. Dikafeoilkinik asit türevlerinin pankreatik β -hücreleri üzerinden anti-diyabetik etkilerinin kıyaslandığı araştırmada 3,5-dikafeoilkinik asit izomerinin en etkili bileşik olduğu bildirilmiştir [396]. Bir başka çalışmada bileşiğin oksidatif stres kaynaklı nörodejeneratif rahatsızlıkların giderilmesinde potansiyeli olduğu rapor edilmiştir [397]. 3,5-Dikafeoilkinik asit bileşiğinin anti-alerjik özellikleri 5-lipoksijenaz enzimi üzerinden değerlendirilmiş olup, bileşik zayıf da olsa etkili olarak bulunmuştur [398].



Şekil 6.18. 3,5-Dikafeoilkinik asit

Kaynaklarda 1,3-dikafeoilkinik asit (Şekil 6.19.) *F. caspica* ve *F. halophila* topraküstü kısımlardan hazırlanan ekstrelerde tespit edilmiştir [324]. Bileşiğin antioksidan aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir [399]. Bir diğer araştırmada 1,3-

dikafoilklinik asitin MT-2 hücre kültüründe HIV-1 replikasyonunu engelleyici özellikleri olduğu bildirilmiştir [400].



Şekil 6.19. 1,3-Dikafoilklinik asit

F. divaricata ekstreleri üzerinde gerçekleştirilen aktivite güdümlü fraksiyonlama çalışmanın sonucunda antioksidan aktiviteden sorumlu bileşikler olarak fenolik asit türevleri bulunmuştur. Bileşiklerin yapılarında bulunan aromatik halka ve bağlı serbest OH grupları antioksidan aktivite sonuçları ile örtüşmektedir [401, 402].

Bu tez kapsamında endemik bir tür olan *Ferula divaricata* üzerinde kapsamlı fitokimyasal araştırmalar ve biyolojik aktivite değerlendirmeleri gerçekleştirilmiştir. Fitokimyasal araştırmalar kapsamında, gaz kromatografisi-kütle spektrometresi, ultra performans birleşim kromatografisi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi-kütle spektroskopisi, yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi, NMR spektroskopisi tekniklerinden faydalanılmıştır. Bitkinin farklı kısımlarının (meyve, topraküstü, kök) uçucu yağ ve uçucu bileşenleri, uçucu yağ içerisinde bulunan enantiomerik bileşiklerin durumu, meyve ve yaprak sabit yağ asitleri, yağda çözünen vitamin profili aydınlatılmıştır. Topraküstü ve meyve kısımlarının uçucu yağlarında nonan ve α -pinen, kök uçucu bileşenlerinde ise β -kubeben, γ -amorfen ve germakren D major bileşikler olarak tespit edilmiştir. Yaprak lipitleri doymuş yağ asitlerince zengin, meyve lipitleri ise mono ve çoklu doymamış yağ asitlerince (petroselinik, oleik, linoleik) zengin olduğu ortaya çıkarılmıştır. Vitamin analizleri sonucunda yaprak ve meyvelerde E vitamini saptanmıştır. Ayrıca yaprak kısımlarında β -karoten ve K₁ vitaminlerine de rastlanmıştır. Bitkinin farklı kısımlarından değişen polaritelerde çözücüler kullanılarak hazırlanan

ekstrelerin antioksidan, anti-asetilkolinesteraz ve anti- α -amilaz aktiviteleri taranmıştır. Biyolojik aktivite taramaları sonucunda, kök kısımlarının %60 sulu metanol ekstresinin etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca uçucu yağın AChE enzimi üzerinde etki gösterdiği görülmüştür. Antioksidan ve anti-AChE aktivite testlerinde potansiyel gösteren kök sulu metanol ekstresi aktivite güdümlü olarak fraksiyonlanmıştır. Fraksiyonlama çalışmaları sonucunda daukan tipi seskiterpenler: teferidin, teferin, ferutin, ferutidin, ferutin, jaeschkeadiol anjelat, fenolik asitler: ferulik asit, 5-*O*-kafeoilkinik asit, 4-*O*-kafeoilkinik asit, 3-*O*-kafeoilkinik asit, 1,5-dikafeoilkinik asit, 3,5-dikafeoilkinik asit tanımlanmıştır. Bunun yanı sıra aktif olan ekstreten yapının 1,3-dikafeoilkinik olduğu düşünülen ancak kütle spektrumundan kesin yapısı tespit edilemeyen bir kinik asit türevi izole edilmiştir. Antioksidan güdümlü olarak başlanan fraksiyonlama çalışmaları sonucunda elde edilen fraksiyonda yoğunlukla fenolik asit türevleri tanımlanmıştır. Elde edilen bileşiklerin antioksidan aktiviteden sorumlu olduğu görülmüştür. Ayrıca meyve ve topraküstü uçucu yağında tespit edilen 1 adet bileşik saflaştırılmıştır. İzole edilen bileşiğin yapısı tam olarak aydınlatılamasa da 6-*O*-(3',4'-dihidroksibenzoil) ferutinol olduğu düşünülmektedir. Elde edilen bileşikler *Ferula* türlerinde daha önce rapor edilmiştir. 4-*O*-kafeoilkinik asit *Ferula* cinsi için ilk kez rapor edilmiştir. Bu araştırmada *F. divaricata* türü ilk kez fitokimyasal incelemeye tabi tutularak uçucu ve uçucu olmayan sekonder metabolitleri aydınlatılmıştır. Ayrıca bitkinin farklı kısımlarının biyolojik aktiviteleri ilk kez değerlendirilmiştir. Elde edilen bileşiklerin literatürde önemli biyolojik aktivite potansiyellerine sahip olduğu görülmüştür. Bu açıdan *F. divaricata* bitkisinin önemli sekonder metabolitlerin kaynağı olduğu kanıtlanmıştır. Bu bileşikler gıda, parfümeri, kozmetik, ilaç ve kimya sanayiinde değerlendirilme potansiyeline sahiptir. Araştırmalar sonucu *F. divaricata*'nın geniş bir yelpazede fitokimyasallarca zengin olduğu ve bitkinin sekonder metabolitlerinin yeni araştırma projeleri ile devam edilmesi önem kazanmıştır.

KAYNAKÇA

- [1] Mann, J. (2000). *Murder, magic, and medicine*. Revizyon. New York: Oxford University Press, 256.
- [2] Tang, W. ve Eisenbrand, G. (1992). *Chinese drugs of plant origin : chemistry, pharmacology, and use in traditional and modern medicine*. Berlin ; New York: Springer-Verlag, 1056.
- [3] Cragg, G. M. ve Newman, D. J. (2013). Natural products: a continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1830 (6), 3670-95.
- [4] Farnsworth, N. R., Akerele, O., Bingel, A. S., Soejarto, D. D., Guo, Z. (1985). Medicinal plants in therapy. *Bull World Health Organ*, 63 (6), 965-81.
- [5] Ji, H. F., Li, X. J. ve Zhang, H. Y. (2009). Natural products and drug discovery: Can thousands of years of ancient medical knowledge lead us to new and powerful drug combinations in the fight against cancer and dementia? *EMBO Reports*, 10 (3), 194-200.
- [6] Mohammadhosseini, M. (2016). A Comprehensive Review on new methods for processing, separation and identification of the essential oils. *Islamic Azad University of Shahrood Press, Shahrood, Iran*, 61-73.
- [7] Miyazawa, N., Nakanishi, A., Tomita, N., Ohkubo, Y., Maeda, T., Fujita, A. (2009). Novel key aroma components of galbanum oil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57 (4), 1433-1439.
- [8] Bashir, S., Alam, M., Ahmad, B., Aman, A., Ali, J. (2013). Screening of *Ferula narthex* Boiss. crude methanolic extract for analgesic, gastrointestinal motility and insecticidal activity. *Middle-East Journal of Scientific Research*, 14, 471-475.
- [9] Mohammadhosseini, M., Venditti, A., Sarker, S. D., Nahar, L., Akbarzadeh, A. (2019). The genus *Ferula*: ethnobotany, phytochemistry and bioactivities—A review. *Industrial Crops and Products*, 129, 350-394.
- [10] Amiri, H. (2014). Chemical composition and antioxidant activity of essential oil and methanolic extracts of *Ferula microcolea* (Boiss.) Boiss (Apiaceae). *International Journal of Food Properties*, 17 (4), 722-730.
- [11] Sadraei, H., Asghari, G., Hajhashemi, V., Kolagar, A., Ebrahimi, M. (2001). Spasmolytic activity of essential oil and various extracts of *Ferula gummosa* Boiss. on ileum contractions. *Phytomedicine*, 8 (5), 370-376.

- [12] Afifi, F. ve Abu-Irmaileh, B. (2000). Herbal medicine in Jordan with special emphasis on less commonly used medicinal herbs. *Journal of Ethnopharmacology*, 72 (1-2), 101-110.
- [13] Zhang, H. ve HU, J. (1986). Anti-inflammatory and immunopharmacological effect of Xinjiang *Ferula* oil. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 12.
- [14] Yang, J. R., An, Z., Li, Z. H., Jing, S., Qina, H. L. (2006). Sesquiterpene coumarins from the roots of *Ferula sinkiangensis* and *Ferula teterrima*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 54 (11), 1595-1598.
- [15] Yang, L., Zhao, H., Yao, G., Cai, Z., Wang, J. (2007). The preliminary study of antibacterial effect of five kinds of bacteria of *Ferula sinkiangensis*. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 33, 53-54.
- [16] Li, G., Li, X., Cao, L., Shen, L., Zhu, J., Zhang, J., Wang, J., Zhang, L., Si, J. (2014). Steroidal esters from *Ferula sinkiangensis*. *Fitoterapia*, 97, 247-252.
- [17] Zhang, H., Lu, J., Zhou, L., Jiang, L., Zhou, M. (2015). Antioxidant and antitumor effects of *Ferula sinkiangensis* KM Shen. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8 (11), 20845.
- [18] Xing, Y., Li, N., Zhou, D., Chen, G., Jiao, K., Wang, W., Si, Y., Hou, Y. (2017). Sesquiterpene coumarins from *Ferula sinkiangensis* act as neuroinflammation inhibitors. *Planta Medica*, 83 (1-2), 135-142.
- [19] Li, G. Z., Wang, J. C., Li, X. J., Cao, L., Gao, L., Lv, N., Si, J. Y. (2016). An unusual sesquiterpene coumarin from the seeds of *Ferula sinkiangensis*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 18 (9), 891-896.
- [20] Al-Khalil, S., Aqel, M., Afifi, F., Al-Eisawi, D. (1990). Effects of an aqueous extract of *Ferula ovina* on rabbit and guinea pig smooth muscle. *Journal of Ethnopharmacology*, 30 (1), 35-42.
- [21] Aqel, M., Al-Khalil, S. ve Afifi, F. (1992). The relaxing effect of *Ferula ovina* extract on uterine smooth muscle of rat and guinea pig. *International Journal of Pharmacognosy*, 30 (1), 76-80.
- [22] Radulović, N. S., Zlatković, D. B., Randjelović, P. J., Stojanović, N. M., Novaković, S. B., Akhlaghi, H. (2013). Chemistry of spices: bornyl 4-methoxybenzoate from *Ferula ovina* (Boiss.) Boiss.(Apiaceae) induces hyperalgesia in mice. *Food & Function*, 4 (12), 1751-1758.

- [23] Motai, T. ve Kitanaka, S. (2005). Sesquiterpene chromones from *Ferula fukanensis* and their nitric oxide production inhibitory effects. *Journal of Natural Products*, 68 (12), 1732-1735.
- [24] Lahazi, V., Taheri, G. ve Jafarisani, M. (2015). Antioxidant enzymes activity of *Ferula flabelliloba* and *Ferula diversivitata* extracts/*Ferula flabelliloba* ve *Ferula diversivitata* ekstraktlarının antioksidan enzim aktiviteleri. *Turkish Journal of Biochemistry*, 40 (4), 310-315.
- [25] Saghravanian, J., Fereidoni, M. ve Asadollahi, A. (2016). Effects of hydroalcoholic extract of *Ferula szowitsiana* on pain in rats. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 26 (139), 203-208.
- [26] Esmaeili, S., Naghibi, F., Mosaddegh, M., Sahranavard, S., Ghafari, S., Abdullah, N. R. (2009). Screening of antiplasmodial properties among some traditionally used Iranian plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 121 (3), 400-404.
- [27] Benchabane, O., Hazzit, M., Baaliouamer, A., Mouhouche, F. (2012). Analysis and antioxidant activity of the essential oils of *Ferula vesceritensis* Coss. et Dur. and *Thymus munbyanus* Desf. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 15 (5), 774-781.
- [28] Labeled-Zouad, I., Labeled, A., Laggoune, S., Zahia, S., Kabouche, A., Kabouche, Z. (2015). Chemical compositions and antibacterial activity of four essential oils from *Ferula vesceritensis* Coss. & Dur. against clinical isolated and food-borne pathogens. *Records of Natural Products*, 9 (4), 518.
- [29] Al-Said, M. S., Sattar, E. A., El-Feraly, F. S., Nahrstedt, A., Coen, M. (1996). New sulfides from *Ferula rutabensis*. *International Journal of Pharmacognosy*, 34 (3), 189-193.
- [30] Nazhimitdinova, N. N. ve Saidkhodzhaev, A. I. (1993). Complex esters of *Ferula soongorica* terpenoids. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 29 (6), 900-901.
- [31] Khalilova, É. K. ve Saidkhodzhaev, A. (1998). Terpenoid coumarins of *Ferula sumbul*. *Chemistry of Natural Compounds*, 34 (4), 506-507.
- [32] Saidkhodzhaev, A. ve Mamatkhanov, A. (1995). Terpenoids of plants of the *Ferula* genus. *Chemistry of Natural Compounds*, 31 (6), 645-656.
- [33] Díaz, J. G., Fraga, B. M., González, A. G., González, P., Hernandez, M. G., Miranda, J. M. (1984). Triterpenes from *Ferula linkii*. *Phytochemistry*, 23 (7), 1471-1473.

- [34] Miski, M., Ulubelen, A. ve Mabry, T. J. (1983). Six sesquiterpene alcohol esters from *Ferula elaeochytris*. *Phytochemistry*, 22 (10), 2231-2233.
- [35] Miski, M., Ulubelen, A., Mabry, T. J., Watson, W. H., Vickovic, I., Holub, M. (1984). A new sesquiterpene ester from *Ferula tingitana*. *Tetrahedron*, 40 (24), 5197-5201.
- [36] Razdan, T. K., Qadri, B., Qurishi, M. A., Khuroo, M. A., Kachroo, P. K. (1989). Sesquiterpene esters and sesquiterpene-coumarin ethers from *Ferula jaeskeana*. *Phytochemistry*, 28 (12), 3389-3393.
- [37] Garg, S., Gupta, M. ve Kumar, S. (1999). Isocarotane esters from *Ferula jaeschkeana*. *ChemInform*, 30 (44).
- [38] Miski, M. ve Jakupovic, J. (1990). Daucane esters from *Ferula rigidula*. *Phytochemistry*, 29 (1), 173-178.
- [39] Miski, M. ve Mabry, T. J. (1985). Daucane Esters from *Ferula communis* subsp. *communis*. *Phytochemistry*, 24 (8), 1735-1741.
- [40] Ahmed, A. A. (1999). Sesquiterpene coumarins and sesquiterpenes from *Ferula sinaica*. *Phytochemistry*, 50 (1), 109-112.
- [41] Buddrus, J., Bauer, H., Abumustafa, E., Khattab, A., Mishaal, S., Elkhriy, E. A. M., Linscheid, M. (1985). Foetidin, a sesquiterpenoid coumarin from *Ferula assa-foetida*. *Phytochemistry*. 24(4), 869-870.
- [42] Nassar, M. (1995). Sesquiterpene coumarins from *Ferula assa-foetida* L. *Die Pharmazie*, 50, 766-767.
- [43] Bagirov, V., Yu Sheichenko, V., Yu Gasanova, R., Pimenov, M. G. (1978). A sesquiterpene lactone from *Ferula malacophylla*. *Chemistry of Natural Compounds*, 14 (6), 695-695.
- [44] Kir'yalov, N. ve Serkerov, S. (1966). A sesquiterpene lactone badkhsinin from the roots of *Ferula oopoda*. *Chemistry of Natural Compounds*, 2 (2), 72-76.
- [45] Serkerov, S., Aleskerova, A., Akhmedov, D.Rasulov, F. (1992). A new sesquiterpene lactone—opoferdin from *Ferula oopoda*. *Chemistry of Natural Compounds*, 28 (2), 248-249.
- [46] Chen, B., Kawazoe, K., Takaishi, Y., Honda, G., Itoh, M., Takeda, Y., Kodzhimatov, O. K., Ashurmetov, O. (2000). Prenylated benzoic acid derivatives from *Ferula kuhistanica*. *Journal of Natural Products*, 63 (3), 362-365.

- [47] Abd El-Razek, M. H. (2007). A new ester isolated from *Ferula assa-foetida* L. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 71 (9), 2300-2303.
- [48] Ibraheim, Z. Z., Abdel-Mageed, W. M. ve Jaspars, M. (2012). Triterpenoid saponins from *Ferula hermonis* Boiss. *Biochemical Systematics and Ecology*, 40, 86-90.
- [49] Li, G., Li, X., Cao, L., Shen, L., Zhu, J., Zhang, J., Wang, J., Zhang, L., Si, J. (2014). Steroidal esters from *Ferula sinkiangensis*. *Fitoterapia*, 97, 247-252.
- [50] Gonzalez, A. G., Bermejo, J., Diaz, J. G., Arancibia, L., Depaz, P. P. (1988). Humulenes and other constituents of *Ferula latipinna*. *Journal of Natural Products*, 51 (6), 1140-1147.
- [51] Iranshahi, M., Hosseini, S. T., Sahebkar, A. H., Khan, S. S., Ahmad, V. U. (2010). Diversivittatin, a new phenylpropanoid derivative from the roots of *Ferula diversivittata*. *Chemistry of Natural Compounds*, 46 (2), 192-194.
- [52] Abu-Zaiton, A. S. (2010). Anti-diabetic activity of *Ferula assafoetida* extract in normal and alloxan-induced diabetic rats. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 13 (2), 97-100.
- [53] Iranshahi, M. ve Alizadeh, M. (2012). Antihyperglycemic effect of Asafoetida (*Ferula assafoetida* Oleo-Gum-Resin) in streptozotocin-induced diabetic rats. *World Applied Sciences Journal*, 17 (2), 157-162.
- [54] Azizian, H., Rezvani, M., Ebrahim, E., Dehaj, M., Bagheri, S. M. (2012). Anti-obesity, fat lowering and liver steatosis protective effects of *Ferula asafoetida* gum in type 2 diabetic rats: possible involvement of leptin. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*, 4 (3), 120-126.
- [55] Moghadam, F. H., Dehghan, M., Zarepur, E., Dehlavi, R., Ghaseminia, F., Ehsani, S., Mohammadzadeh, G., Barzegar, K. (2014). Oleo gum resin of *Ferula assafoetida* L. ameliorates peripheral neuropathy in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 154 (1), 183-189.
- [56] Yusufoglu, H. S., Soliman, G. A., Abdel-Rahman, R. F., Abdel-Kader, M. S., Ganaie, M. A., Bedir, E., Baykan, S., Ozturk, B. (2015). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of *Ferula duranii* in experimental type 2 diabetic rats. *International Journal of Pharmacology*, 11 (6), 532-541.

- [57] Znati, M., Ben Jannet, H., Cazaux, S., Bouajila, J. (2014). Chemical composition, biological and cytotoxic activities of plant extracts and compounds isolated from *Ferula lutea*. *Molecules*, 19 (3), 2733-2747.
- [58] Choudhary, M. I., Baig, I., Nur-e-Alam, M., Shahzad-ul-Hussan, S., Öndognii, P., Bunderya, M., Oyun, Z. (2001). New α -glucosidase inhibitors from the mongolian medicinal plant *Ferula mongolica*. *Helvetica Chimica Acta*, 84 (8), 2409-2416.
- [59] Khan, S. S., Khan, A., Marasini, B. P., Saba, N., Ahmad, V. U., Iranshani, M., Hosseini, S. T., Choudhary, M. I. (2012). (alpha)-Chymotrypsin and urease inhibitory activity of Diversolides C, D and E from the roots of *Ferula diversivittata*, *Journal of the Chemical Society of Pakistan*, 34 (3).
- [60] Moosavi, S. J., Habibian, M., Peeri, M., Azarbayjani, M. A., Nabavi, S. M., Nabavi, S. F., Sureda, A. (2015). Protective effect of *Ferula gummosa* hydroalcoholic extract against nitric oxide deficiency-induced oxidative stress and inflammation in rats renal tissues. *Clinical and Experimental Hypertension*, 37 (2), 136-141.
- [61] Shikishima, Y., Takaishi, Y., Honda, G., Ito, M., Takeda, Y., Tori, M., Takaoka, S., Kodzhimatov, O. K., Ashurmetov, O. (2002). Sesquiterpenes from *Ferula penninervis*. *Journal of Natural Products*, 65 (12), 1897-1903.
- [62] Teng, L., Ma, G. Z., Li, L., Ma, L. Y., Xu, X.Q. (2013). Karatavicinol a, a new anti-ulcer sesquiterpene coumarin from *Ferula sinkiangensis*. *Chemistry of Natural Compounds*, 49 (4), 606-609.
- [63] Saleh, A. (2012). Anxiolytic effect of *Ferula assafoetida* L. in rodents. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 4 (6), 86-90.
- [64] Kiasalari, Z., Khalili, M., Roghani, M., Heidari, H., Azizi, Y. (2013). Antiepileptic and antioxidant effect of hydroalcoholic extract of *Ferula assafoetida* gum on pentylentetrazole-induced kindling in male mice. *Basic and Clinical Neuroscience*, 4 (4), 299.
- [65] Sayah, M. ve Mandegari, A. (2003). Anticonvulsant effect of *Ferula gummosa* root extract against experimental seizures. *Iranian Biomedical Journal*, 7 (3), 139-143.
- [66] Sayyah, M., Mandgary, A. ve Kamalinejad, M. (2002). Evaluation of the anticonvulsant activity of the seed acetone extract of *Ferula gummosa* Boiss.

- against seizures induced by pentylenetetrazole and electroconvulsive shock in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 82 (2-3), 105-109.
- [67] Adhami, H. R., Scherer, U., Kaehlig, H., Hettich, T., Schlotterbeck, G., Reich, E., Krenn, L. (2013). Combination of bioautography with HPTLC–MS/NMR: a fast identification of acetylcholinesterase inhibitors from galbanum. *Phytochemical Analysis*, 24 (4), 395-400.
- [68] Adiga, S., Bhat, P., Chaturvedi, A., Bairy, K., Kamath, S. (2012). Evaluation of the effect of *Ferula asafoetida* Linn. gum extract on learning and memory in Wistar rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 44 (1), 82.
- [69] Al-Yahya, M. A., Muhammad, I., Mirza, H. H., El-Ferally, F. S. (1998). Antibacterial constituents from the rhizomes of *Ferula communis*. *Phytotherapy Research*, 12 (5), 335-339.
- [70] Liu, T., Osman, K., Kaatz, G. W., Gibbons, S., Mu, Q. (2013). Antibacterial sesquiterpenoid derivatives from *Ferula ferulaeoides*. *Planta Medica*, 79 (08), 701-706.
- [71] Chitsazian-Yazdi, M., Agnolet, S., Lorenz, S., Schneider, B., Es' haggi, Z., Kasaian, J., Khameneh, B., Iranshahi, M. (2015). Foetithiophenes CF, thiophene derivatives from the roots of *Ferula foetida*. *Pharmaceutical Biology*, 53 (5), 710-714.
- [72] Ibraheim, Z. Z., Abdel-Mageed, W. M., Dai, H., Guo, H., Zhang, L., Jaspars, M. (2012). Antimicrobial antioxidant daucane sesquiterpenes from *Ferula hermonis* Boiss. *Phytotherapy Research*, 26 (4), 579-586.
- [73] Zellagui, A., Gherraf, N., Hegazy, M., Akkal, S., Rhouati, S., Dendougui, H. (2012). Phytochemical investigation and antimicrobial activity of crude extract of the roots of *Ferula vesceritensis*. *Chemistry of Natural Compounds*, 48 (5), 891-892.
- [74] Lee, C. L., Chiang, L. C., Cheng, L. H., Liaw, C. C., Abd El-Razek, M. H., Chang, F. R., Wu, Y. C. (2009). Influenza A (H1N1) antiviral and cytotoxic agents from *Ferula assa-foetida*. *Journal of Natural Products*, 72 (9), 1568-1572.
- [75] Ghannadi, A., Fattahian, K., Shokoohinia, Y., Behbahani, M., Shahnoush, A. (2014). Anti-viral evaluation of sesquiterpene coumarins from *Ferula assa-foetida* against HSV-1. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 13 (2), 523.

- [76] Shakir, A. S., Shakeel, A., Mughal, Q., Inamullah, K. (2012). Antioxidant potential of various parts of *Ferula assafoetida* L. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6 (16), 3254-3258.
- [77] Reddy, S. H., Al-Weheib, A., Al Shekaili, H., Al-Naabi, R. (2017). Phytochemical evaluation and antioxidant assay of ethanolic extracts of traditional medicinal plants (*Ferula assafoetida*, *Saussurea costus*, *Peganum harmala*) in Oman. *International Journal of Phytomedicine*, 9 (1), 132-137.
- [78] Bouratoua, A., Khalfallah, A., Bensouici, C., Kabouche, Z., Alabdul Magid, A., Harakat, D., Voutquenne-Nazabadioko, L., Kabouche, A. (2018). Chemical composition and antioxidant activity of aerial parts of *Ferula longipes* Coss. ex Bonnier and Maury. *Natural Product Research*, 32 (16), 1873-1880.
- [79] Znati, M., Ben Jannet, H., Cazaux, S., Souchard, J. P., Harzallah Skhiri, F., Bouajila, J. (2014). Antioxidant, 5-lipoxygenase inhibitory and cytotoxic activities of compounds isolated from the *Ferula lutea* flowers. *Molecules*, 19 (10), 16959-16975.
- [80] Kartal, N., Sokmen, M., Tepe, B., Daferera, D., Polissiou, M., Sokmen, A. (2007). Investigation of the antioxidant properties of *Ferula orientalis* L. using a suitable extraction procedure. *Food Chemistry*, 100 (2), 584-589.
- [81] Sadooghi, S. D., Nezhad, S. K. ve Zafar, B. S. (2013). Investigating the cytotoxic effects of ethanolic extract of *Ferula assa-foetida* resin on HepG2 cell line. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*, 17 (4), 323-330.
- [82] Bagheri, S. M., Abdian-Asl, A., Moghadam, M. T., Yadegari, M., Mirjalili, A., Zare-Mohazabieh, F., Momeni, H. (2017). Antitumor effect of *Ferula assa foetida* oleo gum resin against breast cancer induced by 4T1 cells in BALB/c mice. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 8 (3), 152-158.
- [83] Zhang, X., Lin, D., Jiang, R., Li, H., Wan, J., Li, H. (2016). Ferulic acid exerts antitumor activity and inhibits metastasis in breast cancer cells by regulating epithelial to mesenchymal transition. *Oncology Reports*, 36 (1), 271-278.
- [84] Huang, J., Han, H. Y., Li, G. Y., Wang, H. Y., Zhang, C., Zhang, K., Tan, Y., Li, P. Y., Wang, J. H. (2013). Two new terpenoid benzoates with antitumor activity from the roots of *Ferula dissecta*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 15 (10), 1100-1106.

- [85] Wang, Z. Q., Huang, C., Huang, J., Han, H. Y., Li, G. Y., Wang, J. H., Sun, T. M. (2014). The stereochemistry of two monoterpenoid diastereomers from *Ferula dissecta*. *RSC Advances*, 4 (28), 14373-14377.
- [86] Iranshahi, M., Sahebkar, A., Hosseini, S., Takasaki, M., Konoshima, T., Tokuda, H. (2010). Cancer chemopreventive activity of diversin from *Ferula diversivittata* in vitro and in vivo. *Phytomedicine*, 17 (3-4), 269-273.
- [87] Meng, H., Li, G., Huang, J., Zhang, K., Wang, H., Wang, J. (2013). Sesquiterpene coumarin and sesquiterpene chromone derivatives from *Ferula ferulaeoides* (Steud.) Korov. *Fitoterapia*, 86, 70-77.
- [88] Tamemoto, K., Takaishi, Y., Kawazoe, K., Honda, G., Ito, M., Kiuchi, F., Takeda, Y., Kodzhimatov, O.K., Ashurmetov, O. Shimizu, K. (2002). An unusual sesquiterpene derivative from *Ferula kuhistanica*. *Journal of natural products*, 65 (9), 1323-1324.
- [89] Thiviya, P., Gamage, A., Piumali, D., Merah, O., Madhujith, T. (2021). Apiaceae as an important source of antioxidants and their applications. *Cosmetics*, 8 (4), 111.
- [90] Akalın, E., Özhatay, N., Serpil, Ü. (2011). Rare and endemic taxa of Apiaceae in Turkey and their conservation significance. *Journal of Faculty of Pharmacy of İstanbul University*, 40, 1-10.
- [91] Davis, P. H., Cullen, J. ve Coode, M. J. E. (1965). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands* (4. Cilt), 265-453, Edinburgh: University of Edinburgh.
- [92] Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M. Babaç, M.T. (2012). Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler). *Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını*.
- [93] Baytop, T. (2007). *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü* (3. Baskı). Ankara: Türk dil kurumu yayınları.
- [94] Pimenov, M. G. ve Kljuykov, E. V. (2013). *Ferula divaricata* (Umbelliferae), a new species from Central Anatolia, Turkey. *Phytotaxa*, 99 (1), 35-39.
- [95] Chen, B., Teranishi, R., Kawazoe, K., Takaishi, Y., Honda, G., Itoh, T., Takeda, Y. Kodzhimatov, O. K. (2000). Sesquiterpenoids from *Ferula kuhistanica*. *Phytochemistry*, 54 (7), 717-722.
- [96] Tamemoto, K., Takaishi, Y., Chen, B., Kawazoe, K., Shibata, H., Higuti, T., Honda, G., Ito, M., Takeda, Y., Kodzhimatov, O. K., Ashurmetov, O. (2001).

- Sesquiterpenoids from the fruits of *Ferula kuhistanica* and antibacterial activity of the constituents of *F. kuhistanica*. *Phytochemistry*, 58 (5), 763-767.
- [97] Ahmed, A. A., Abdel-Razek, M. H., Nassar, M. I., Izumi, S., Ohta, S., Hirata, T. (2001). An eudesmanolide and a carotane from *Ferula sinaica*. *Phytochemistry*, 57 (4), 513-515.
- [98] Babekov, A. U., Saidkhodzhaev, A. I. ve Keneshov, B. M. (2000). Esters of *Ferula kuhistanica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 36 (2), 219-219.
- [99] Babekov, A. U., Saidkhodzhaev, A. I., Mirzubraimov, B. M., Keneshov, B. M. (2001). Structure of ferkuchin. *Chemistry of Natural Compounds*, 37 (2), 195-195.
- [100] Chen, B., Takaishi, Y., Kawazoe, K., Tamemoto, K., Honda, G., Ito, M., Takeda, Y., Kodzhimatov, O. K., Ashurmetov, O. (2001). Farnesyl hydroxybenzoic acid derivatives from *Ferula kuhistanica*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 49 (6), 707-710.
- [101] Fraga, B. M., Gonzalez, A. G., Gonzalez, P., Hernandez, M. G., Larruga, C. L. (1985). Carotane sesquiterpenes from *Ferula lancerottensis*. *Phytochemistry*, 24 (3), 501-504.
- [102] Ahmed, A. (2001). Sesquiterpene coumarins and sesquiterpenes from *Ferula sinaica*. *Phytochemistry*, 57 (5), 799-799.
- [103] Ahmed, A. A. (1991). Daucanes and other constituents from *Ferula sinaica*. *Phytochemistry*, 30 (4), 1207-1210.
- [104] Ahmed, A. A. (1990). New Sesquiterpenes from *Ferula sinaica*. *Journal of Natural Products*, 53 (2), 483-486.
- [105] Ahmed, A. A., Hegazy, M. E. F., Zellagui, A., Rhouati, S., Mohamed, T. A., Sayed, A. A., Abdella, M. A., Ohta, S., Hirata, T. (2007). Ferulsinaic acid, a sesquiterpene coumarin with a rare carbon skeleton from *Ferula* species. *Phytochemistry*, 68 (5), 680-686.
- [106] El-Bassuony, A. A., Gohar, A. A. ve Kabbash, A. M. (2007). Two new sesquiterpene coumarins, ferusinol and samarcandin diastereomer, from *Ferula sinaica*. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 6 (3), 217-221.
- [107] Veselovskaya, N. V., Sklyar, Y. E. ve Pimenov, M. G. (1982). Terpenoid coumarins from *Ferula aitchisonii*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 397-398.

- [108] Ahmed, A. A., AbdElRazek, M. H., AbuMostafa, E. A., Williams, H. J., Scott, A. I., Reibenspies, J. H., Mabry, T. J. (1996). A new derivative of glucose and 2-C-methyl-D-erythritol from *Ferula sinaica*. *Journal of Natural Products*, 59 (12), 1171-1173.
- [109] Auzi, A. A., Gray, A. I., Salem, M. M., Badwan, A. A., Sarker, S. D. (2008). Feruhermonins A-C: three daucane esters from the seeds of *Ferula hermonis* (Apiaceae). *Journal of Asian Natural Products Research*, 10 (8), 701-707.
- [110] Lhuillier, A., Fabre, N., Cheble, E., Oueida, F., Maurel, S., Valentin, A., Fouraste, I., Moulis, C. (2005). Daucane sesquiterpenes from *Ferula hermonis*. *Journal of Natural Products*, 68 (3), 468-471.
- [111] Diab, Y., Dolmazon, R. ve Bessièrè, J. M. (2001). Daucane aryl esters composition from the Lebanese *Ferula hermonis* Boiss.(zallooh root). *Flavour and Fragrance Journal*, 16 (2), 120-122.
- [112] Potapov, V. M. ve Nikonov, G. K. (1976). Esters of *Ferula pallida* roots. *Chemistry of Natural Compounds*, 12, 739-740.
- [113] Oughlissi-Dehak, K., Lawton, P., Michalet, S., Bayet, C., Darbour, N., Hadj-Mahammed, M., Badjah-Hadj-Ahmed, Y. A., Dijoux-Franca, M. G., Guilet, D. (2008). Sesquiterpenes from aerial parts of *Ferula vesceritensis*. *Phytochemistry*, 69 (9), 1933-1938.
- [114] Garg, S. N. ve Agarwal, S. K. (1988). Further new sesquiterpenes from *Ferula jaeschkeana*. *Journal of Natural Products*, 51 (4), 771-774.
- [115] Garg, S. N. ve Agarwal, S. K. (1987). New sesquiterpenes from *Ferula jaeschkeana*. *Planta Medica*, 53 (4), 341-342.
- [116] Garg, S. N., Misra, L. N., Agarwal, S. K., Mahajan, V. P., Rastogi, S. N. (1987). Carotane derivatives from *Ferula jaeschkeana*. *Phytochemistry*, 26 (2), 449-450.
- [117] Khalilova, E. K. ve Saidkhodzhaev, A. I. (1998). Sesquiterpenoid complex esters of *Ferula jaeschkeana*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 558-559.
- [118] Garg, S. N., Vishwapaul ve Rastogi, S. N. (1990). Isocarotane and carotane derivatives from *Ferula jaeschkeana*. *Phytochemistry*, 29 (2), 531-533.
- [119] Garg, S. N., Agarwal, S. K., Fidelis, K., Hossain, M. B., Vanderhelm, D. (1993). New jaeschkeanadiol derivatives from *Ferula jaeschkeana*. *Journal of Natural Products*, 56 (4), 539-544.

- [120] Garg, S., Agarwal, S., Mahajan, V., Rastogi, S. (1987). Feruginidin and ferugin, two new sesquiterpenoids based on the carotane skeleton from *Ferula jaeschkeana*. *Journal of Natural Products*, 50 (2), 253-255.
- [121] Fraga, B. M., Hernandez, M. G., Diaz, J. G., Gonzalez, A. G., Gonzalez, P. (1986). Carotane sesquiterpenes from *Ferula linkii*. *Phytochemistry*, 25 (12), 2883-2886.
- [122] Gonzalez, A. G., Diaz, J. G., Lopez, L. A., Valencia, E., Depaz, P. P., Barrera, J. B. (1993). Sesquiterpene esters and sesquiterpene coumarin ethers from *Ferula linkii*-Tf. *Phytochemistry*, 33 (4), 863-866.
- [123] Diaz, J. G., Fraga, B. M., Gonzalez, A. G., Gonzalez, P., Hernandez, M. G. (1984). 8 Carotane sesquiterpenes from *Ferula linkii*. *Phytochemistry*, 23 (11), 2541-2544.
- [124] Fraga, B. M., Hernandez, M. G. ve Diaz, J. G. (1989). Carotdiol esters from *Ferula linkii*. *Phytochemistry*, 28 (6), 1649-1652.
- [125] Yang, J. R., Jing, S., Li, Z. H., Qin, H. L. (2007). Chemical constituents from roots of *Ferula sinkiangensis*. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2382-2384.
- [126] Miski, M., Mabry, T. J. ve Saya, Ö. (1987). New daucane and germacrane esters from *Ferula orientalis* var. *orientalis*. *Journal of Natural Products*, 50 (5), 829-834.
- [127] Lamnaouer, D., Martin, M. T., Molho, D., Bodo, B. (1989). Isolation of Daucane Esters from *Ferula communis* var. *brevifolia*. *Phytochemistry*, 28 (10), 2711-2716.
- [128] Arnoldi, L., Ballero, M., Fuzzati, N., Maxia, A., Mercalli, E., Pagni, L. (2004). HPLC-DAD-MS identification of bioactive secondary metabolites from *Ferula communis* roots. *Fitoterapia*, 75 (3-4), 342-354.
- [129] Appendino, G., Tagliapietra, S., Paglino, L., Nano, G. M., Monti, D., Picci, V. (1990). Sesquiterpenoid esters from the fruits of *Ferula communis*. *Phytochemistry*, 29 (5), 1481-1484.
- [130] Valle, M. G., Appendino, G., Nano, G. M., Picci, V. (1987). Prenylated coumarins and sesquiterpenoids from *Ferula communis*. *Phytochemistry*, 26 (1), 253-256.
- [131] Mazimba, O. (2017). Umbelliferone: Sources, chemistry and bioactivities review. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 55 (2), 223-232.

- [132] Appendino, G., Tagliapietra, S., Gariboldi, P., Nano, G. M., Picci, V. (1988). Omega-oxygenated prenylated coumarins from *Ferula communis*. *Phytochemistry*, 27 (11), 3619-3624.
- [133] Appendino, G., Tagliapietra, S., Nano, G. M., Picci, V. (1988). Ferprenin, a Prenylated coumarin from *Ferula communis*. *Phytochemistry*, 27 (3), 944-946.
- [134] Gonzalez, A. G., Diaz, J. G., Arancibia, L., Bermejo, J. (1988). Phenylpropanoid and stilbene compounds from *Ferula latipinna*. *Planta Medica*, 54 (2), 184-185.
- [135] Miski, M. ve Mabry, T. J. (1986). New daucane esters from *Ferula tingitana*. *Journal of Natural Products*, 49 (4), 657-660.
- [136] Miski, M., Ulubelen, A., Lee, E., Mabry, T. J. (1985). Sesquiterpene coumarin ethers of *Ferula tingitana*. *Journal of Natural Products*, 48 (2), 326-327.
- [137] Golovina, L. A., Saidkhodzhaev, A. I., Malikov, V. M., Pimenov, M. G. (1987). Complex esters of *Ferula soongarica* and *Ferula subtilis*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 763-764.
- [138] Nazhimitdinova, N. N., Saidkhodzhaev, A. I. ve Malikov, V. M. (1995). Complex Esters of *Ferula tatarica*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 316-316.
- [139] Khasanov, T., Saidkhodzhaev, A. ve Nikonov, G. (1972). Components of *Ferula pallida* roots. *Chemistry of Natural Compounds*, 8 (6), 794-795.
- [140] Su, B. N., Takaishi, Y., Honda, G., Itoh, M., Takeda, Y., Kodzhimatov, O. K., Ashurmetov, O. (2000). Sesquiterpene coumarins and related derivatives from *Ferula pallida*. *Journal of Natural Products*, 63 (4), 436-440.
- [141] Saidkhodjiaev, A. I., Kushmuradov, A. J., Kadirov, A. S. Malikov, V. M. (1980). Fepaldine terpenoid coumarin from *Ferula pallida*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 716-718.
- [142] Su, B. N., Takaishi, Y., Honda, G., Itoh, M., Takeda, Y., Kodzhimatov, O. K., Ashurmetov, O. (2000). Sesquiterpene phenylpropanoid and sesquiterpene chromone derivatives from *Ferula pallida*. *Journal of Natural Products*, 63 (4), 520-522.
- [143] Saidkhodzhaev, A. ve Nikonov, G. (1976). Structure of teferidin, a new ester from *Ferula tenuisecta* fruits. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 105-106.
- [144] Saidkhodzhaev, A., Batsuren, D. ve Malikov, V. (1985). Esters of *Ferula akitschkensis*. *Chemistry of Natural Compounds*, 21 (5), 667-667.

- [145] Saidkhodzhaev, A., Babekov, A. ve Keneshov, B. (2000). Esters of *Ferula kuhistanica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 36 (2), 219-219.
- [146] Nabiev, A. A., Khasanov, T. K. ve Malikov, V. M. (1982). Terpenoid coumarins of *Ferula kokanica*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 578-581.
- [147] Skljjar, J. E., Pimenov, M. G. ve Drozhina, L. B. (1982). Terpenoid Coumarins of *Ferula kokanica*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 778-779.
- [148] Babekov, A. U., Saidkhodzhaev, A. I. ve Keneshov, B. M. (2000). Terpenoid coumarins from *Ferula kokanica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 36 (2), 220.
- [149] Alkhatib, R., Hennebelle, T., Joha, S., Roumy, V., Guzel, Y., Biabiany, M., Idziorek, T., Preudhomme, C., Quesnel, B., Sahpaz, S., Bailleul, F. (2010). Humulane and Germacrane Sesquiterpenes from *Ferula lycia*. *Journal of Natural Products*, 73 (4), 780-783.
- [150] Iranshahi, M., Amin, G. R., Jalalizadeh, H., Shafiee, A. (2003). New germacrane derivative from *Ferula persica*. *Pharmaceutical Biology*, 41 (6), 431-433.
- [151] Bagirov, V., Yu, G. R., Yu, B. O. I., Ban, K. A. I. (1977). Coumarins of *Ferula szovitsiana* and *Ferula persica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 13, 240-241
- [152] Iranshahi, M., Amin, G. ve Shafiee, A. (2004). A new coumarin from *Ferula persica*. *Pharmaceutical Biology*, 42 (6), 440-442.
- [153] Iranshahi, M., Mojarab, M., Sadeghian, H., Hanafi-Bojd, M. Y., Schneider, B. (2008). Polar secondary metabolites of *Ferula persica* roots. *Phytochemistry*, 69 (2), 473-478.
- [154] Razavi, S. M. ve Janani, M. (2015). A new ester coumarin from *Ferula persica* wild, indigenous to Iran. *Natural Product Research*, 29 (8), 717-21.
- [155] Stetskov, V. V., Lugovskoi, A. I., Bankovsky, A. I., Pakaln, D. A. (1980). Flavonoids of *Ferula persica*. *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*, 415-415.
- [156] Iranshahi, M., Noroozi, S., Behravan, J., Karimi, G., Schneider, B. (2009). Persicasulphide C, a new sulphur-containing derivative from *Ferula persica*. *Natural Product Research*, 23 (17), 1584-1588.
- [157] Kerimov, S. S., Saidkhodzhaev, A. ve Malikov, V. (1988). Esters of *Ferula calcarea*. *Chemistry of Natural Compounds*, 23 (5), 641.
- [158] Kobilov, M., Saidkhodzhaev, A. ve Abdullaev, N. (1995). Esters of *Ferula leucographa* structure of leucoferin. *Chemistry of Natural Compounds*, 31 (4), 530-531.

- [159] Bagirov, V., Gasanova, R., Rasulov, F., Pimenov, M. G. (1980). Ester from *Ferula leucogarpha*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 3, 422.
- [160] Golovina, L. A., Saidkhodjaev, A. I. ve Malikov, V. M. (1978). Esters of *Ferula rubroarenosa*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 712-715.
- [161] Kamilov, K. M., Potapov, V. M. ve Nikonov, G. K. (1976). New ugamdiol esters from *Ferula involucrata* roots. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 12, 132.
- [162] Sagitdinova, G., Saidkhojaev, A. ve Malikov, V. (1983). Components from the roots of *Ferula tschatkalensis*. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 6, 721-724.
- [163] Sagitdinova, G., Saidkodzhaev, A. ve Nikonov, G. (1976). Phenolic components of *Ferula juniperina*. *Chemistry of Natural Compounds*, 12, 491-492.
- [164] Bizhanova, K., Saidkhodzhaev, A. I. ve Malikov, V. M. (1978). Fecseridin and fecserinin, new ethers of *Ferula xeromorpha*. *Chemistry of Natural Compounds*, 14, 495-498.
- [165] Bizhanova, K., Saidkhodzhaev, A. I. ve Malikov, V. M. (1978). Structure of fexerine. *Chemistry of Natural Compounds*, 14, 345-346.
- [166] Liu, T., Wang, S. Y., Xu, L. L., Fu, W., Gibbons, S., Mu, Q. (2015). Sesquiterpenoids with Anti-MDR *Staphylococcus aureus* Activities from *Ferula ferulioides*. *Chemistry & Biodiversity*, 12 (4), 599-614.
- [167] Isaka, K., Nagatsu, A., Ondognii, P., Zevgeegiin, O., Gombosurengyin, P., Davgiin, K., Kojima, K., Ogihara, Y. (2001). Sesquiterpenoid derivatives from *Ferula ferulioides* V. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 49 (9), 1072-1076.
- [168] Kojima, K., Isaka, K., Purev, O., Jargalsaikhan, G., Suran, D., Mizukami, H., Ogihara, Y. (1998). Sesquiterpenoid derivatives from *Ferula ferulioides*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 46 (11), 1781-1784.
- [169] Meng, H., Li, G., Huang, J., Zhang, K., Wei, X., Ma, Y., Zhang, C., Wang, J. (2013). Sesquiterpenoid derivatives from *Ferula ferulaeoides* (Steud.) Korov. *Phytochemistry*, 86, 151-158.
- [170] Golovina, L., Khasanov, T. K., Saidkhodzhaev, A., Malikov, V., Rakhmankulov, U. (1978). Coumarins and esters of *Ferula microcarpa*. *Chemistry of Natural Compounds*, 14 (5), 487-490.
- [171] Nurmukhamedova, M. ve Melibaev, S. (1982). Grilactone from *Ferula penninervis* [isolated from the seeds]. *Chemistry of Natural Compounds*, 18, 244-245.

- [172] Iranshahi, M., Hosseini, S. T., Shahverdi, A. R., Molazade, K., Khan, S. S., Ahmad, V. U. (2008). Diversolides A–G, guaianolides from the roots of *Ferula diversivittata*. *Phytochemistry*, 69 (15), 2753-2757.
- [173] Kiseleva, V. (1978). Chemical composition of the stems of *Ferula diversivittata*. *Chemistry of Natural Compounds*, 14, 682-683.
- [174] Nabiev, A., Khasanov, T. K. ve Melibaev, S. (1978). Coumarins of *Ferula diversivittata*. *Chemistry of Natural Compounds*, 14 (4), 441-441.
- [175] Kiseleva, V., Nikonov, G. ve Karryev, M. (1975). The structure of diversin and diversinin—coumarins of *Ferula diversivittata*. *Chemistry of Natural Compounds*, 11 (3), 358-361.
- [176] Savina, A., Fesenko, D., Dukhovlinova, L., Sklyar, Y. E., Pimenov, M., Baranova, Y. V. (1979). Lactones of *Ferula gigantea*. *Chemistry of Natural Compounds*, 15 (4), 426-430.
- [177] Savina, A., Dukhovlinova, L., Sklyar, Y. E., Fesenko, D., Pimenov, M. (1979). Fegnolide a lactone from *Ferula gigantea* roots. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii*, 5, 733.
- [178] Serkerov, S. (1976). Lactones of *Ferula badghysi*. *Chemistry of Natural Compounds*, 12 (3), 344-345.
- [179] Konovalova, O., Ban'kovskii, A., Rybalko, K., Sheichenko, V., Zakharov, P., Pimenov, M. (1972). Sesquiterpene lactones from *Ferula olgae*. *Chemistry of Natural Compounds*, 8 (5), 623-624.
- [180] Babekov, A., Saidkhodzhaev, A. ve Keneshov, B. (1999). Terpenoids of *Ferula litwinowiana*. *Chemistry of Natural Compounds*, 35 (3), 365-365.
- [181] Mir-Babaev, N. ve Serkerov, S. (1986). Coumarins of *Ferula litwinowiana*. *Chemistry of Natural Compounds*, 22, 106.
- [182] Serkerov, S., Rikhlevska, U., Aleskerova, A., Mir-Babaev, N. (1991). A new guaianolide—opoferzin from the roots of *Ferula oopoda*. *Chemistry of Natural Compounds*, 27 (3), 274-275.
- [183] Serkerov, S. (1970). Structure of ferulidin: A new sesquiterpene lactone. *Chemistry of Natural Compounds*, 6 (4), 437-439.
- [184] Serkerov, S. (1969). Oopodin—A sesquiterpene lactone from the roots of *Ferula oopoda*. *Chemistry of Natural Compounds*, 5 (5), 314-316.

- [185] Serkerov, S. (1969). A sesquiterpene lactone-semopodin—from the seeds of *Ferula oopoda*. *Chemistry of Natural Compounds*, 5 (4), 205-207.
- [186] Serkerov, S. (1972). Badkhysidin—A new sesquiterpene lactone from the roots of *Ferula oopoda*. *Chemistry of Natural Compounds*, 8 (2), 181-183.
- [187] Vandyshev, V., Sklyar, Y. E., Perel'son, M., Moroz, M., Pimenov, M. (1972). Conferol—a new coumarin from the roots of *Ferula conocaula* and *Ferula moschata*. *Chemistry of Natural Compounds*, 8, 654.
- [188] Vandyshev, V., Sklyar, Y. E., Perel'son, M., Moroz, M., Pimenov, M. (1972). Conferone—A new terpenoid coumarin from the fruit of *Ferula conocaula*. *Chemistry of Natural Compounds*, 8 (5), 653-653.
- [189] Vandyshev, V., Sklyar, Y. E., Perel'son, M., Moroz, M. (1974). Conferdione—A new coumarin from *Ferula conocaula*. *Chemistry of Natural Compounds*, 10 (5), 670-671.
- [190] Kuliev, Z., Khasanov, T. K. ve Malikov, V. (1979). Terpenoid coumarin glycosides of *Ferula conocaula*. *Chemistry of Natural Compounds*, 15 (4), 414-416.
- [191] Li, G. Z., Li, X. J., Cao, L., Zhang, L. J., Shen, L. G., Zhu, J., Wang, J. C., Si, J. Y. (2015). Sesquiterpene coumarins from seeds of *Ferula sinkiangensis*. *Fitoterapia*, 103, 222-226.
- [192] Li, G. Z., Wang, J. C., Li, X. J., Cao, L., Lv, N., Chen, G., Zhu, J., Si, J. Y. (2015). Two new sesquiterpene coumarins from the seeds of *Ferula sinkiangensis*. *Phytochemistry Letters*, 13, 123-126.
- [193] Li, G. Z., Li, X. J., Cao, L., Shen, L. G., Zhu, J., Zhang, J., Wang, J.C., Zhang, L. J., Si, J. Y. (2014). Steroidal esters from *Ferula sinkiangensis*. *Fitoterapia*, 97, 247-252.
- [194] Beselovskaya, N. ve Sklyar, Y. E. (1984). Deacetyltadzhikorin from *Ferula tadshikorum*. *Chemistry of Natural Compounds*, 20 (3), 363-363.
- [195] Kadirov, A. S., Saidkhodzhaev, A. I., Malikov, U. M., Rahmankulov, U. (1980). Coumarins of *Ferula schtschurowskiana* and of *Ferula equisetaceae*. *Akademiya Nauk Uzbekskoi Ssr Ul Kuibysheva*, 122.
- [196] Borisov, V., Ban'kovskii, A., Sheichenko, V., Pimenov, M. (1973). Myristicin from *Ferula equisetacea*. *Chemistry of Natural Compounds*, 9 (2), 266-266.

- [197] Iranshahi, M., Arfa, P., Ramezani, M., Jaafari, M. R., Sadeghian, H., Bassarello, C., Piacente, S. Pizza, C. (2007). Sesquiterpene coumarins from *Ferula szowitsiana* and in vitro antileishmanial activity of 7-prenyloxycoumarins against promastigotes. *Phytochemistry*, 68 (4), 554-561.
- [198] Adhami, H. R., Fitz, V., Lubich, A., Kaehlig, H., Zehl, M., Krenn, L. (2014). Acetylcholinesterase inhibitors from galbanum, the oleo gum-resin of *Ferula gummosa* Boiss. *Phytochemistry Letters*, 10, 82-86.
- [199] Adhami, H., Scherer, U., Kaehlig, H., Hettich, T., Schlotterbeck, G., Reich, E., Krenn, L. (2012). Combination of bioautography with HPTLC-MS/NMR: A fast identification of AChE inhibitors from Galbanum. *Planta Medica*, 78 (11), 81.
- [200] Saidkhodzhaev, A., Mukumova, D., Kamilov, K. M., Malikov, V., Pimenov, M. (1991). Terpenoid coumarins of *Ferula cummosa*. *Chemistry of Natural Compounds*, 27, 243-244.
- [201] Dastan, D., Salehi, P., Gohari, A. R., Zimmermann, S., Kaiser, M., Hamburger, M., Khavasi, H. R., Ebrahimi, S. N. (2012). Disesquiterpene and sesquiterpene coumarins from *Ferula pseudalliacea*, and determination of their absolute configurations. *Phytochemistry*, 78, 170-178.
- [202] Dastan, D., Salehi, P., Gohari, A. R., Ebrahimi, S. N., Aliahmadi, A., Hamburger, M. (2014). Bioactive sesquiterpene coumarins from *Ferula pseudalliacea*. *Planta Medica*, 80 (13), 1118-1123.
- [203] Veselovskaya, N., Sklyar, Y. E. ve Savina, A. (1981). Fekrynol and its acetate from *Ferula krylovii*. *Chemistry of Natural Compounds*, 17 (6), 589-590.
- [204] Veselovskaya, N., Sklyar, Y.E., Fesenko, D.Pimenov, M. (1979). Fekrol—A terpenoid coumarin from *Ferula krylovii*. *Chemistry of Natural Compounds*, 15 (6), 755-755.
- [205] Veselovskaya, N., Perel'son, M. ve Pimenov, M. (1979). Terpenoid coumarins of *Ferula krylovii*. *Chemistry of Natural Compounds*, 15, 195-196.
- [206] Bagirov, V. Y., Kir'yalov, N. ve Sheichenko, V. (1969). The coumarin tavicone from the roots of *Ferula karatavica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 5 (6), 504-505.
- [207] Nabiev, A., Malikov, V. ve Khasanov, T. K. (1983). Karatavicin—A new coumarin from *Ferula karatavica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 19 (4), 498-498.

- [208] Khasanov, T. K., Saidkhodzhaev, A. ve Nikonov, G. (1976). Structure of feropolin, feropolol, feropolone and feropolidin. *Chemistry of Natural Compounds*, 12 (1), 79-80.
- [209] Appendino, G., Tagliapietra, S., Nano, G. M., Jakupovic, J. (1993). Sesquiterpene coumarin ethers from asafetida. *Phytochemistry*, 35 (1), 183-186.
- [210] Appendino, G., Maxia, L., Bascope, M., Houghton, P. J., Sanchez-Duffhues, G., Munoz, E., Sterner, O. (2006). A meroterpenoid NF-kappa B inhibitor and drimane sesquiterpenoids from asafetida. *Journal of Natural Products*, 69 (7), 1101-1104.
- [211] Abd El-Razek, M. H., Ohta, S., Ahmed, A. A., Hirata, T. (2001). Sesquiterpene coumarins from the roots of *Ferula assa-foetida*. *Phytochemistry*, 58 (8), 1289-1295.
- [212] Bandyopadhyay, D., Basak, B., Chatterjee, A., Lai, T. K., Banerji, A., Banerji, J., Neuman, A., Prangé, T. (2006). Saradaferin, a new sesquiterpenoid coumarin from *Ferula assafoetida*. *Natural Product Research*, 20 (10), 961-965.
- [213] Nabiev, A. ve Malikov, V. (1983). Microlobin—A new coumarin from *Ferula microloba*. *Chemistry of Natural Compounds*, 19 (6), 664-667.
- [214] Christensen, L. P. ve Brandt, K. (2006). Bioactive polyacetylenes in food plants of the Apiaceae family: occurrence, bioactivity and analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41 (3), 683-693.
- [215] Pangarova, T. ve Zapesochnaya, G. (1973). Flavonoids of *Ferula assafoetida*. *Chemistry of Natural Compounds*, 9 (6), 768-768.
- [216] Ghisalberti, E. L. (1994). The daucane (carotane) class of sesquiterpenes. *Phytochemistry*, 37 (3), 597-623.
- [217] Karakaya, S., Göger, G., Bostanlik, F. D., Demirci, B., Duman, H., Kilic, C. S. (2019). Comparison of the essential oils of *Ferula orientalis* L., *Ferulago sandrasica* Peşmen and Quézel, and *Hippomarathrum microcarpum* Petrov and their antimicrobial activity. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16 (1), 69.
- [218] Kiliç, Ö. (2015). Essential oil composition of *Ferula orientalis* L. from different localities of Turkey and a chemotaxonomic approach. *Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3 (1), 251-257.

- [219] Ozkan, H., Yanmis, D., Karadayi, M., Bal, T., Baris, O., Gulluce, M. (2014). Determination of genotoxic and antigenotoxic properties of essential oil from *Ferula orientalis* L. using Ames/Salmonella and *E. coli* WP2 bacterial test systems. *Toxicology and Industrial Health*, 30 (8), 714-723.
- [220] Kanani, M. R., Rahiminejad, M. R., Sonboli, A., Mozaffarian, V., Kazempour Osaloo, S., Nejad, E. S. (2011). Chemotaxonomic significance of the essential oils of 18 *Ferula* species (Apiaceae) from Iran. *Chemistry & Biodiversity*, 8 (3), 503-517.
- [221] Kahraman, C., Topcu, G., Bedir, E., Tatli, I. I., Ekizoglu, M., Akdemir, Z. S. (2019). Phytochemical screening and evaluation of the antimicrobial and antioxidant activities of *Ferula caspica* M. Bieb. extracts. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27 (4), 525-531.
- [222] Özek, G., Özek, T., Işcan, G., Başer, K. H. C., Duran, A., Hamzaoglu, E. (2008). Composition and antimicrobial activity of the oils of *Ferula szowitsiana* DC. from Turkey. *Journal of Essential Oil Research*, 20 (2), 186-190.
- [223] Başer, K. H. C., Özek, T., Demirci, B., Kürkçüoğlu, M., Aytaç, Z., Duman, H. (2000). Composition of the essential oils of *Zosima absinthifolia* (Vent.) Link and *Ferula elaeochytris* Korovin from Turkey. *Flavour and Fragrance Journal*, 15 (6), 371-372.
- [224] Kose, E. O., Akta, Ö., Deniz, I. G., Sarikürkçü, C. (2010). Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activity of essential oil of endemic *Ferula lycia* Boiss. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4 (17), 1698-1703.
- [225] Baser, K. H. C., Demirci, B., Sağiroğlu, M., Duman, H. (2007). Essential Oils of *Ferula* Species of Turkey. *The 38th International Symposium on Essential Oils*'de sunulan bildiri. Austria
- [226] Miski, M., Kurkcuoglu, M., Iscan, G. Tosun, F. (2013). Biological activity and composition of the essential oil of *Ferula rigidula* DC. *10th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (10th SCNC)*'de sunulan bildiri. Özbekistan
- [227] İlhanlı, B., Barbaros, S., Yücel, Y. Y., Şahin, B., Karakoç, Ö. C., Polatoğlu, K. (2018). The composition of the essential oil of the aerial parts of an endemic new species *Ferula mervynii* Sağiroğlu & H. Duman from Turkey. *Facta Universitatis, Series Physics, Chemistry and Technology*, 16 (1), 173.

- [228] Mutlucan, M., Erbaş, S., Erdogan, Ü., Şanlı, A. (2020). *Ferula* (*Ferula gummosa* Boiss.) meyvelerinde uçucu ve sabit yağ verimleri ile bileşenlerinin belirlenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 24 (3), 526-532.
- [229] Garg, S. N., Misra, L. N. ve Agarwal, S. K. (1989). Essential oil from rhizomes of *Ferula jaeschkeana*. *Phytochemistry*, 28 (2), 634-636.
- [230] Akhgar, M. R., Rustaiyan, A., Masoudi, S., Bigdeli, M. (2005). Essential oils of *Ferula microcolea* (Boiss.) Boiss. and *Ferula hirtella* Boiss. from Iran. *Journal of Essential Oil Research*, 17 (3), 237-238.
- [231] Azarnivand, H., Alikhah-Asl, M., Jafari, M., Arzani, H., Amin, G., Mousavi, S. S. (2011). Comparison of essential oils from *Ferula ovina* (Boiss.) aerial parts in fresh and dry stages. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 14 (2), 250-254.
- [232] Ben Salem, S., Znati, M., Jabrane, A., Casanova, J., Ben Jannet, H. (2016). Chemical composition, antimicrobial, anti-acetylcholinesterase and cytotoxic activities of the root essential oil from the Tunisian *Ferula lutea* (Poir.) Maire (Apiaceae). *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 19 (4), 897-906.
- [233] Elghwaji, W., El-Sayed, A. M., El-Deeb, K. S., ElSayed, A. M. (2017). Chemical composition, antimicrobial and antitumor potentiality of essential oil of *Ferula tingitana* L. Apiaceae grow in Libya. *Pharmacognosy Magazine*, 13, 446.
- [234] Saini, R. K., Assefa, A. D. ve Keum, Y. S. (2021). Spices in the Apiaceae Family Represent the Healthiest Fatty Acid Profile: A Systematic Comparison of 34 Widely Used Spices and Herbs. *Foods*, 10 (4).
- [235] Stepanenko, G. ve Umarov, A. (1984). Lipids of *Ferula seeds*. *Chemistry of Natural Compounds*, 20 (5), 537-539.
- [236] Küçükboyacı, N., Ayaz, F., Adıgüzel, N., Bani, B., Gören, A. C. (2016). Fatty Acid Methyl Ester Composition of Some Turkish Apiaceae Seed Oils: New Sources for Petroselinic Acid. *Natural Product Communications*, 11 (11).
- [237] Badalamenti, N., Ilardi, V., Rosselli, S., Bruno, M. (2021). The ethnobotany, phytochemistry and biological properties of genus *Ferulago*—A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 274, 114050.
- [238] Denev, R. V., Kuzmanova, I. S., Momchilova, S. M., Nikolova-Damyanova, B. M. (2011). Resolution and quantification of isomeric fatty acids by silver ion HPLC: fatty acid composition of aniseed oil (*Pimpinella anisum*, Apiaceae). *Journal of AOAC International*, 94 (1), 4-8.

- [239] Ušjak, L., Sofrenić, I., Tešević, V., Drobac, M., Niketić, M., Petrović, S. (2019). Fatty acids, sterols, and triterpenes of the fruits of 8 *Heracleum* taxa. *Natural Product Communications*, 14 (6).
- [240] Asilbekova, D., Ozek, G., Ozek, T., Bobakulov, K. M., Nigmatullaev, A., Sagdullaev, S. (2022). Lipid fatty acids and essential oil from *Ferula prangifolia* endemic in Uzbekistan. *Chemistry of Natural Compounds*, 58 (2), 217-221.
- [241] Asilbekova, D., Ozek, G., Ozek, T., Bobakulov, K. M., Baser, K., Sagdullaev, S. (2019). Essential oil and lipids from leaves of *Ferula kuhistanica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 55 (6), 993-998.
- [242] Daga, P., Vaishnav, S. R., Dalmia, A., Tumaney, A. W. (2022). Extraction, fatty acid profile, phytochemical composition and antioxidant activities of fixed oils from spices belonging to Apiaceae and Lamiaceae family. *Journal of Food Science and Technology*, 59 (2), 518-531.
- [243] Warman, P. R. ve Havard, K. (1997). Yield, vitamin and mineral contents of organically and conventionally grown carrots and cabbage. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 61 (2-3), 155-162.
- [244] Abou El-Leel, O. F., Emam, K. A. ve Ibrahim, H. (2017). Genetic study, chemical composition and volatile oil of two parsley cultivars (*Petroselinum crispum* L.) used in botanical gardens and cultivated under Egyptian conditions. *Nature and Science*, 15 (11), 83-94.
- [245] Abdel-Kader, M. M., Kassem, S. S., Danial, E. N., El-Raouf, A. A., Hanafi, E. M. (2011). Evaluation of *Ferula hermonis* root extract as a growth promoter. *International Journal of Academic Research*, 3(3).
- [246] Aoun, E., Rima, J., Chidiac, G., Hanna, K. (2005). High-performance liquid chromatographic and spectrofluorometric determination of α -tocopherol in a natural plant: *Ferula hermonis* (Zaloooh root). *Journal of Food Composition and Analysis*, 18 (7), 607-615.
- [247] Saparov, O., Salimov, Y. ve Kamol, E. (2022). Medicinal properties of the *Ferula* plant and technology of preparation of medicines. *Galaxy International Interdisciplinary Research Journal*, 10 (4), 254-256.
- [248] Khamraeva, D. T., Khojimatov, O., Bussmann, R. W., Khujanov, A., Kosimov, Z. (2022). Prospects for the introduction of *Ferula tadshikorum* Pimenov in the

- conditions of the Tashkent region. *Ethnobotany Research and Applications*, 23 (6).
- [249] Tamemoto, K., Takaishi, Y., Chen, B., Kawazoe, K., Shibata, H., Higuti, T., Honda, G., Ito, M., Takeda, Y., Kodzhimatov, O. K. (2001). Sesquiterpenoids from the fruits of *Ferula kuhistanica* and antibacterial activity of the constituents of *F. kuhistanica*. *Phytochemistry*, 58 (5), 763-767.
- [250] Nazrullaev, S., Khushbaktova, Z. ve Syrov, V. (2000). The estrogen activity of the sum of terpenoid alcohol esters isolated from *Ferula kuhistanica* and *Ferula Tenuifida*. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 34 (10), 540-542.
- [251] Chen, B., Kawazoe, K., Takaishi, Y., Honda, G., Itoh, M., Takeda, Y., Kodzhimatov, O. K., Ashurmetov, O. (2000). Prenylated benzoic acid derivatives from *Ferula kuhistanica*. *Journal of Natural Products*, 63 (3), 362-365.
- [252] Evergetis, E., Michaelakis, A. ve Haroutounian, S. A. (2012). Essential oils of Umbelliferae (Apiaceae) family taxa as emerging potent agents for mosquito control. M. L. Larramendy ve S. Soloneski (Editörler), *Integrated Pest Management and Pest Control-Current and Future Tactics* içinde (613-638). Rijeka, Hırvatistan: InTech
- [253] Aqel, M., Al-Khalil, S. ve Afifi, F. (1991). Effects of a *Ferula sinaica* root extract on the uterine smooth muscle of rat and guinea pig. *Journal of Ethnopharmacology*, 31 (3), 291-297.
- [254] Aqel, M., Al-Khalil, S., Afifi, F., Al-Eisawi, D. (1991). Relaxant effects of *Ferula sinaica* root extract on rabbit and guinea pig smooth muscle. *Journal of Ethnopharmacology*. 31(3), 373-381.
- [255] Elouzi, A. A., Auzi, A. A., El-Hammadi, M., Gray, A. I. (2008). Cytotoxicity study of *Ferula hermonis* Boiss. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences*, 31 (2), 313-317.
- [256] Zanolli, P., Zavatti, M., Rivasi, M., Baraldi, M. (2005). *Ferula hermonis* impairs sexual behavior in hormone-primed female rats. *Physiology & Behavior*, 86 (1-2), 69-74.
- [257] Hadidi, K., Aburjai, T. ve Battah, A. (2003). A comparative study of *Ferula hermonis* root extracts and sildenafil on copulatory behaviour of male rats. *Fitoterapia*, 74 (3), 242-246.

- [258] Geroushi, A., Auzi, A. A., Elhwuegi, A. S., Elzawam, F., Elsherif, A., Nahar, L., Sarker, S. D. (2011). Antiinflammatory sesquiterpenes from the root oil of *Ferula hermonis*. *Phytotherapy Research*, 25 (5), 774-777.
- [259] Raafat, K. ve El-Lakany, A. (2015). Acute and subchronic in-vivo effects of *Ferula hermonis* L. and *Sambucus nigra* L. and their potential active isolates in a diabetic mouse model of neuropathic pain. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15 (1), 1-14.
- [260] Şenol, K. ve Ocak, E. (2018). Antimicrobial and antioxidant properties of sirmo (*Allium vineale* L.), mendi (*Chaerophyllum macropodium* Boiss.) and siyabo (*Ferula rigidula* DC.). *Gıda*, 43 (2), 294-302.
- [261] Zengin, G., Sinan, K. I., Ak, G., Mahomoodally, M. F., Paksoy, M. Y., Picot-Allain, C., Glamocilja, J., Sokovic, M., Jekő, J., Cziáky, Z. (2020). Chemical profile, antioxidant, antimicrobial, enzyme inhibitory, and cytotoxicity of seven Apiaceae species from Turkey: A comparative study. *Industrial Crops and Products*, 153.
- [262] Gamal-Eldeen, A. M. ve Hegazy, M. E. (2010). A crystal lapiferin derived from *Ferula vesceritensis* induces apoptosis pathway in MCF-7 breast cancer cells. *Natural Product Research*, 24 (3), 246-257.
- [263] Oughlissi-Dehak, K., Lawton, P., Michalet, S., Bayet, C., Darbour, N., Hadj-Mahammed, M., Badjah-Hadj-Ahmed, Y. A., Dijoux-Franca, M. G., Guilet, D. (2008). Sesquiterpenes from aerial parts of *Ferula vesceritensis*. *Phytochemistry*, 69 (9), 1933-1938.
- [264] Singh, M., Agnihotri, A., Garg, S., Agarwal, S., Gupta, D., Keshri, G., Kamboj, V. (1988). Antifertility and hormonal properties of certain carotane sesquiterpenes of *Ferula jaeschkeana*. *Planta Medica*, 54 (06), 492-494.
- [265] Pathak, S., Jonathan, S. ve Prakash, A. (1995). Timely administration of extract of *Ferula jaeschkeana* causes luteolysis in the ovary of cyclic guineapig. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 39, 395-399.
- [266] Valencia, E., Feria, M., Díaz, J. G., González, A., Bermejo, J. (1994). Antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic effects of lapidin, a bicyclic sesquiterpene. *Planta Medica*, 60 (5), 395-399.
- [267] Mossa, J. S., El-Ferally, F. S. ve Muhammad, I. (2004). Antimycobacterial constituents from *Juniperus procera*, *Ferula communis* and *Plumbago zeylanica*

- and their in vitro synergistic activity with isonicotinic acid hydrazide. *Phytotherapy Research*, 18 (11), 934-937.
- [268] Poli, F., Appendino, G., Sacchetti, G., Ballero, M., Maggiano, N., Ranelletti, F. (2005). Antiproliferative effects of daucane esters from *Ferula communis* and *F. arrigonii* on human colon cancer cell lines. *Phytotherapy Research*, 19 (2), 152-157.
- [269] El Sayed, A. M., Youseif, Z. M., El-Deeb, K. S., ElSayed, A. M. (2022). Fertility control impact of the aerial parts *Ferula tingitana* L. via alteration of hypothalamic-pituitary-gonadal axis responses of female Wistar rats. *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15 (1), 14-24.
- [270] Kogure, K., Yamauchi, I., Tokumura, A., Kondou, K., Tanaka, N., Takaishi, Y., Fukuzawa, K. (2004). Novel antioxidants isolated from plants of the genera *Ferula*, *Inula*, *Prangos* and *Rheum* collected in Uzbekistan. *Phytomedicine*, 11 (7-8), 645-651.
- [271] Alkhatib, R., Hennebelle, T., Joha, S., Roumy, V., Güzel, Y., Biabiany, M., Idziorek, T., Preudhomme, C., Quesnel, B., Sahpaz, S. (2010). Humulane and germacrane sesquiterpenes from *Ferula lycia*. *Journal of Natural Products*, 73 (4), 780-783.
- [272] Bagheri, S. M., Sahebkar, A., Gohari, A. R., Saeidnia, S., Malmir, M., Iranshahi, M. (2010). Evaluation of cytotoxicity and anticonvulsant activity of some Iranian medicinal *Ferula* species. *Pharmaceutical Biology*, 48 (3), 242-246.
- [273] Hanafi-Bojd, M. Y., Iranshahi, M., Mosaffa, F., Tehrani, S. O., Kalalinia, F., Behravan, J. (2011). Farnesiferol A from *Ferula persica* and galbanic acid from *Ferula szowitsiana* inhibit P-glycoprotein-mediated rhodamine efflux in breast cancer cell lines. *Planta Medica*, 77 (14), 1590-1593.
- [274] Liu, T., Wang, S., Xu, L., Fu, W., Gibbons, S., Mu, Q. (2015). Sesquiterpenoids with Anti-MDR *Staphylococcus aureus* activities from *Ferula ferulioides*. *Chemistry & Biodiversity*, 12 (4), 599-614.
- [275] Iranshahi, M., Hosseini, S. T., Shahverdi, A. R., Molazade, K., Khan, S. S., Ahmad, V. U. (2009). Corrigendum to “Diversolidides A–G, guaianolides from the roots of *Ferula diversivittata*”. *Phytochemistry*, 70 (6), 822.

- [276] Kasaian, J., Iranshahy, M., Masullo, M., Piacente, S., Ebrahimi, F., Iranshahi, M. (2014). Sesquiterpene lactones from *Ferula oopoda* and their cytotoxic properties. *Journal of Asian Natural Products Research*, 16 (3), 248-253.
- [277] Motai, T. ve Kitanaka, S. (2006). Sesquiterpenoids from *Ferula fukanensis* and their inhibitory effects on nitric oxide production. *Journal of Natural Medicines*, 60 (1), 54-57.
- [278] Motai, T., Daikonya, A. ve Kitanaka, S. (2004). Sesquiterpene coumarins from *Ferula fukanensis* and nitric oxide production inhibitory effects. *Journal of Natural Products*, 67 (3), 432-436.
- [279] Motai, T., Daikonya, A. ve Kitanaka, S. (2013). Sesquiterpene coumarins from *Ferula fukanensis* and their pro-inflammatory cytokine gene expression inhibitory effects. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 61 (6), 618-623.
- [280] Li, G., Wang, J., Li, X., Cao, L., Lv, N., Chen, G., Zhu, J., Si, J. (2015). Two new sesquiterpene coumarins from the seeds of *Ferula sinkiangensis*. *Phytochemistry Letters*, 13, 123-126.
- [281] Li, G., Li, X., Cao, L., Zhang, L., Shen, L., Zhu, J., Wang, J., Si, J. (2015). Sesquiterpene coumarins from seeds of *Ferula sinkiangensis*. *Fitoterapia*, 103, 222-226.
- [282] Wang, J., Gao, Y., Wang, H., Chen, L., Cao, L., Xu, J., Li, X., Zhao, Y., Zhu, J., Si, J. (2018). Apoptosis induction and cell cycle arrest induced by sinkiangenone B, a novel phenylpropanoid derivative from the resin of *Ferula sinkiangensis* KM Shen. *RSC Advances*, 8 (8), 4093-4103.
- [283] Zamani, T. R. S., Iranshahi, M. ve Mahmoudi, M. (2016). In vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties of umbelliprenin and methyl galbanate. *Journal of Immunotoxicology*, 13 (2), 209-216.
- [284] Bazzaz, F., Du, A. R., Iranshahi, M., Naderinasab, M., Khajeh, K. M. (2010). Evaluating the potentiating effect of galbanic acid from *Ferula szowitsiana* on three common antibiotics against resistant hospital isolates of *Staphylococcus aureus*. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 3, 217-221.
- [285] Shahverdi, A. R., Fakhimi, A., Zarrini, G., Dehghan, G., Iranshahi, M. (2007). Galbanic acid from *Ferula szowitsiana* enhanced the antibacterial activity of penicillin G and cephalexin against *Staphylococcus aureus*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30 (9), 1805-1807.

- [286] Khanmohammadi, M., Ganji, S. ve Reyhani, R. S. (2014). Anti-protozoan effects of methanol extracts of the *Ferula szowitsiana* on the *Trichomonas Vaginalis* Trophozoites in vitro. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 2 (5), 301-306.
- [287] Soltani, F., Mosaffa, F., Iranshahi, M., Karimi, G., Malekaneh, M., Haghghi, F., Behravan, J. (2010). Auraptene from *Ferula szowitsiana* protects human peripheral lymphocytes against oxidative stress. *Phytotherapy Research*, 24 (1), 85-89.
- [288] Dehghan, G., Shafiee, A., Ghahremani, M. H., Ardestani, S. K., Abdollahi, M. (2007). Antioxidant potential of various extracts from *Ferula szovitsiana*. in relation to their phenolic content. *Pharmaceutical Biology*, 45 (9), 691-699.
- [289] Soltanzad, F., Samadishams, S., Barar, J., Nazemyieh, H., Omidi, Y. (2012). Evaluation of cytotoxicity and anti-cancer effect of *Ferula szowitsiana* methanolic extract on lung cancer A549 cell-lines. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 7 (5), 103.
- [290] Ramezani, M., Hosseinzadeh, H. ve Mojtahedi, K. (2001). Effects of *Ferula gummosa* Boiss. fractions on morphine dependence in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 77 (1), 71-75.
- [291] Nabavi, S. F., Ebrahimzadeh, M. A., Nabavi, S. M., Eslami, B. (2010). Antioxidant activity of flower, stem and leaf extracts of *Ferula gummosa* Boiss. *Grasas y Aceites*, 61 (3), 244-250.
- [292] Gharaei, R., Akrami, H., Heidari, S., Asadi, M. H., Jalili, A. (2013). The suppression effect of *Ferula gummosa* Boiss. extracts on cell proliferation through apoptosis induction in gastric cancer cell line. *European Journal of Integrative Medicine*, 5 (3), 241-247.
- [293] Hosseini, A., Bakhtiari, E., Rad, A. K., Shahraki, S., Mousavi, S. H., Havakhah, S., Amiri, M. S. (2017). The evaluation and comparing of cytotoxic effects of *Ferula gummosa* gum, *Scutellaria lindbergii*, *Kelussia odoratissima* and *Artemisia kopetdaghensis* extracts on ACHN cell line. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 16 (3), 1104.
- [294] Iranshahi, M., Masullo, M., Asili, A., Hamedzadeh, A., Jahanbin, B., Festa, M., Capasso, A., Piacente, S. (2010). Sesquiterpene coumarins from *Ferula gumosa*. *Journal of Natural Products*, 73 (11), 1958-1962.

- [295] Gudarzi, H., Salimi, M., Irian, S., Amanzadeh, A., Mostafapour, K. H., Azadmanesh, K., Salimi, M. (2015). Ethanolic extract of *Ferula gummosa* is cytotoxic against cancer cells by inducing apoptosis and cell cycle arrest. *Natural Product Research*, 29 (6), 546-550.
- [296] Zhang, L., Si, J., Li, G., Li, X., Zhang, L., Gao, L., Huo, X., Liu, D., Sun, X., Cao, L. (2015). Umbelliprenin and lariciresinol isolated from a long-term-used herb medicine *Ferula sinkiangensis* induce apoptosis and G0/G1 arresting in gastric cancer cells. *RSC Advances*, 5 (110), 91006-91017.
- [297] Dastan, D., Salehi, P., Aliahmadi, A., Gohari, A. R., Maroofi, H., Ardalan, A. (2016). New coumarin derivatives from *Ferula pseudalliacea* with antibacterial activity. *Natural Product Research*, 30 (24), 2747-2753.
- [298] Dastan, D., Salehi, P., Ghanati, F., Gohari, A. R., Maroofi, H., Alnajjar, N. (2014). Phytotoxicity and cytotoxicity of disesquiterpene and sesquiterpene coumarins from *Ferula pseudalliacea*. *Industrial Crops and Products*, 55, 43-48.
- [299] Alqasoumi, S. (2012). Anxiolytic effect of *Ferula assafoetida* L. in rodents. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy*, 4 (6), 86-90.
- [300] Bayrami, G., Boskabady, M. H., Iranshahi, M., Gholamnezhad, Z. (2013). Relaxant effects of asafoetida extract and its constituent umbelliprenin on guinea-pig tracheal smooth muscle. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 1-6.
- [301] Fatehi, M., Farifteh, F. ve Fatehi-Hassanabad, Z. (2004). Antispasmodic and hypotensive effects of *Ferula asafoetida* gum extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 91(2-3), 321-324.
- [302] Kassis, E., Fulder, S., Khalil, K., Hadieh, B., Nahhas, F., Saad, B., Said, O. (2009). Efficacy and safety assessments of *Ferula assa-foetida* L., traditionally used in Greco-Arab herbal medicine for enhancing male fertility, libido and erectile function. *The Open Complementary Medicine Journal*, 1(1).
- [303] Jalilzadeh-Amin, G., Yousefi, A. ve Abasipour-Dalivand, S. (2017). Antidiarrheal effect of hydroalcoholic extract of *Ferula assa foetida* in rat. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*, 19 (1), 7-13.
- [304] Kim, M. S., Oh, K. S., Lee, J. H., Ryu, S. Y., Mun, J., Lee, B. H. (2013). Kamolonol suppresses angiotensin II-induced stress fiber formation and cellular hypertrophy through inhibition of Rho-associated kinase 2 activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 438 (2), 318-323.

- [305] Moharram, H. ve Youssef, M. (2014). Methods for determining the antioxidant activity: a review. *Alexandria Journal of Food Science and Technology*, 11 (1), 31-42.
- [306] Möller, R., Nürnberg, G., Albrecht, E., Ruth, W., Brockmann, G. A., Dannenberger, D. (2019). A method for analyzing fatty acids in cattle hair, with special emphasis on lauric acid and myristic acid. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 121 (11), 1900143.
- [307] Adewusi, E. A. ve Steenkamp, V. (2011). In vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from southern Africa. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 4 (10), 829-835.
- [308] Hung, H. Y., Qian, K., Morris-Natschke, S. L., Hsu, C. S., Lee, K. H. (2012). Recent discovery of plant-derived anti-diabetic natural products. *Natural Product Reports*, 29 (5), 580-606.
- [309] Qi, L. W., Liu, E. H., Chu, C., Peng, Y. B., Cai, H. X., Li, P. (2010). Anti-diabetic agents from natural products—an update from 2004 to 2009. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10 (4), 434-457.
- [310] Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E. ve Berset, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food Science and Technology*. 28 (1), 25-30.
- [311] Apak, R., Güclü, K., Özyürek, M., Celik, S. E. (2008). Mechanism of antioxidant capacity assays and the CUPRAC (cupric ion reducing antioxidant capacity) assay. *Microchimica Acta*, 160 (4), 413-419.
- [312] Amsterdam, D. (1996). Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media. *Antibiotics in Laboratory Medicine*.
- [313] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast Approved Standard, M27-A2, *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA (2002).
- [314] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically, CLSI M7-A7, *Clinical and Laboratory Standards Institute*, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA (2006).

- [315] König, W., Hochmuth, D. ve Joulain, D. (2001). Terpenoids and related constituents of essential oils, library of massfinder 2.1. *Institute of Organic Chemistry, Hamburg*.
- [316] Adams, R. P. (2007). Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry. *Allured Publishing Corporation Carol Stream*.
- [317] Fang, N., Yu, S. ve Prior, R. L. (2002). LC/MS/MS characterization of phenolic constituents in dried plums. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50 (12), 3579-3585.
- [318] El-Shazly, M. A., Hamed, A.A., Kabary, H. A., Ghareeb, M. A. (2021). LC-MS/MS profiling, antibiofilm, antimicrobial and bacterial growth kinetic studies of *Pluchea dioscoridis* extracts. *Acta Chromatographica*, 34 (3), 338-350.
- [319] Clifford, M. N. (2000). Chlorogenic acids and other cinnamates—nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80 (7), 1033-1043.
- [320] Clifford, M. N., Knight, S. ve Kuhnert, N. (2005). Discriminating between the six isomers of dicaffeoylquinic acid by LC-MSⁿ. *Journal of Agricultural and food Chemistry*, 53 (10), 3821-3832.
- [321] Ahmadvand, H., Amiri, H., Elmi, Z. D., Bagheri, S. (2013). Chemical composition and antioxidant properties of *Ferula-assa-foetida* leaves essential oil. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*, 12 (2), 52-57.
- [322] Deveci, E., Tel-Çayan, G. ve Duru, M. E. (2018). Phenolic profile, antioxidant, anticholinesterase, and anti-tyrosinase activities of the various extracts of *Ferula elaeochytris* and *Sideritis stricta*. *International Journal of Food Properties*, 21(1), 771-783.
- [323] Aydın, F., Kahraman, Z. A., Türkoğlu, E. A., Müslüm, K., Severoğlu, Z. (2021). In vitro antioxidant activity and carbonic anhydrase inhibitory features of *Ferula communis* extracts. *International Journal of Agriculture Environment and Food Sciences*, 5 (4), 592-598.
- [324] Kahraman, Ç., Baysal, İ., Çankaya, İ., Göger, F., KIRIMER, N., Akdemir, Z. (2019). Acetylcholinesterase inhibitory activities and LC-MS analysis of the antioxidant *Ferula caspica* M. Bieb. and *F. halophila* Pesmen extracts. *Journal of Research in Pharmacy*, 23 (3), 543-551.

- [325] Youssef, F. S., Mamatkhanova, M. A., Mamadalieva, N. Z., Zengin, G., Aripova, S. F., Alshammari, E., Ashour, M. L. (2020). Chemical profiling and discrimination of essential oils from six *Ferula* species using GC analyses coupled with chemometrics and evaluation of their antioxidant and enzyme inhibitory potential. *Antibiotics*, 9 (8), 518.
- [326] Zengin, G., Uysal, A., Diuzheva, A., Gunes, E., Jekő, J., Cziáky, Z., Picot-Allain, C. M. N., Mahomoodally, M. F. (2018). Characterization of phytochemical components of *Ferula halophila* extracts using HPLC-MS/MS and their pharmacological potentials: A multi-functional insight. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 160, 374-382.
- [327] Ghasemi, Y., Faridi, P., Mehregan, I., Mohagheghzadeh, A. (2005). *Ferula gummosa* fruits: an aromatic antimicrobial agent. *Chemistry of Natural Compounds*, 41 (3), 311-314.
- [328] Ferrari, B., Tomi, F. ve Casanova, J. (2005). Composition and chemical variability of *Ferula communis* essential oil from Corsica. *Flavour and Fragrance Journal*, 20 (2), 180-185.
- [329] Maggi, F., Lucarini, D., Tirillini, B., Sagratini, G., Papa, F., Vittori, S. (2009). Chemical analysis of the essential oil of *Ferula glauca* L.(Apiaceae) growing in Marche (central Italy). *Biochemical Systematics and Ecology*, 37 (4), 432-441.
- [330] Dehghan, G., Solaimanian, R., Shahverdi, A. R., Amin, G., Abdollahi, M., Shafiee, A. (2007). Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Ferula szovitsiana* DC. *Flavour and Fragrance Journal*, 22 (3), 224-227.
- [331] Bukreyeva, T., Shavarda, A., Egorov, M., Matusевич, O. (2016). The chemical composition of underground part of *Ferula soongarica* (Apiaceae). *Rastitel'nye Resursy*, 52 (1), 151-156.
- [332] Kushmuradov, A. Y., Kadyrov, A. S., Saidkhodzhaev, A., Malikov, V. (1978). Structures of akiferidin and akiferidinin. *Chemistry of Natural Compounds*, 14 (6), 617-619.
- [333] Appendino, G., Spagliardi, P., Cravotto, G., Pocock, V., Milligan, S. (2002). Daucane Phytoestrogens: A Structure–Activity Study. *Journal of Natural Products*, 65 (11), 1612-1615.
- [334] Deveci, E., Tel-Çayan, G. ve Duru, M. E. (2018). Essential oil composition, antioxidant, anticholinesterase and anti-tyrosinase activities of two Turkish plant

- species: *Ferula elaeochytris* and *Sideritis stricta*. *Natural Product Communications*, 13(1).
- [335] Özek, T., Tabanca, N., Demirci, F., Wedge, D. E., Başer, K. (2010). Enantiomeric distribution of some linalool containing essential oils and their biological activities. *Records of Natural Products*, 4 (4), 180-192.
- [336] Aprotosoiaie, A. C., Hăncianu, M., Costache, I. I., Miron, A. (2014). Linalool: a review on a key odorant molecule with valuable biological properties. *Flavour and Fragrance Journal*, 29 (4), 193-219.
- [337] Schepetkin, I. A., Kushnarenko, S. V., Özek, G., Kirpotina, L. N., Sinharoy, P., Utegenova, G. A., Abidkulova, K. T., Özek, T., Başer, K. H.C., Kovrizhina, A. R. (2016). Modulation of human neutrophil responses by the essential oils from *Ferula akitschkensis* and their constituents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64 (38), 7156-7170.
- [338] Pallister, K. B., Kushnarenko, S. V., Özek, G., Özek, T., Abidkulova, K. T., Voyich, J. M. (2018). Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from *Ferula* L. species against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, 23, 1679.
- [339] Mutlucan, M., Erbaş, S., Erdoğan, Ü., Şanlı, A. (2020). *Ferula* (*Ferula gummosa* Boiss.) meyvelerinde uçucu ve sabit yağ verimleri ile bileşenlerinin belirlenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 24 (3), 526-532.
- [340] Asilbekova, D., Ozek, G. ve Ozek, T. (2022). Constituent composition of essential oil and fatty acids from fruit of *Ferula tschimganica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 58 (5), 956-958.
- [341] Uitterhaegen, E., Sampaio, K. A., Delbeke, E. I., De Greyt, W., Cerny, M., Evon, P., Merah, O., Talou, T., Stevens, C. V. (2016). Characterization of French coriander oil as source of petroselinic acid. *Molecules*, 21 (9), 1202.
- [342] Rahali, F. Z., Lamine, M., Rebey, I. B., Wannas, W. A., Hammami, M., Selmi, S., Mliki, A., Sellami, I. H. (2021). Biochemical characterization of fennel (*Ferula communis* L.) different parts through their essential oils, fatty acids and phenolics. *Acta Scientiarum Polonorum Hortorum Cultus*, 20 (1), 3-14.
- [343] Saidkhodzhaev, A. ve Nikonov, G. (1976). The structure of teferidin—A new ester from the fruit of *Ferula tenuisecta*. *Chemistry of Natural Compounds*, 12 (1), 96-97.

- [344] Al-Mughrabi, K. I. ve Aburjai, T. A. (2003). Fungitoxic activity of root extracts from *Ferula harmonis*. *Phytopathologia Mediterranea*, 42 (2), 141-148.
- [345] Alkhatib, R., Hennebelle, T., Joha, S., Idziorek, T., Preudhomme, C., Quesnel, B., Sahpaz, S., Bailleul, F. (2008). Activity of elaeochytrin A from *Ferula elaeochytris* on leukemia cell lines. *Phytochemistry*, 69 (17), 2979-2983.
- [346] Khasanov, T. K., Saidkhodzhaev, A. ve Nikonov, G. (1974). Structure of teferin, a new complex ether from the roots of *Ferula tenuisecta* (Russian). *Chemistry of Natural Compounds*, 528-529.
- [347] Macho, A., Blanco-Molina, M., Spagliardi, P., Appendino, G., Bremner, P., Heinrich, M., Fiebich, B. L., Muñoz, E. (2004). Calcium ionophoretic and apoptotic effects of ferutinin in the human Jurkat T-cell line. *Biochemical Pharmacology*, 68 (5), 875-883.
- [348] Nazrullaev, S., Saidkhodzhaev, A., Akhmedkhodzhaeva, K. S., Syrov, V., Rasulev, B., Khushbaktova, Z. (2008). Estrogen activity of terpenoids from plants of the genus *Ferula*. *Chemistry of Natural Compounds*, 44 (5), 572-577.
- [349] Ikeda, K., Arao, Y., Otsuka, H., Nomoto, S., Horiguchi, H., Kato, S., Kayama, F. (2002). Terpenoids found in the Umbelliferae family act as agonists/antagonists for ER α and ER β : differential transcription activity between ferutinine-liganded ER α and ER β . *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 291 (2), 354-360.
- [350] Colman-Saizarbitoria, T., Boutros, P., Amesty, A., Bahsas, A., Mathison, Y., del Rosario, G. M., Israel, A. (2006). Ferutinin stimulates nitric oxide synthase activity in median eminence of the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 106 (3), 327-332.
- [351] Saidkhodzhaev, A. ve Nikonov, G. (1974). Esters of the roots of *Ferula kuhistanica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 10 (4), 538-538.
- [352] Al-Hazimi, H. M. (1986). Terpenoids and a coumarin from *Ferula sinaica*. *Phytochemistry*, 25 (10), 2417-2419.
- [353] Appendino, G., Jakupovic, J., Alloatti, S., Ballero, M. (1997). Daucane esters from *Ferula arrigonii*. *Phytochemistry*, 45 (8), 1639-1643.
- [354] Mamoci, E., Cavoski, I., Simeone, V., Mondelli, D., Al-Bitar, L., Caboni, P. (2011). Chemical composition and in vitro activity of plant extracts from *Ferula*

- communis* and *Dittrichia viscosa* against postharvest fungi. *Molecules*, 16 (3), 2609-2625.
- [355] Abramov, A. Y., Zamaraeva, M. V., Hagelgans, A. I., Azimov, R. R., Krasilnikov, O. V. (2001). Influence of plant terpenoids on the permeability of mitochondria and lipid bilayers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1512 (1), 98-110.
- [356] Khalilov, R., Mamatkhanov, A. ve Kotenko, L. (2009). Technology for isolating estrogen preparation ferulen from *Ferula tenuisecta* roots. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 43 (10).
- [357] Maiuolo, J., Musolino, V., Guarnieri, L., Macrì, R., Coppoletta, A. R., Cardamone, A., Serra, M., Gliozzi, M., Bava, I., Lupia, C. (2022). *Ferula communis* L. (Apiaceae) root acetone-water extract: phytochemical analysis, cytotoxicity and in vitro evaluation of estrogenic properties. *Plants*, 11 (15), 1905.
- [358] Al-Ja'fari, A. H., Vila, R., Freixa, B., Tomi, F., Casanova, J., Costa, J., Cañigueral, S. (2011). Composition and antifungal activity of the essential oil from the rhizome and roots of *Ferula hermonis*. *Phytochemistry*, 72 (11-12), 1406-1413.
- [359] Gonzalez, A., Díaz, J. G., López, L. A., Valencia, E., De Paz, P. P., Barrera, J. B. (1993). Sesquiterpene esters and sesquiterpene coumarin ethers from *Ferula linkii*-TF. *Phytochemistry*, 33 (4), 863-866.
- [360] Sgarbossa, A., Giacomazza, D. ve Di Carlo, M. (2015). Ferulic acid: a hope for Alzheimer's disease therapy from plants. *Nutrients*, 7 (7), 5764-5782.
- [361] Aybek, R., Nilufar, M. ve Keyser, S. (2018). Determination of volatile oil and ferulic acid in different parts of wild *Ferula sinkiangensis* KM Shen and *Ferula fukanensis* KM shen cultivars. *Medicinal Plant*, 9 (1), 36-38.
- [362] Ding, X., Tan, Y. ve Zhang, Y. (2011). Pharmacognostic identification of *Ferula sinkiangensis*. *China Pharmacy*, 35, 3307-3309.
- [363] Zhao, Z. ve Moghadasian, M. H. (2008). Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: A review. *Food Chemistry*, 109 (4), 691-702.
- [364] Perluigi, M., Joshi, G., Sultana, R., Calabrese, V., De Marco, C., Coccia, R., Cini, C., Butterfield, D. A. (2006). In vivo protective effects of ferulic acid ethyl ester

- against amyloid-beta peptide 1–42-induced oxidative stress. *Journal of Neuroscience Research*, 84 (2), 418-426.
- [365] Yan, J. J., Cho, J. Y., Kim, H. S., Kim, K. L., Jung, J. S., Huh, S. O., Suh, H. W., Kim, Y. H., Song, D. K. (2001). Protection against β -amyloid peptide toxicity in vivo with long-term administration of ferulic acid. *British Journal of Pharmacology*, 133 (1), 89-96.
- [366] Sri Balasubashini, M., Rukkumani, R. ve Menon, V. (2003). Protective effects of ferulic acid on hyperlipidemic diabetic rats. *Acta Diabetologica*, 40 (3), 118-122.
- [367] Ohnishi, M., Matuo, T., Tsuno, T., Hosoda, A., Nomura, E., Taniguchi, H., Sasaki, H., Morishita, H. (2004). Antioxidant activity and hypoglycemic effect of ferulic acid in STZ-induced diabetic mice and KK-A^y mice. *Biofactors*, 21 (1-4), 315-319.
- [368] Chang, C., Chiu, J., Tseng, L., Chang, C., Chien, T., Wu, C., Lui, W. (2006). Modulation of HER2 expression by ferulic acid on human breast cancer MCF7 cells. *European Journal of Clinical Investigation*, 36 (8), 588-596.
- [369] Kawabata, K., Yamamoto, T., Hara, A., Shimizu, M., Yamada, Y., Matsunaga, K., Tanaka, T., Mori, H. (2000). Modifying effects of ferulic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Letters*, 157 (1), 15-21.
- [370] Suzuki, A., Yamamoto, M., Jokura, H., Fujii, A., Tokimitsu, I., Hase, T., Saito, I. (2007). Ferulic acid restores endothelium-dependent vasodilation in aortas of spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Hypertension*, 20 (5), 508-513.
- [371] Wang, B., Ouyang, J., Liu, Y., Yang, J., Wei, L., Li, K., Yang, H. (2004). Sodium ferulate inhibits atherosclerosis in hyperlipidemia rabbits. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 43 (4), 549-554.
- [372] Li, G. Z. (2015). Chemical constituents from seeds of *Ferula sinkiangensis*. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 24, 1730-1736.
- [373] Gao, X. H., Zhang, S. D., Wang, L. T., Yu, L., Zhao, X. L., Ni, H. Y., Wang, Y. Q., Wang, J. D., Shan, C. H., Fu, Y. J. (2020). Anti-inflammatory effects of neochlorogenic acid extract from mulberry leaf (*Morus alba* L.) against LPS-stimulated inflammatory response through mediating the AMPK/Nrf2 signaling pathway in A549 cells. *Molecules*, 25 (6), 1385.

- [374] Yu, M. H., Hung, T. W., Wang, C. C., Wu, S. W., Yang, T. W., Yang, C. Y., Tseng, T. H., Wang, C. J. (2021). Neochlorogenic acid attenuates hepatic lipid accumulation and inflammation via regulating miR-34a in vitro. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (23), 13163.
- [375] Ahn, H. S., Kim, H. J., Na, C., Jang, D. S., Shin, Y. K., Lee, S. H. (2021). The protective effect of *Adenocaulon himalaicum* Edgew. And its bioactive compound neochlorogenic acid against uvb-induced skin damage in human dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes. *Plants*, 10 (8), 1669.
- [376] Parejo, I., Jauregui, O., Sánchez-Rabaneda, F., Viladomat, F., Bastida, J., Codina, C. (2004). Separation and characterization of phenolic compounds in fennel (*Foeniculum vulgare*) using liquid chromatography–negative electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52 (12), 3679-3687.
- [377] Haghi, G., Hatami, A., Mehran, M., Hosseini, H. (2014). Caffeic acid derivatives from *Bupleurum chinense*. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 9 (5), 323.
- [378] Cui, X., Hu, J., Chen, Z., Ren, H. (2022). Qualitative analysis and quality evaluation of *Pimpinella thellungiana* by serum pharmacochemistry, network pharmacology, and QAMS. *Journal of AOAC International*, 106 (1), 179-191.
- [379] Kang, W. S., Choi, H., Lee, K. H., Kim, E., Kim, K. J., Kim, J. S., Na, C. S., Kim, S. (2021). *Peucedanum japonicum* Thunberg and its active components mitigate oxidative stress, inflammation and apoptosis after urban particulate matter-induced ocular surface damage. *Antioxidants*, 10 (11), 1717.
- [380] Zhao, X. L., Yu, L., Zhang, S. D., Ping, K., Ni, H. Y., Qin, X. Y., Zhao, C. J., Wang, W., Efferth, T., Fu, Y. J. (2020). Cryptochlorogenic acid attenuates LPS-induced inflammatory response and oxidative stress via upregulation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in RAW 264.7 macrophages. *International Immunopharmacology*, 83, 106436.
- [381] Elansary, H. O., Szopa, A., Kubica, P., Ekiert, H., Klimek-Szczykutowicz, M., El-Ansary, D. O., Mahmoud, E. A. (2020). Polyphenol profile and antimicrobial and cytotoxic activities of natural *Mentha* × *piperita* and *Mentha longifolia* populations in Northern Saudi Arabia. *Processes*, 8 (4), 479.

- [382] Zhou, Y. (2020). The protective effects of cryptochlorogenic acid on β -cells function in diabetes in vivo and vitro via inhibition of ferroptosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 1921.
- [383] Hashemi, Z., Mohammadyan, M., Naderi, S., Fakhari, M., Biparva, P., Akhtari, J., Ebrahimzadeh, M. A. (2021). Green synthesis of silver nanoparticles using *Ferula persica* extract (Fp-NPs): Characterization, antibacterial, antileishmanial, and in vitro anticancer activities. *Materials Today Communications*, 27, 102264.
- [384] Nazir, N., Nisar, M., Zahoor, M., Uddin, F., Ullah, S., Ullah, R., Ansari, S. A., Mahmood, H. M., Bari, A., Alobaid, A. (2021). Phytochemical analysis, in vitro anticholinesterase, antioxidant activity and in vivo nootropic effect of *Ferula ammoniacum* (*Dorema ammoniacum*) D. Don. in scopolamine-induced memory impairment in mice. *Brain Sciences*, 11 (2), 259.
- [385] Pavlović, I., Radenković, M., Branković, S., Milenković, M. T., Niketić, M., Ušjak, L., Petrović, S. (2022). Spasmolytic, gastroprotective and antioxidant activities of dry methanol extract of *Ferula heuffelii* underground parts. *Chemistry & Biodiversity*, 19 (5).
- [386] Meng, S., Cao, J., Feng, Q., Peng, J., Hu, Y. (2013). Roles of chlorogenic acid on regulating glucose and lipids metabolism: a review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: Ecam*, 2013.
- [387] Cho, A. S., Jeon, S. M., Kim, M. J., Yeo, J., Seo, K. I., Choi, M. S., Lee, M. K. (2010). Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. *Food and Chemical Toxicology*, 48 (3), 937-943.
- [388] Fernandez, M., Saenz, M. ve Garcia, M. (1998). Anti-inflammatory activity in rats and mice of phenolic acids isolated from *Scrophularia frutescens*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 50 (10), 1183-1186.
- [389] Suzuki, A., Kagawa, D., Ochiai, R., Tokimitsu, I., Saito, I. (2002). Green coffee bean extract and its metabolites have a hypotensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension Research*, 25 (1), 99-107.
- [390] Karunanidhi, A., Thomas, R., Van Belkum, A., Neela, V. (2013). In vitro antibacterial and antibiofilm activities of chlorogenic acid against clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* including the trimethoprim/sulfamethoxazole resistant strain. *BioMed Research International*, 2013.

- [391] Spínola, V. ve Castilho, P. C. (2016). Phytochemical profile, chemotaxonomic studies, and in vitro antioxidant activities of two endemisms from Madeira Archipelago: *Melanoselinum decipiens* and *Monizia edulis* (Apiaceae). *Chemistry & Biodiversity*, 13 (10), 1290-1306.
- [392] Etemadi-Tajbakhsh, N., Faramarzi, M. A. ve Delnavazi, M. R. (2020). 1, 5-dicaffeoylquinic acid, an α -glucosidase inhibitor from the root of *Dorema ammoniacum* D. Don. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 15 (5), 429.
- [393] Gočmanac-Ignjatović, M., Kitić, D., Radenković, M., Kostić, M., Milutinović, M., Nedin-Ranković, G., Branković, S. (2018). The effect of the aqueous and methanol fennel stem extracts (*Foeniculum vulgare* Miller) on isolated rat ileum contractility. *Vojnosanitetski Pregled*, 75(8).
- [394] Heilmann, J., Merfort, I. ve Weiss, M. (1995). Radical scavenger activity of different 3', 4'-dihydroxyflavonols and 1, 5-dicaffeoylquinic acid studied by inhibition of chemiluminescence. *Planta Medica*, 61 (05), 435-438.
- [395] Xiao, H. B., Cao, X., Wang, L., Run, X. Q., Su, Y., Tian, C., Sun, S. G., Liang, Z. H. (2011). 1, 5-dicaffeoylquinic acid protects primary neurons from amyloid β 1-42-induced apoptosis via PI3K/Akt signaling pathway. *Chinese Medical Journal*, 124 (17), 2628-2635.
- [396] Yin, X. L., Xu, B. Q. ve Zhang, Y. Q. (2018). *Gynura divaricata* rich in 3, 5-/4, 5-dicaffeoylquinic acid and chlorogenic acid reduces islet cell apoptosis and improves pancreatic function in type 2 diabetic mice. *Nutrition & Metabolism*, 15, 73.
- [397] Kim, S. S., Park, R. Y., Jeon, H. J., Kwon, Y. S., Chun, W. (2005). Neuroprotective effects of 3,5-dicaffeoylquinic acid on hydrogen peroxide-induced cell death in SH-SY5Y cells. *Phytotherapy Research*, 19 (3), 243-245.
- [398] Lee, E. J., Kim, J. S., Kim, H. P., Lee, J. H., Kang, S. S. (2010). Phenolic constituents from the flower buds of *Lonicera japonica* and their 5-lipoxygenase inhibitory activities. *Food Chemistry*, 120 (1), 134-139.
- [399] Danino, O., Gottlieb, H. E., Grossman, S., Bergman, M. (2009). Antioxidant activity of 1, 3-dicaffeoylquinic acid isolated from *Inula viscosa*. *Food Research International*, 42 (9), 1273-1280.
- [400] Slanina, J., Táborská, E., Bochořáková, H., Slaninová, I., Humpa, O., Robinson Jr, W. E., Schram, K. H. (2001). New and facile method of preparation of the anti-

HIV-1 agent, 1, 3-dicaffeoylquinic acid. *Tetrahedron Letters*, 42 (19), 3383-3385.

- [401] Rice-Evans, C. A., Miller, N. J. ve Paganga, G. (1996). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20 (7), 933-956.
- [402] Kiokias, S., Proestos, C. ve Oreopoulou, V. (2020). Phenolic acids of plant origin—A review on their antioxidant activity in vitro (o/w emulsion systems) along with their in vivo health biochemical properties. *Foods*, 9 (4), 534.

http-1 <http://www.theplantlist.org/tp11.1/search?q=Ferula> (Erişim tarihi:30.10.2022)

http-2 <https://sciencesolutions.wiley.com/solutions/technique/gc-ms/> (Erişim tarihi: 02.04.2021)